

*Фармацевтический  
журнал*

4  
1978

*АБРАМОВА О. І.— головний редактор*

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

*БОРЗУНОВ Є. Є.,  
БОРИСОВ М. І.,  
ГУБСЬКИЙ І. М.,  
МАКСЮТІНА Н. П.,  
САЛО Д. П.,  
ТКАЧУК В. А. (заступник редактора),  
ТРІНУС Ф. П. (заступник редактора),  
ТУРКЕВИЧ М. М.,  
ЧЕКМАН І. С.,  
ШУРАЄВА Т. К. (відповідальний секретар).*



**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

*БАРТОЛОМЕЄВ 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 ЗДОРОВЯ  
УРСР

ЛІПЕНЬ—СЕРПЕНЬ  
ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВЯ»  
Київ — 1978

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ № 4

ЗМІСТ

До 60-річчя радянської охорони здоров'я

Павлов О. В. Радянський охороні здоров'я — 60 років . . . . .

Зорін Б. О. Стан і перспективи розвитку аптечної служби на Прикарпатті в десятій п'ятирічці . . . . .

Чуб Н. В. Про дальнє поліпшення лікарського обслуговування населення Полтавської області . . . . .

Єгоров Б. П. Організація лікарського обслуговування лікувально-профілактичних закладів та населення міста Києва . . . . .

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Мазур І. А. Синтез і властивості  $\alpha$ -гетерил-,  $\alpha$ -аміногетерилкарбонових кислот та їх похідних . . . . .

Салама Х. М., Владзімірська О. В. Похідні 1,4-ди-(тіазолідиндіон-2',4'-іл-3')-бутану . . . . .

Панасюк Е. М., Луцік О. Д. Одержання та дослідження властивостей індивідуальних компонентів лектину екстракту насіння кліщовини . . . . .

Багрій О. К., Василенко Т. Е. Вивчення реакції ціанетилування арильних похідних 2-тіоімідазолу . . . . .

Каган Ф. Е., Митченко Ф. А., Кириченко Л. О., Когет Т. О. Кількісне визначення платифіліну гідротартрату в лікарських сумішах методом хроматографії на папері . . . . .

Мішель Ілія Ель-Коммос. Спектрофотометриче визначення флавоноїдів з застосуванням 2-аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти . . . . .

Супрун П. П. Кількісне напівмікро- та мікровизначення пілокарпіну гідрохлориду через утворення полійодидних комплексів . . . . .

Свінчук В. С., Крамаренко В. П., Орлинський М. М. Визначення тіоацетазону в біологічному матеріалі . . . . .

Савченко В. М., Хворостинка В. М. Вплив препаратору з чистецю здутого на протікання експериментального гепатиту у шурів . . . . .

Горчакова Н. А., Бударін Л. І., Сучкова Р. В., Чек-

CONTENTS

60-ty Years of Public Health

- 3 Pavlov O. V. Sixty Years of Soviet Public Health  
9 Zorin B. O. Status and Perspectives of Development of the Pharmaceutic Service in Prikarpatye in the Tenth Five-Year Plan  
13 Chub N. V. On Further Improvement of Medicinal Service to the Population of Poltava Region  
17 Egoryov B. P. Organization of Drug Service for Therapeutic and Prophylactic Institutions and Population of Kiev

ORIGINAL PAPERS

- 13 Mazur I. A. Synthesis and Properties of  $\alpha$ -Heteryl-,  $\alpha$ -Aminoheterocarbonic Acids and Their Derivatives  
26 Salama H. M., Vladzimirskaya O. V. Derivatives of 1,4-di-(thiazolidindione-2', 4'-yl-3')-butane  
29 Panasiuk E. M., Lutsik O. D. Obtaining and Investigation of the Properties of Individual Components of Lectin An Extract of Ricinus Seeds  
33 Bagriy O. K. and Vasilenko T. E. A Study of the Reaction of Cyanacetylation of Aryl Derivatives of 2-thioimidason  
36 Kagan F. E., Mitchenko F. A., Kirichenko L. O., Koget T. O. Quantitative Determination of Platypheiline Hydrotartrate in Drug Mixtures by the Method of Paper Chromatography  
39 Michael Ilia El-Kommoss. Spectrophotometric Determination of Flavonoids Using 2-aminoethyl Ether of Diphenylboric Acid  
43 Suprun P. P. Quantitative Semimicro- and Microdetermination of Pilocarpin Hydrochloride Through Formation of Polyiodide Complexes  
48 Svinchuk V. S., Kramarenko V. P. and Orlinsky M. M. Determination of Thioacetone in Biological Material  
50 Savchenko V. M. and Khvologostinka V. M. Effect of a Preparation from Stachys Inflata on the Course of Experimental Hepatitis in Rats  
Gorchakova N. A., Budarin L. I., Suchkova R. V. and Chek-

ман I. С. Вивчення процесів комплексоутворення К-строфантину-β з іонами кальцію і вплив цих процесів на кардіотонічний ефект серцевих глюкозидів . . . . .

Максютіна Н. П., Нікітіна Н. І., Ліпкан Г. М., Горін А. Г., Войтенко І. М. Хімічний склад і гіпохолестеринемічна дія деяких препаратів з листя подорожника великого . . . . .

Бондаренко Г. І., Осипович А. П. Коєфіцієнти збільшення об'єму для розчинів і суспензій деяких лікарських речовин . . . . .

Слободянюк М. М., Головкін В. О., Грошовий Т. А. Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм . . . . .

Борзунов Е. Е. Застосування системи Si (Si) в технології ліків . . . . .

Шураєва Т. К., Галенко Д. М. Наукометричний підхід до вивчення тенденцій розвитку фармації . . . . .

Солодухін В. В., Криков В. І. Удосконалення вантажопереробки і зберігання мінеральної води на аптечних складах . . . . .

#### КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

#### КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Сухомлинов О. К., Боровська Н. В., Горбанюк А. Г., Переpeлиця А. Ф. Кількісне визначення сульфадиметоксину методом інфрачервоної спектроскопії . . . . .

Рибачук Д. В., Конев Ф. А., Курченко І. Н. Вивчення стабільності та якості препаратів фенольного характеру для ін'єкцій . . . . .

Луцко П. П., Печерський П. П., Постриган І. Г. Фотоелектроколориметричне визначення фепромарону . . . . .

#### ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

man I. S. A Study of the Processes of Complex-Formation of K-Strophanthine-β with Ions of Calcium and the Influence of These Processes on the Cardiotonic Effect of Cardiac Glycosides

Maksytina N. P., Nikitina N. I., Lipkan G. M., Gorin A. G. and Voitenko I. M. Chemical Composition and Hypocholesterolemic Action of Some Drugs from Plantago Major Leaves

Bondarenko G. I. and Osipovich A. P. Volume Increase Coefficients for Solutions and Suspensions of Some Medicinal Agents

Slobodianiuk M. M., Golovkin V. O. and Groshovyi T. A. Optimization of Technology and Investigation of Rectal Drug Forms

Borzunov E. E. Use of the Si System in Drug Technology

Shurayeva T. K. and Galenko D. M. Metrologic Approach to Investigating Tendencies of Development of Pharmaceutics

Solodukhin V. V. and Krikov V. I. Perfection of Load-Processing and Storage of Mineral Water in Pharmacy Store-Houses

#### BOOK REVIEWS

#### SHORT COMMUNICATIONS

Sukhomlinov O. K., Borovska N. V., Gorbanuk A. G. and Perepelitsia A. F. Quantitative Determination of Sulfadimethoxine by the Method of Infrared Spectroscopy

Rybachuk D. V., Konev F. A., Kurchenko I. N. A Study of the Stability and Quality of Agents of the Phenol Character for Injections

Lutsko P. P., Pechersky P. P. and Postrigan I. G. Photoelectrocolorimetric Determination of Phepromaron

#### CONSULTATION BY CORRESPONDENCE

## **До 60-річчя радянської охорони здоров'я**

УДК 614.27

### **РАДЯНСЬКІЙ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я 60 РОКІВ**

**O. В. ПАВЛОВ**

*Заступник Міністра охорони здоров'я УРСР*

11 липня 1978 року минуло 60 років від дня підписання засновником Комуністичної партії і Радянської держави В. І. Леніним Декрету про створення Народного комісаріату охорони здоров'я РРФСР. Цю дату вважають днем народження соціалістичної системи охорони здоров'я. Її створення нерозривно зв'язують з ім'ям В. І. Леніна, який вважав, що охорона народного здоров'я є одним з головних першочергових завдань Радянської влади.

На той час у країні була невелика, до того ж зруйнована під час першої світової і громадянської воєн та іноземної інтервенції мережа лікувальних закладів і аптек, надто обмежена кількість медичних кадрів. За таких умов Наркомздоров'ю РРФСР, який очолив революціонер, більшовик М. О. Семашко, слід було вперше розробити основні принципи соціалістичної охорони здоров'я, знайти найраціональніші форми організації медичної допомоги населенню. Велику, неоціненну допомогу Наркомздоров'ю подавали Комуністична партія, уряд і особисто В. І. Ленін, з яким Наркомздоров'я погоджував усі основні законопроекти.

Відповідно до програми РКП(б), прийнятої на VIII з'їзді партії у 1919 р., Наркомздоров'я, керуючись вказівками В. І. Леніна, розробив основні принципи радянської охорони здоров'я. Генеральною лінією було визначено профілактичну спрямованість охорони здоров'я народу, що забезпечувалась соціально-економічними заходами держави і специфічною діяльністю органів охорони здоров'я, лікувально-профілактичних і санітарно-гігієнічних закладів.

Система організації державної охорони здоров'я на нових началах, створена вперше в РРФСР, дісталася розвитку і в інших союзних республіках, які запозичили досвід роботи органів охорони здоров'я Російської Федерації, в тому числі в Українській РСР. У лютому 1920 р. при підтримці Наркомату охорони здоров'я РРФСР і особисто В. І. Леніна на Україні розпочав активну роботу Народний комісаріат охорони здоров'я УРСР. У республіці розгортається широке оновлення лікувально-профілактичної мережі, висуваються і провадяться у життя важливі санітарні реформи, приділяється велика увага охороні здоров'я сільського населення.

Постійна підтримка Комуністичної партії та уряду допомогли Наркомздоров'ю з самого початку розвитку радянської охорони здоров'я завжди йти в ногу з часом, забезпечувати медичне обслуговування трудящих молодої Країни Рад на вирішальних ділянках соціалістичного будівництва. Так було в роки громадянської війни, в період відновлення зруйнованих війною промисловості і сільського господарства, під час перших п'ятирічок. Усі ці роки йшла велика робота по розвитку мережі закладів охорони здоров'я, відкриттю й укріпленню вищої та середньої медичної школи. Створена за ці роки система радянської охорони здоров'я, що є частиною єдиної планової державної радянської системи, з честю витримала випробування сурових років Великої Вітчизняної війни.

Під час другої світової війни в країні не було епідемій — неминучих супутників усіх попередніх воєн. Велику кількість поранених і хворих було повернено до рядів Радянської Армії, чого не змогла зробити жодна військово-медична служба у світі. Все це було досягнуто завдяки патріотизму радянських лікарів, їх високій кваліфікації, своє-

часній розробці важливих проблем військово-польової хірургії і терапії.

Комунацістична партія і Радянський уряд завжди приділяли велику увагу питанням охорони здоров'я народу. Значне місце зайняли ці питання на XXII з'їзді КПРС, що прийняв нову Програму партії, в якій було накреслено здійснення заходів по повному задоволенню населення в усіх видах медичної допомоги.

Значною віхою в розвитку охорони здоров'я стала постанова ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню охорони здоров'я і розвитку медичної науки в країні» (1968 р.), що означувала новий етап у будівництві охорони здоров'я. Поглиблена увага питанням охорони здоров'я приділив XXIV з'їзд КПРС. Особливе місце у виконанні директив XXIV з'їзду КПРС зайняла дев'ята п'ятирічка. Плідно розвивалася в ці роки й охорона здоров'я Радянської України. На розвиток закладів охорони здоров'я було виділено 487,5 млн. крб., а щорічний бюджет охорони здоров'я зростав на 60 млн. крб. До кінця п'ятирічки він наблизився до 2 млрд. крб. Оптимального рівня досяг показник забезпечення населення республіки стаціонарною медичною допомогою і лікарським обслуговуванням. Значно укріпилася мережа медико-санітарних частин для переважного обслуговування робітників промислових підприємств. Якісні зрушення відбулися в охороні здоров'я сільського населення. У практику медицини було впроваджено ряд нових наукових ідей та розробок, дістали затвердження і поширення нові гігієнічні нормативи, спрямовані на охорону праці й оточуючого середовища.

У доповіді на п'ятій сесії Верховної Ради УРСР (червень 1977 р.) член Політбюро ЦК КПРС перший секретар ЦК Компартії України тов. В. В. Щербицький підкреслив поступальне зростання охорони здоров'я в республіці. Майже у 27 разів збільшились у порівнянні з 1936 р. витрати на медичне обслуговування, кількість лікарів, що обслуговують населення УРСР, зросла з 24,6 тис. до 162 тис.

Показовими є ті зміни, що відбулися за 60 років у медикаментозному забезпеченні населення республіки.

До Великої Жовтневої соціалістичної революції лікарська допомога населеню була на низькому рівні, аптеки, в основному, належали приватним власникам, у середньому одна аптека обслуговувала 25,5 тис. жителів. Не вистачало спеціалістів з фармацевтичною освітою.

Аптечних працівників жорстоко експлуатували, їм доводилося працювати по 14—15 годин на добу, стоячи, в не пристосованих до роботи приміщеннях. Вартість ліків була дуже високою і малодоступною для трудящого населення.

Тільки після встановлення Радянської влади на Україні аптечна справа, як невід'ємна частина радянської охорони здоров'я, була поставлена на службу трудовому народу.

Найважливішим політичним і державним актом, що визначив шляхи розвитку й організації аптечної справи в країні, став підписаний у грудні 1918 року В. І. Леніним декрет «Про націоналізацію аптек». Відповідний документ було прийнято в травні 1919 р. Радою Народних Комісарів України. Лікарське забезпечення населення молодої Країни Рад ґрунтувалося на принципі максимального наближення і забезпечення всіх трудящих загальнодоступною кваліфікованою безплатною лікарською допомогою.

Швидкими темпами розвивалася мережа нових аптечних установ: складів, галенових лабораторій, аптек, а також вітчизняна фармацевтична промисловість.

Мирну працю радянських людей перервала Велика Вітчизняна війна, під час якої в УРСР було знищено 1807 аптек, або 75% їх довоєнної кількості, 5360 аптечних пунктів, майже всі галено-фасувальні та

контрольно-аналітичні лабораторії і аптечні склади. З визволенням України від фашистських загарбників розпочалася відбудова народного господарства, в тому числі і аптечної мережі.

Значних позитивних кількісних та якісних показників у розвитку аптечної служби і поліпшенні організації лікарського обслуговування населення було досягнуто в сьомій п'ятирічці. За 1960—1965 рр. кількість аптек в УРСР зросла на 1269, або на 40,5%, а відпуск медикаментів і предметів медичного призначення збільшився майже на 50 млн. крб.

На виконання постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР від 5.07.1968 р. «Про заходи по дальшому поліпшенню охорони здоров'я і розвитку медичної науки в країні» в УРСР на протязі 1968—1976 рр. відкрито 924 аптеки, з невідповідних у нові, збудовані за типовим проектом будинки переведено 1104 аптеки, в кожній четвертій аптекі зроблено капітальний або поточний ремонт, пущено до ладу 16 аптечних складів загальною площею 93,2 тис. кв. м. За цей період збудовано і здано в експлуатацію фармацевтичні республіканські фабрики в містах Артемівську і Тернополі, крім того, проведено реконструкцію виробничих приміщень 12 фармацевтичних фабрик аптекоуправлінь облвиконкомів. Тепер у сільській місцевості, районних і більшості обласних центрів республіки є достатня кількість аптек, задовільно оснащених спеціальними меблями і технологічним обладнанням. Медикаментозну допомогу населенню України подають понад 5570 аптек, 18770 аптечних пунктів, 970 філіалів при поліклінічних відділеннях і здоровpunktах підприємств. Уперше в УРСР було організовано госпрозрахункові міжлікарняні аптеки. Досвід їх роботи показав переваги такої форми лікарського забезпечення стаціонарних хворих. Нині функціонує 220 таких аптек. Через них здійснюється медикаментозне забезпечення більш як 30% ліжкового фонду УРСР. У поточному році буде здано в експлуатацію унікальний виробничий комплекс по обслуговуванню 6 тис. стаціонарних ліжок в Миколаєві, велиki міжлікарняні аптеки в Дніпродзержинську Дніпропетровської області по обслуговуванню 4 тис. і в Ровно — 2 тис. ліжок.

Відпуск медикаментів і предметів медичного призначення населенню і лікувально-профілактичним закладам збільшився у 1977 р. проти 1976 р. на 3345 тис. крб. За останні 10 років споживання медикаментів та інших товарів медичного асортименту в перерахунку на одного жителя республіки збільшилося в 1,8 раза, при цьому темпи росту споживання за рахунок власних коштів населення зросли в 1,6 раза, а за рахунок фондів суспільного споживання — в 2,1 раза.

Завдяки зростанню й розвитку фармацевтичної промисловості, збільшенню виробництва лікарських засобів на виробничих підприємствах аптечних управлінь наявні ресурси лікарських засобів, в основному, забезпечують потребу населення і лікувально-профілактичних закладів УРСР.

Аптечні працівники України широко включилися в соціалістичне змагання, яке є могутнім фактором у розв'язанні завдань поліпшення медикаментозного забезпечення населення; підвищення ефективності і якості роботи всіх ланок аптечної системи. В усіх аптечних установах республіки прийнято колективні соціалістичні зобов'язання, понад 90% аптечних працівників взяли індивідуальні підвищені соціалістичні зобов'язання за дострокове виконання планових завдань 1978 року.

В аптечних колективах соціалістичне змагання спрямовано на дострокове виконання і перевиконання планових завдань, удосконалення форм і методів роботи аптечних установ, підвищення культури і якості їх роботи, максимальне забезпечення потреби населення і лікувально-профілактичних закладів в медикаментах і виробах медичного приз-

начення, додержання режиму економії і зниження непродуктивних витрат, підвищення економічної ефективності і рентабельності роботи аптечної системи.

Перші місяці у Всесоюзному соціалістичному змаганні за 1976—1978 рр. було присуджено аптекоуправлінням Сумського, Львівського, Дніпропетровського, Харківського облвиконкомів та Київського міськвиконкуму, які одержали перехідні Червоні Прапори Міністерства охорони здоров'я СРСР і ЦК профспілки медичних працівників.

Перші місяці в Республіканському соціалістичному змаганні з врученнем Почесної грамоти Міністерства охорони здоров'я УРСР і Українського республіканського комітету профспілки медичних працівників було присуджено аптечним управлінням Київського, Львівського, Харківського, Дніпропетровського, Волинського, Ворошиловградського облвиконкомів.

Досягнення охорони здоров'я на Україні тісно зв'язані з розвитком медичної та фармацевтичної науки. Сьогодні медичні та медико-біологічні проблеми на Україні розв'язуються в десятках науково-дослідних інститутів Міністерства охорони здоров'я УРСР, СРСР, АМН СРСР, АН УРСР, вищих навчальних закладів. У республіці працює великий загін вчених — медиків та фармацевтів, які своєю творчою працею вносять великий вклад у справу поліпшення народної охорони здоров'я. Важливі дослідження ведуться з проблем кардіології, онкології, вірусології, гігієни праці та професійних захворювань, медичної генетики, фармакології та фармації тощо. Більше 300 досліджень у галузі медицини відзначено на виставках досягнень народного господарства СРСР та УРСР, 72 комплексні теми включено в Державний план розвитку народного господарства УРСР.

Велику плідну наукову роботу в галузі фармації провадять колективи Харківського фармацевтичного інституту, Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту, фармацевтичних факультетів Львівського та Запорізького медичних інститутів і Київського інституту удосконалення лікарів, аптечного відділу Київського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології. Творча праця вчених спрямована на розробку фундаментальних прикладних і наукових досліджень у галузі фармації. Зокрема, в науковій тематиці є такі напрями, як пошук нових біологічно активних сполук синтетичного і природного походження, вивчення взаємозв'язку між хімічною будовою і біологічною активністю речовин, біофармацевтичне вивчення лікарських препаратів, розробка й удосконалення технології нових лікарських засобів, методів їх аналізу, організаційно-економічні дослідження тощо. Результати досліджень впроваджуються у практику. Так, лише за роки дев'ятої п'ятирічки науковці Харківського фармацевтичного інституту одержали 47 авторських свідоцтв на розробку нових способів одержання біологічно активних сполук синтетичного і природного походження, фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту — 47 авторських свідоцтв, науковці Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту розробили і впровадили у виробництво 28 нових препаратів і готових лікарських засобів (дигоксин, каметон, інгаліпт тощо). Тільки на кафедрі фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту було одержано 55 авторських свідоцтв і 10 закордонних патентів, за що професору М. М. Туркевичу присвоєно звання заслуженого винахідника УРСР.

Проявом великої турботи партії про здоров'я людини є історичні рішення ХХV з'їзду КПРС.

Конкретні шляхи успішного розв'язання завдань, поставлених ХХV з'їздом КПРС, накреслено у постанові ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальному поліпшенню народної охорони здо-

ров'я». В цій постанові втілено вказівки В. І. Леніна про те, що здоров'я кожної людини є суспільним надбанням. В ній розроблено заходи по дальшому розвитку охорони здоров'я і медичної науки, визначено завдання органів охорони здоров'я, передбачено широку програму соціальних і медичних заходів, спрямовану на збереження і зміцнення здоров'я трудящих, для успішної реалізації яких у республіці створено необхідні передумови. Кількісні показники забезпеченості лікарняними ліжками і медичними кадрами наблизились до оптимального рівня.

Увага органів охорони здоров'я, всіх медичних працівників має бути спрямована на удосконалення організації закладів охорони здоров'я, профілактику захворювань і попередження травматизму, підсилення охорони здоров'я дітей та жінок, розвиток матеріально-технічної бази охорони здоров'я, на розширення мережі медико-санітарних частин, зміцнення лікувально-профілактичних закладів, що надають медичну допомогу робітникам промислових підприємств і сільському населенню; на дальший розвиток спеціалізованої допомоги і створення кардіологічної служби; на поліпшення роботи науково-дослідних закладів та медичних і фармацевтичних вузів та факультетів.

Постановою ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я» визначено також завдання по значному розширенню мережі нових аптечних установ та зміцненню функціонуючої матеріально-технічної бази, підвищенню культури та якості роботи аптек.

На протязі 1978—1985 рр. передбачається будівництво складських приміщень загальною площею близько 300 тис. кв. м. Це покладає на керівників аптечних управлінь особливу відповідальність у забезпеченні своєчасного початку будівництва і повного освоєння асигнувань, що виділяються для цієї мети. Значну роботу слід здійснити по розвитку мережі нових аптек і в першу чергу у районах новобудов обласних центрів та інших міст України. Всього за цей період передбачено відкрити 350 нових госпрозрахункових аптек. Має здійснюватися робота по організації філіалів аптек при поліклінічних відділеннях, медико-санітарних частинах та здоровпунктах промислових підприємств.

Основним напрямом у розв'язанні питань поліпшення якості лікарської допомоги стаціонарним хворим є організація великих (до 2 тис. ліжок) добре оснащених міжлікарняних госпрозрахункових аптек.

Необхідно забезпечити реалізацію наданого постановою аптечним управлінням права використовувати надпланові прибутки на розвиток і зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі.

У поточній п'ятирічці підприємствами медичної промисловості буде значно збільшено обсяг виробництва лікарських засобів, у тому числі напівсинтетичних антибіотиків, нових, високоефективних препаратів для лікування серцево-судинних, психічних, онкологічних та інших захворювань. Тепер арсенал лікарських засобів перебільшує дві тисячі, а з врахуванням різних лікарських форм і дозувань — п'ять тисяч назв. Отже, одним з найважливіших завдань, поставлених перед аптечними працівниками, є забезпечення правильного визначення потреби в лікарських засобах, раціональне розподілення їх з використанням усього арсеналу ліків. Якісного складання річних замовлень промисловості на медикаменти можна досягти, використовуючи дані механізованого обліку руху медичних товарів на аптечних складах і в аптечній мережі з застосуванням електронно-обчислювальної техніки, рівня захворюваності населення, проведення органами охорони здоров'я санітарно-профілактичних заходів. До виконання цієї роботи необхідно ширше залучати вчених-медиків, головних спеціалістів Міністерства охорони здоров'я УРСР, обласних та міських відділів охорони здоров'я.

Головним напрямом у поліпшенні організації лікарського забез-

печення населення та лікувально-профілактичних закладів є впровадження в усіх аптечних установах вимог безвідмовного забезпечення хворих медикаментами за рецептами лікарів, дальнє удосконалення форм інформаційної роботи про наявні і тимчасово відсутні лікарські засоби, встановлення ділових контактів у роботі лікарів та аптечних працівників. У 1978—1985 рр. передбачено організувати 19 центрів (відділів) аптечної інформації аптечних управлінь і 86 кабінетів фармацевтичної інформації при поліклінічних відділеннях лікувально-профілактичних закладів. Для поліпшення медикаментозного забезпечення населення необхідно також значно краще використовувати можливості і резерви фармацевтичних фабрик, особливо на виробництві готових і фасованих ліків, розфасовці лікарської рослинної сировини.

Слід відзначити велику роботу, що провадиться аптечними працівниками по заготівлі дикорослої лікарської рослинної сировини. Обсяг заготівлі лікарських рослин за дев'яту п'ятирічку зріс у два рази у порівнянні з попереднім періодом. За 1977 р. в республіці заготовлено 1675 тонн лікарської рослинної сировини. Аптечним працівникам слід використовувати досвід, нагромаджений у цій важливій роботі, і спрямовувати її на забезпечення виконання плану як за обсяgom, так і в номенклатурі. Особливу увагу при цьому слід приділяти недопущенню нерационального збирання лікарських рослин, виснаження природних ресурсів, ліквідації продажу лікарських рослин приватними особами.

Відповідно до наказу Міністра охорони здоров'я СРСР від 27.12.1976 р. № 1230 «Про порядок виліковування рецептів для амбулаторних хворих з відпуском по них ліків» вимагається підсилення санітарно-освітньої роботи серед населення про школу самолікування, невіправданого застосування ліків без призначення лікарів. З положеннями і вимогами наказу мають бути ознайомлені всі медичні і фармацевтичні працівники республіки. Аптечні управління разом з органами охорони здоров'я повинні забезпечити належний дійовий контроль за виконанням вимог наказу.

На виконання рішень грудневого (1977 р.) Пленуму ЦК КПРС необхідно підсилити економічні фактори в управлінні аптечним господарством, викорінювати факти безгосподарності, скорочувати до мінімуму непродуктивні втрати, забезпечити рентабельність роботи аптечних установ, підвищувати продуктивність праці. Вимагається систематичне проведення профілактичних заходів щодо забезпечення збереження товарно-матеріальних цінностей, підвищення рівня проведення ревізій і перевірок.

Організаторську діяльність аптечних управлінь потрібно сконцентрувати на головних проблемах поліпшення лікарської допомоги населенню, на підвищенні ефективності і якості роботи аптечних установ. Особливу увагу слід приділяти розвитку всіх форм соціалістичного змагання, організації наставництва, руху за комуністичне ставлення до праці.

Необхідно ширше використовувати моральні і матеріальні стимули заохочення переможців соціалістичного змагання, організувати справу так, щоб досягнення передових колективів стали надбанням усіх аптечних працівників області, республіки. Слід налагодити чітку систему поновлення знань, підвищення кваліфікації спеціалістів.

Програма по дальньому поліпшенню медичного обслуговування населення, накреслена в постанові ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальньому поліпшенню народної охорони здоров'я», відкриває ясну перспективу напруженої творчої роботи всіх ланок охорони здоров'я. І обов'язок медичних та фармацевтичних працівників полягає у зразковому виконанні відповідального соціального завдання — поліпшення охорони здоров'я радянських людей.

**На виконання постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР  
„Про заходи по дальному поліпшенню народної охорони  
здоров'я“**

УДК 614.27

**СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ  
НА ПРИКАРПАТТІ В ДЕСЯТІЙ П'ЯТИРІЧЦІ**

*Б. О. ЗОРІН*

*Аптечноуправління Івано-Франківського облвиконкому*

Новим яскравим проявом турботи про здоров'я радянської людини є прийняття постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальному поліпшенню народної охорони здоров'я», яка ставить важливі завдання перед медичними працівниками і перед аптечною службою — однією з ланок системи радянської охорони здоров'я.

Аптечні працівники Івано-Франківської області сприйняли нову постанову як програму дальнього поліпшення якості медикаментозного забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів.

Успішно виконати поставлені завдання неможливо без систематичного розвитку і зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі. У 1978 р. медикаментозне забезпечення населення Прикарпаття здійснюють 155 госпрозрахункових аптек, 7 аптек лікувальних закладів, 2 аптечних пункти І групи, 591 аптечний пункт II групи, 22 філіали аптек, 14 кіосків. Основними напрямками розвитку аптечної справи в Українській РСР на 1976—1980 рр. в Івано-Франківській області передбачено до кінця п'ятирічки відкриття ще 8 нових аптек і 6 філіалів аптек при поліклініках та здоровпунктах промислових підприємств.

Кількість населення, що обслуговується однією аптекою, в області становить 8,5 тис. чол., що на 0,4 тис. менше середньореспубліканського показника. Але в той час як на одну міську аптеку в нас припадає 6,2 тис. жителів (відповідний показник по УРСР — 10,1 тис. чол.), то на одну аптеку, розміщена в сільській місцевості, — 10,8 тис. чол. (по УРСР — 7,5 тис. чол.). Такий високий показник пояснюється специфікою гірської місцевості, на якій розташована Івано-Франківська область. Прикарпатські села, як правило, невеликі за кількістю населення (від 500 до 2000 жителів) і розміщені на значній відстані один від одного. Це значно ускладнює дальший розвиток сільської аптечної мережі, бо відкривати аптеки в таких селах економічно недоцільно.

Багато уваги апарат обласного аптечного управління приділяє зміцненню матеріально-технічної бази існуючих аптек і в першу чергу центральних районних. І в цьому напрямку в нас є певні успіхи. Так, незабаром буде здійснено переведення центральної районної аптеки № 25 м. Городенка в нове, вбудоване в перший поверх багатоквартирного житлового будинку приміщення, яке відповідає сучасним виробничим та естетичним вимогам. За типовими проектами будується приміщення для центральних районних аптек в райцентрах Богородчани і Тлумач. Переведення цих аптек у нові приміщення буде здійснено в кінці 1978 на початку 1979 року. За рахунок державних капіталовкладень до кінця поточного п'ятирічки в області буде збудовано три центральні районні аптеки. Таким чином, за роки дев'ятої і десятої п'ятирічок половина центральних районних аптек дістане можливість працювати у нових приміщеннях; 5 аптек, в тому числі 4 в сільській місцевості, буде переведено з невідповідних у нові приміщення, які вже будуються.

Розширення і змінення матеріально-технічної бази аптечної мережі і особливо її керівної та організуючої ланки — центральних районних аптек сприятиме значному поліпшенню якості медикаментозного забезпечення населення області за рахунок створення необхідного запасу медикаментів, забезпечення їх належного і правильного зберігання.

Щоб налагодити безперебійне забезпечення аптечної мережі медикаментами і товарами аптечного асортименту і створити відповідні умови роботи аптечного складу, нам гостро необхідно розширити його виробничі приміщення. Проте це велика робота, розрахована не на один рік. Тепер уже готується проектно-кошторисна документація на будівництво додаткових корпусів обласного аптечного складу.

Вирішальне значення у своєчасному й оперативному постачанні аптек області і особливо сільської аптечної мережі з її численними аптечними пунктами необхідними медикаментами і предметами аптечного асортименту має забезпеченість автотранспортом. Дана проблема на Івано-Франківщині, як і в багатьох інших аптечних управліннях, поки що не розв'язана. До цього часу дві центральні районні аптеки сільських районів взагалі не мають ніякого автотранспорту, а наявні в інших районах «автолавки» у більшості старі і вимагають частих ремонтів.

В таких умовах необхідний максимальний постійний оперативний контроль за роботою складу та його відділів, тісний діловий зв'язок між торговим відділом аптекоуправління, аптечним складом та аптечною мережею. Створення на складі відділу розподілу та збути сприяло кращому розв'язанню питання безперебійного постачання аптечної мережі медикаментами, а проведення тематичних перевірок наявності в аптеках області обов'язкового асортиментного мінімуму (в межах наявності препаратів на складі), систематичний контроль за якістю квартальних вимог аптек на медикаменти та їх аналіз, відповідна робота з керівниками, які здали неякісно складені вимоги, та інші заходи сприяли кращому зберіганню і руху медичних товарів.

Але і надалі забезпечення сільських центральних районних аптек спеціально обладнаним автотранспортом для завезення медикаментів на аптечні пункти, а також для обслуговування працівників промислових підприємств і сільського господарства безпосередньо на робочих місцях залишається актуальним.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я УРСР № 478 від 13.08.1976 р. «Про поліпшення роботи аптечної мережі по медикаментозному забезпеченню населення та лікувально-профілактичних закладів» аптекоуправлінням провадиться постійна робота по створенню єдиної системи медикаментозного забезпечення лікувально-профілактичних закладів через міжлікарняні та лікарняні аптеки. Якщо матеріально-технічний стан бюджетних аптек та їх виробничі площині відповідають встановленим нормативам, то на їх базі організовуються госпрозрахункові лікарняні або міжлікарняні аптеки, якщо не відповідають, їх закривають. В останньому випадку медикаментозне забезпечення відповідних лікувально-профілактичних закладів беруть на себе близько розташовані госпрозрахункові виробничі аптеки. На протязі дев'ятої і двох з половиною років десятої п'ятирічки на Івано-Франківщині було ліквідовано 17 аптек лікувальних закладів, в т. ч. у поточній п'ятирічці — 4. За цей же час відкрито 4 міжлікарняні і 2 лікарняні бюджетні аптеки, які обслуговують 29% ліжкового фонду. Крім того, в області функціонують ще 7 бюджетних аптек, що становить 4,3% від загальної їх кількості по Міністерству охорони здоров'я УРСР.

Відповідно до плану обласного аптечного управління й обласного з'їзділу охорони здоров'я до кінця 1978 р. ліквідують ще три бюджетні аптеки; решта аптек (4) буде закрита в 1979 р.

Надаючи великого значення центральним районним аптекам, як організаційно-методичним центрам аптечної мережі районів, що разом з центральними районними лікарнями розв'язують усі питання медичної та медикаментозної допомоги, аптечне управління постійно працює над удосконаленням форм та методів їх роботи.

При всіх центральних районних аптеках області працюють аптечні та громадські ради. Робота рад здійснюється згідно з річними планами. На своїх засіданнях аптечні і громадські ради заслуховують, обговорюють і виносять рішення з актуальних питань діяльності аптечної мережі системи центральних районних аптек, виявляють недоліки і подають практичну допомогу в їх усуненні. Крім того, громадські ради ставлять перед радянськими і партійними органами на місцях питання про розширення і зміцнення матеріально-технічної бази аптечних установ, висувають клопотання перед відповідними установами та організаціями про подання практичної допомоги центральним районним аптекам з цього питання.

Організаційно-методичне керівництво підвідомчою аптечною мережею центральні районні аптеки здійснюють за планами основних організаційних заходів, які розробляються в перспективі на поточний рік і на кожний квартал зокрема. Для більш якісного складання планів роботи центральних районних аптек організаційно-інспекторським відділом розроблено методичні рекомендації по плануванню роботи центральних районних аптек. Для здійснення контролю за їх виконанням копії планів роботи центральних районних аптек направляються в аптекоуправління. Все це сприяє поліпшенню організаційного керівництва аптечною мережею району центральними районними аптеками.

Крім організаційних, центральні районні аптеки здійснюють контрольні функції за діяльністю підвідомчої мережі головним чином через рецептари по району та хіміків-аналітиків. Рецептари по району проводять повні фармацевтичні обстеження сільських аптек не менше двох разів на рік, систематично здійснюють тематичні перевірки їх роботи, результати яких обговорюються на нарадах з керівниками аптек району, на засіданнях аптечних рад. Центральні районні аптеки узагальнюють матеріали перевірок в оглядових інформаційних листках, розробляють конкретні пропозиції і подають практичну допомогу підпорядкованим аптекам в ліквідації виявлених недоліків.

Здійснення контролю за діяльністю аптечних установ, надання їм своєчасної кваліфікованої консультації та допомоги, безумовно, вимагає від рецептарів по району та хіміків-аналітиків великої теоретичної підготовки і певного практичного досвіду. Проте таких висококваліфікованих працівників для цих посад поки що не вистачає і ми відчуваємо певні труднощі у створенні при всіх центральних районних аптеках кваліфікованої контрольної ланки.

Поліпшенню якості медикаментозного обслуговування населення сприяє робота по широкому впровадженню прогресивних форм обслуговування, організації праці на науковій основі, впровадження механізації виробничих процесів усіма аптечними установами, що проводиться аптекоуправлінням і центральними районними аптеками. Останнім часом велику увагу ми приділяємо інформаційній роботі, взаємозв'язку між аптекою і лікувальними закладами, бо тільки повсякденний контакт між аптечними і медичними працівниками дає можливість лікарю добре орієнтуватися у великому асортименті медикаментів і раціонально їх використовувати в лікувальній практиці.

Схвалення і підтримку серед медичних та аптечних працівників

Івано-Франківщини знайшов прогресивний метод безвідмовного за-  
безпечення населення ліками за рецептами лікарів. Аптекоуправління, разом з обласним відділом охорони здоров'я розробило ряд заходів по впровадженню цього методу.

За два з половиною роки десятої п'ятирічки аптечними працівни-  
ками області багато зроблено для впровадження в практику цього  
прогресивного методу. Закріплення всіх аптек за лікувальними закла-  
дами дало можливість значно поліпшити інформацію лікарів про наяв-  
ні і тимчасово відсутні в аптечній мережі лікарські засоби. Фармацев-  
ти використовують усі форми інформаційної роботи, проте, як показала  
практика, найефективнішою з них виявилася організація кабінетів  
фармацевтичної інформації при лікувальних закладах. В нашій області  
такий кабінет організовано при поліклінічному відділенні Косівської  
центральної районної лікарні. Це значно скорочує час для доведення  
необхідної інформації до лікарів. Значний інтерес викликає у медич-  
них працівників проведення в аптеках днів відкритих дверей, що дає  
можливість лікарю одержати більш повну фармацевтичну інформацію.

Поліпшення роботи з інформації в лікувальних закладах сприяє  
використанню лікарями більш широкого асортименту медикаментів,  
швидшому і повнішому викоріненню необґрутованих відмовлень в ап-  
теках, скороченню кількості листів та заяв від населення з проханням  
про забезпечення ліками. Так, у 1977 р. кількість таких листів і заяв  
зменшилась на 36% (111 листів — у 1976 р., 71 — у 1977 р.), а за  
І квартал цього року — на 36,2% проти того ж періоду 1977 р. (25 листів — у І кв. 1977 р., 16 — в І кв. 1978 р.). Значно зменшилось також  
списання медикаментів через закінчення строків їх придатності. І хоч  
у цьому розділі роботи є ще багато недоліків, наші зусилля будуть  
спрямовані на їх усунення.

Позитивно відбилася на роботі аптекоуправління передача його  
в безпосереднє підпорядкування облвиконкому. Завдяки цьому ширше  
стало представництво аптечного управління в радянських та партій-  
них органах, що сприяє успішнішому розв'язанню питань матеріальної  
бази аптечних установ, виділенню фондів на придбання основних за-  
собів, підготовці окремих розпоряджень облвиконкому і клопотань у  
республіканські організації. Участь у засіданнях та сесіях облвикон-  
кому дає можливість глибше вникати в потреби окремих служб і на-  
селення області, підходити до розв'язання ряду питань не однобоко,  
а комплексно.

В аптечних установах Івано-Франківщини працюють 263 провізори  
(з них 9 — вищої категорії та 62 — I категорії) і 483 фармацевти.  
Щорічно в установі області прибуває близько 30 спеціалістів, здебіль-  
шого випускників фармацевтичних вузів, факультетів та училищ. Незва-  
жаючи на це, аптекоуправління постійно відчуває потребу у фармацев-  
тичних спеціалістах, особливо з вищою освітою.

Для закріплення кадрів аптекоуправлінням вживається ряд за-  
ходів: поліпшення житлово-побутових умов, моральне і матеріальне  
заохочення тощо. Особливо це стосується молодих спеціалістів, кадро-  
вих працівників та спеціалістів високої кваліфікації.

Аптекоуправлінням та центральними районними аптеками прова-  
диться постійна робота по підвищенню ідейно-політичного рівня та  
професійної майстерності аптечних працівників. Новою формою цієї  
роботи стали організовані в 1977 р. школи комуністичної праці. Теп-  
пер на Івано-Франківщині функціонують шість таких шкіл, навчанням  
в яких зайнято 150 аптечних працівників.

Велику користь аптечні справі області приносять постійно діючі  
школи передового досвіду, які працюють при п'яти кращих аптеках.  
Тут аптечні працівники різних спеціальностей не тільки навчаються

передових методів праці, а й проводять корисний обмін досвідом, на-  
бутим в різних колективах. Підвищенню професійного рівня аптечних  
працівників сприяють огляди-конкурси «Кращий за професією», що-  
річне проведення яких стало в нас доброю традицією. Боротьбу за  
це звання ведуть не тільки провізори та фармацевти, а й працівники,  
що не мають спеціальної освіти, але нагромадили великий досвід робо-  
ти та професійні навички (фасувальниці та санітарки). З кожним ро-  
ком такі огляди-конкурси набувають все більшої популярності серед  
аптечних працівників. У 1977 р. у конкурсі за звання «Кращий за про-  
фесією» взяло участь 240 чоловік семи спеціальностей.

Керівництво аптечних установ дбає про виховання молодої зміни,  
яка повинна замінити ветеранів аптечної справи. З перших кроків са-  
мостійного трудового життя молодим спеціалістам подають допомогу  
і підтримку іх старші товариши — наставники. Рух наставництва охо-  
плив всі аптечні установи області і дає позитивні результати у вихо-  
вannі молодих працівників.

Щорічно поширюється рух за комуністичне ставлення до праці.  
Нині в Івано-Франківській області працюють 654 ударники і 7 колек-  
тивів комуністичної праці, 5 колективів високої культури обслугову-  
вання. Ще 239 чоловік і 44 колективи борються за ці почесні звання.

Досягненню великих успіхів у праці сприяє широкий розмах соціа-  
лістичного змагання серед аптечних працівників області, в якому бе-  
рут участь близько 94% від усієї кількості працюючих. Особливо  
широкого розмаху набуло соціалістичне змагання на честь 60-річчя  
Великої Жовтневої соціалістичної революції і прийняття нової Ра-  
дянської Конституції СРСР. Найкращих результатів у соціалістичному  
змаганні досягли колективи центральних районних аптек № 31 м. Ко-  
ломий (завідуюча Т. М. Алютіна), № 18 м. Долини (завідуючий С. А.  
Білобрин), № 22 м. Рожнятів (завідуючий Г. Г. Захарчук), а також  
колективи аптек № 4 і 9 м. Івано-Франківська, № 50 м. Бурштин,  
№ 46, с. м. т. Солотвино, № 23 с. Шевченкове Долинського району,  
№ 41 с. м. т. Кути, № 108 с. Брустури Косівського району, № 141  
с. Калуша та ін.

Підсумки двох з половиною років десятої п'ятирічки свідчать про  
те, що аптечні працівники Івано-Франківської області, втілюючи в жит-  
тя рішення ХХV з'їзду КПРС, успішно виконують поставлені перед  
ними завдання і вносять гідний вклад у справу охорони здоров'я ра-  
дянських людей.

УДК 614.27

## ПРО ДАЛЬШЕ ПОЛІПШЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Н. В. ЧУБ

Заступник голови виконкому  
Полтавської Ради народних депутатів

На протязі всього існування Радянської держави Комуністична  
партия приділяла величезну увагу питанням охорони здоров'я населен-  
ня нашої країни. Вперше в історії людства в Країні Рад здоров'я лю-  
дини з особистої справи перетворилося в справу державного значення.

Новим проявом турботи партії та уряду про дальнє зміцнення  
охорони здоров'я трудящих є постанова ЦК КПРС і Ради Міністрів  
СРСР «Про заходи по дальному поліпшенню народної охорони здо-  
ров'я». Це — розгорнута програма дій, яка повністю відповідає но-  
вим, зрослим можливостям охорони здоров'я. Важливі завдання, по-

ставлені постановою також і перед аптечною справою, як невід'ємної частиною радянської охорони здоров'я.

Для забезпечення виконання поставлених завдань на Полтавщині передбачено впровадити ряд заходів, спрямованих на дальнє поліпшення організації медикаментозного обслуговування населення.

Усього в області функціонує 232 госпрозрахункові аптеки, з них 82 міські і 150 сільських, навантаження на кожну з них становить 7,5 тис. населення.

Постійно проводиться робота, спрямована на зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі. Лише за роки дев'ятої та два роки десятої п'ятирічки відкрито 34 нові аптеки при завданні 25. Збудовано нове приміщення для обласного аптечного складу корисною площею 6412 кв. м, що дало можливість створити належні умови праці для працівників складу, для контрольно-аналітичної лабораторії та фармацевтичної фабрики.

Успішно здійснюється переведення існуючих аптек в нові приміщення, які будуються за рахунок коштів колгоспів та промислових підприємств. Добре поставлена ця справа у Кременчуцькому, Хорольському, Миргородському, Зіньківському та Гадяцькому районах.

В області здійснено перехід на механізований облік руху медикаментів, що дало можливість якісніше складати замовлення на ліки.

Дальншого розвитку дісталася спеціалізація аптечної служби. На Полтавщині вже діють 9 міжлікарняних аптек, які обслуговують до 7 тисяч ліжок, 4 аптеки готових лікарських форм, 2 аптеки лікарських рослин і одна дитяча аптека. Вживаються заходи щодо розширення сфери діяльності районних і міжлікарняних аптек. Так, у Лохвиці нещодавно збудовано нове приміщення для центральної районної аптеки, яка тепер забезпечуватиме медикаментами і лікарні, що дасть можливість закрити лікарняну аптеку, яка розміщена в пристосованому приміщенні і не відповідає поставленим вимогам. До 1980 р. всі існуючі лікарняні аптеки будуть переведені на госпрозрахунок.

Успішне виконання урядової постанови про дальнє поліпшення народної охорони здоров'я багато в чому залежатиме від організаційної ролі самих центральних районних аптек, від того, як вони керуватимуть сільською аптечною мережею. Добре організували цю роботу завідуючі районними аптеками: В. С. Шульга (Зіньків), В. П. Назаренко (Кременчук), Т. О. Гладких (Диканська), Л. А. Рябуха (Хорол), які приділяють постійну увагу роботі підвідомчих аптечних установ і вживають усіх заходів, щоб забезпечити належне медикаментозне обслуговування населення. Саме вони стали активними запроваджувачами таких прогресивних форм лікарського обслуговування населення, як безвідмовний відпуск ліків за рецептами лікарів. Щоб здійснити перехід на цей метод обслуговування, необхідно було провести копітку організаційну роботу, яка розпочалася з організації постійної інформації лікарів про поповнення асортименту медикаментів в аптеках та аптечних пунктах і широкої пропаганди санітарно-гігієнічних знань серед населення.

Фармацевти області постійно вишукують нові форми інформаційної роботи. Якщо раніше вони обмежувалися поданням у поліклініки списків наявності ліків, інформували про нові лікарські засоби та замінники тимчасово відсутніх препаратів, то тепер усі лікувальні заклади забезпечені спеціальними картотеками на найбільш вживані ліки. При будівництві нових приміщень для поліклінічних, відділень міських та районних лікарень передбачаються спеціальні кімнати для кабінетів фармацевтичної інформації, обладнані виставками препаратів, необхідною довідковою літературою, таблицями. Такі кабінети вже діють при 3-й, 4-й міських лікарнях Полтави, 2-й міській лікарні

Кременчука, в поліклініках Комсомольська, Миргорода і в Кременчуцькій районній лікарні.

Про ефективність інформаційної роботи, що провадять аптечні працівники, свідчать факти зменшення кількості скарг, листів громадян з проханням забезпечити ліками в індивідуальному порядку. Все це сприяло тому, що оперативніше стало розв'язуватися разом з обласними спеціалістами питання про раціональне використання наявного асортименту медикаментів.

Прагнучи довести медикаментозне обслуговування сільського населення до рівня міського, всі аптеки області перейшли на доставку ліків додому інвалідам Великої Вітчизняної війни, тяжко хворим та престарілим за рахунок особистого часу аптечних працівників. У разі відсутності призначеного лікаря препарату хворого ставлять на чергу і повідомляють листівкою про його надходження.

При всіх районних аптеках організовано пункти прокату, де можна придбати для тимчасового користування предмети догляду за хворими. За минулій рік послугами пунктів прокату скористалося 733 чоловіка.

Всі аптеки області приймають замовлення на виготовлення ліків по телефону, дбають про першочергове задоволення попиту на ліки інвалідів Великої Вітчизняної війни, періодично здійснюють виходи на промислові підприємства та будови з набором ліків, що можна відпускати без рецептів лікарів. А на промислових підприємствах — гігантах індустрії успішно функціонують аптеки та їх філіали.

Для поліпшення умов роботи аптечних установ в ряді районів райвиконкомами виділено транспорт для здійснення кільцевого завозу медичних товарів на аптечні пункти району та одержання термінових замовлень з обласного аптечного складу.

Велике значення у справі високоякісного обслуговування населення має підвищення професійного рівня аптечних працівників, виховання в них комуністичного ставлення до праці шляхом навчання в школах передового досвіду, участі в оглядах-конкурсах на звання «Кращий за професією», соціалістичному змаганні.

На базі кращих аптек в області успішно працюють школи передового досвіду, кожна з яких спеціалізується на певних питаннях роботи аптечних установ. Наприклад, аптека № 7 Полтави є школою передового досвіду по впровадженню передових методів технології виготовлення ліків та здійснення контролю їх якості, аптека № 93 Кременчука — школою передового досвіду з організаційно-методичного керівництва підвідомчою сільською аптечною мережею.

Чималий досвід з організації лікарської допомоги трудівникам села набула завідуюча аптекою № 131 с. Остаг'є Великобагачанського району Г. Г. Кальнобродська, яка працює тут вже 30 років. Це і стало підставою для затвердження аптеки № 131 обласною школою передового досвіду.

В аптекі № 193 Полтави представники інших аптек, насамперед міжлікарняних, детально знайомляться з елементами наукової організації праці, механізації трудомістких процесів та з охороною праці, технікою безпеки.

Великий і цікавий досвід роботи працівників аптеки № 193 Полтави широко відомий і за межами області. Наказом Міністра охорони здоров'я УРСР цю аптеку затверджене республіканською школою передового досвіду. Щорічно тут проводиться 4—8 занять, де спеціалісти із сільських, районних та міських аптек вивчають досвід колективу, поповнюють свої спеціальні знання. Звичайно, заняття проводяться групами по 6—8 чоловік за профілями: асистенти, рецептари-контролери, хіміки-аналітики, завідуючі аптеками і т. д.

Велике виховне значення має рух наставництва, який охопив всі аптеки області. Досвідчені фахівці допомагають молодим спеціалістам досконально оволодівати секретами фармацевтичної майстерності. Кращими наставниками в області є Л. І. Стороженко (завідуюча аптекою № 2 Полтави), Б. К. Штепа (заступник завідуючого обласним аптечним складом), Г. Ю. Лупаєнко (хімік-аналітик обласної контролально-аналітичної лабораторії), А. В. Ступа (рецептар-контролер центральної районної аптеки № 22 Диканьки) та багато інших.

У 1977 р. за участю молодих спеціалістів в області було проведено обласний зліт наставників. Учасники зльту прийняли звернення до всіх аптечних працівників, в якому закликали повсякденно підвищувати культуру та якість медикаментозного обслуговування населення.

Щорічно в області проводяться науково-практичні конференції фармацевтів, де з доповідями виступають практичні працівники, науковці Полтавського медичного стоматологічного та Харківського фармацевтичного інститутів, лабораторії НОП та управління Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР.

До 60-річчя Великої Жовтневої соціалістичної революції на базі аптеки № 227 Полтави відкрито кімнату-музей, де зібрано матеріали про розвиток аптечної справи на Полтавщині, яка бере свій початок зід часів Петра I (першу аптеку на Полтавщині було відкрито в 1721 р. в Лубнах).

Широкого розмаху серед аптечних працівників Полтавщини набуло соціалістичне змагання. В патріотичному русі за комуністичне ставлення до праці нині бере участь 1870 чоловік, що становить понад 88% від усіх працюючих. Почесне звання ударника комуністичної праці вже присвоєно 780 аптечним працівникам.

Не перший рік утримують звання колективу комуністичної праці аптеки № 4 Полтави, № 26 Карлівки, № 49 с. Нові Санжари. В 1976 і 1977 р. восьми аптекам (№ 1, 2, 7, 193 Полтави, № 92, 103 Кременчука, № 22 Диканьки, № 131 с. Остап'є Великобагачанського району) присвоєно почесне звання колективів високої культури.

Колективні зобов'язання ґрунтуються на індивідуальних, якими визначається участь кожного співробітника у виконанні завдань, що стоять перед аптечним колективом. Зобов'язання конкретні, чітко визначені строками. Підсумки їх виконання підводяться поквартально. Колективи-переможці нагороджуються переходіним Червоним Пропортом, переходіним вимпелом, почесною грамотою, а за підсумками року — ще й грошовою премією.

Кращих результатів в обслуговуванні населення лікарською допомогою досягли колективи центральних районних аптек № 93 Кременчука (завідуюча В. П. Назаренко), № 22 Диканьки (завідуюча Т. О. Гладких), № 221 Полтави (завідуюча Н. І. Левченко), № 2 Полтави (завідуюча Л. І. Стороженко), № 138 с. Покровська Багачка Хорольського району (завідуюча В. П. Ватрас) та ін.

Аптечні працівники творчо підходять до розвитку соціалістичного змагання. В 1977 р. президія обкому профспілки медичних працівників, аптечного управління та обласне управління сільського господарства провели огляд по медикаментозному обслуговуванню трудівників села, особливо в період масових польових робіт, в якому взяли участь усі сільські аптеки й аптечні пункти. В результаті значно збільшилась кількість виходів аптечних працівників у поле, тракторні бригади, польові стани з набором медикаментів, дозволених до відпуску без рецепту лікарів. Силами аптечних працівників здійснено більш як 7,5 тис. виходів, в процесі яких реалізовано предметів аптечного асортименту на 60 тис. крб. Завідуючі аптечних пунктів провели понад 20

тисяч виходів та відпустили медикаментів і предметів догляду за хворими, санітарії та гігієни більш як па 6 тис. карбованців.

Переможців районного огляду нагороджено почесними грамотами районом профспілки медичних працівників, управління сільського господарства, центральних районних аптек та грошовими преміями за рахунок колгоспів, трудівників яких вони обслуговують.

Починаючи з 1978 р., завідуючі міськими, центральними районними аптеками, начальники відділів аптеоуправління включились у змагання за кращий особистий творчий план.

Результатом широко розгорнутого соціалістичного змагання є дострокове виконання зобов'язань по реалізації медикаментів, предметів догляду за хворими, санітарії та гігієни. За 1977 р. план товарообороту перевиконано на 773 тис. крб., в тому числі по роздрібному — на 137 тис., за перший квартал 1978 р. — на 168,5 тис. План прибутків перевиконано на 123%. Досягнуто економію витрат обігу на 1,6%, що в сумі становить 54 тис. крб.

Успішну роботу аптечної мережі Полтавщини забезпечуть кваліфіковані кадри аптечних працівників. В області працюють 462 провізори і 697 фармацевтів. Вони не лише глибоко знають свою справу, а й беруть активну участь у громадській роботі. Не перший раз обирається депутатом Полтавської міської Ради начальник аптеоуправління В. О. Куделич, депутатом Семенівської районної Ради — завідуючий аптекою № 132 В. В. Богаевський, депутатом Білоцерківської сільської Ради — завідуючий аптекою В. І. Снітко та багато інших.

Звичайно, ми не можемо зупинятися на досягнутому. Перед нами стоїть ще ряд нерозв'язаних проблем, поставлених постановою ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я». Зокрема, слід продовжити роботу по зміцненню матеріальної бази аптечних установ, забезпечити ряд аптек автотранспортом, зменшити дефектуру.

Ми впевнені, що аптечні працівники Полтавщини докладуть усіх зусиль і успішно виконають поставлені перед ними у десятій п'ятирічці завдання.

УДК 614.27

## ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА НАСЕЛЕННЯ МІСТА КІЄВА

Б. П. ЄГОРОВ

Аптечне управління Київського міськвиконкому

ХХV з'їзд КПРС оголосив охорону здоров'я радянських людей одним з найважливіших соціальних завдань нашого суспільства. Новим яскравим проявом турботи партії та уряду про здоров'я народу стала прийнята ЦК КПРС, Радою Міністрів СРСР постанова «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я». Цей програмний документ ставить перед аптечними працівниками великі і відповідальні завдання.

Десята п'ятирічка, п'ятирічка якості, визначила підвищення культури та якості медикаментозної допомоги населенню як основний напрям нашої роботи.

3,5-тисячний загін аптечних працівників столиці України з честю виконує свій обов'язок, підносячи медикаментозне обслуговування населення на рівень сучасних вимог. Трудову вахту поточного року, року ударної праці, несуть колективи 150 аптечних установ міста. Поряд з аптеками загального профілю медикаментозну допомогу населенню подають спеціалізовані аптеки: дитяча, готових ліків, лікарських рос-

лин, міжлікарняні, міжлікарняно-роздрібні і лікарняно-госпрозрахункові. Питанню дальшої спеціалізації аптек аптечне управління приділяє велику увагу.

Щороку аптечна мережа поповнюється новими аптеками, зміцнюється матеріальна база існуючих аптечних установ. Основним принципом розвитку і розміщення аптек є максимальне наближення їх до населення. І вже сьогодні ми працюємо над перспективою розвитку мережі у наступній п'ятирічці. Зі зміною структури і переходом аптечного управління безпосередньо у підпорядкування міськвионкому підвищилася оперативність у розв'язанні питань, звязаних зі зміцненням матеріальної бази. Значним кроком уперед у справі зміцнення матеріально-технічної бази аптечних установ і дійовою допомогою з боку міськвионкому стало рішення Київського міськвионкому № 429 від 20.03. 1978 р. «Про заходи по дальному поліпшенню матеріально-технічної бази аптечної мережі», яким передбачено ліквідувати відставання будівництва аптек від житлового будівництва на нових масивах. І вже тепер ця проблема розв'язується на масиві Оболонь, де до кінця року буде введено в дію дві аптеки. Найближчим часом відкривається аптека на масиві Виноградар. На масиві Біличі до введення в дію в 1979 р. нової аптеки організовано аптеку готових ліків.

Рішенням міськвионкому передбачено розширення приміщень 11 аптек за рахунок відселення жилих квартир та закладів, що значно поліпшить умови праці, організацію виробничих процесів і тим самим підвищить культуру обслуговування населення. Аптечним управлінням вживаються заходи по переведенню аптек у нові приміщення, завдяки чому значно збільшуються їх виробничі площини. Наприклад, виробнича площа переведених у нові приміщення аптек № 43 і № 179 збільшилась втроє.

Ентузіазм і творчий підхід керівників аптек № 7 (Р. І. Александрович) і № 4 (А. В. Стручева) при реконструкції приміщень забезпечили створення оптимальних умов для виготовлення і відпуску ліків.

З метою підвищення якості лікарського обслуговування населення Міністерство охорони здоров'я СРСР направило рекомендації Всесоюзного науково-дослідного інституту фармації про будівництво аптечних установ у комплексі з лікувально-профілактичними закладами. Радою НОП аптечно-правління вивчено запропоновані рекомендації і розроблено конкретні пропозиції по створенню в центрах мікрорайонів комплексів поліклініка — аптека. Доцільність створення таких комплексів підтвердилася роботою аптеки № 370, збудованої в комплексі з поліклінічним відділенням.

Зосередження лікувально-профілактичної та лікарської допомоги населенню в одному територіальному комплексі створює максимальні зручності для населення, зменшуючи до мінімуму час, що витрачається на відвідування лікаря і придбання ліків.

На відміну від філіалів аптек при поліклініках, що мають обмежений асортимент лікарських засобів, організація аптек при лікувальних закладах дозволяє повніше та якісніше забезпечувати хворих медикаментами. Такий комплекс дає можливість підтримувати належний діловий контакт між лікарями та фармацевтами, уніфікувати рецептуру, що надходить, збільшуючи процент готових лікарських засобів для відпуску їх у момент звертання.

Особливо велику увагу аптечне управління приділяє питанню організації міжлікарняних і лікарняно-госпрозрахункових аптек. Сьогодні 50% ліжкового фонду міста обслуговується госпрозрахунковими аптеками. На протязі 1976—1977 рр. на госпрозрахунок переведено 11 лікарняних аптек, у 1978 р. разом з міським відділом охорони здоров'я готується переведення на госпрозрахунок ще 8 лікарняних аптек. А до

кінця п'ятирічки заплановано перевести на обслуговування госпрозрахунковими аптеками весь ліжковий фонд міста. І якщо тепер це питання розв'язується на базі лікарняних аптек, а не всі вони відповідають нормативним вимогам, то в перспективі одинадцятої п'ятирічки передбачається будівництво окремих будинків міжлікарняних аптек на 3 тисячі ліжок у шести адміністративних районах.

Підвищення рівня медикаментозного обслуговування населення неможливо без добреї матеріальної бази — аптечного складу. У цей час завершується будівництво найкрупнішого складського комплексу площею 18 тис. кв. м, вартістю 3 млн. крб. Введення в дію цього комплексу забезпечить належні умови зберігання медичних препаратів, механізацію трудомістких процесів, впровадження елементів НОП і механізованого обліку руху медикаментів і, головне, — це дасть можливість безперебійно постачати населення ліками.

Велику допомогу у будівництві аптечної бази надають міські та партійні органи, хід будівництва особисто контролює заступник голови міськвиконкому Г. М. Менжерес. З ентузіазмом працювали аптечні працівники Києва на будівництві аптечної бази під час комуністичних суботників. А комсомольці Дарницького району (завідувач центральною районною аптекою А. П. Коробко, секретар комсомольської організації району Н. М. Тремба) виступили ініціаторами проведення комсомольського комуністичного суботника 24 червня на будівництві аптечної бази. Іх починання підтримала вся молодь аптечних установ Києва. Усього на будівництві складу у 1977—1978 рр. аптечні працівники відробили 32 тис. людино-годин.

Однак це тільки початок тієї роботи, яку ми маємо виконати по поліпшенню матеріально-технічної бази аптечної служби міста. Треба розв'язати питання поліпшення матеріально-технічної бази 30 аптек, побудувати фармацевтичну фабрику до 1985 р., поліпшити матеріально-технічну базу виробничої майстерні, розв'язати питання будівництва другої черги аптечної бази, гаражів. Усі ці заходи закладено в план одинадцятої п'ятирічки.

Для виконання поставлених перед аптечним управлінням завдань розроблено заходи по удосконаленню форм керівництва, впровадженню передових методів роботи і НОП, підвищенню діловсї кваліфікації, ідейно-політичного рівня аптечних працівників. Для планомірної роботи було складено, затверджено і доведено до аптечної мережі план основних організаційних заходів по підвищенню ефективності і якості роботи аптечних установ, поліпшенню лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів. Проведено значну роботу по підвищенню організаторської, консультативної та методичної ролі центральних районних аптек. Велика увага приділялася дальншому підвищенню якості планування їх роботи.

Щомісяця в аптечному управлінні проводяться апаратні наради з завідувочими центральними районними аптеками, на яких обговорюються питання поліпшення лікарського обслуговування населення, інвалідів Великої Вітчизняної війни, виконання планових завдань і збереження товарно-матеріальних цінностей.

Значна робота по усуненню недоліків в аптечних установах проводиться аптечною радою управління. На засіданнях аптечної ради обговорюються питання діяльності аптечних установ, робота з листами і заявами трудящих, стан контролю та якості ліків, постановка інформаційної роботи і служби довідкових бюро аптек. Рішення аптечної ради доводяться до відома всіх аптечних установ з наступним контролем їх виконання.

Рада НОП провадить роботу по поліпшенню умов і охорони праці аптечних працівників, розробляє заходи по впровадженню раціональних

режимів праці та відпочинку. Розроблено умови конкурсу «Кращий за професією» серед хіміків-аналітиків, дефектарів, інформаторів; для рецептарів-контролерів та асистентів складено посібники по прийманню і відпуску ліків, утруднених випадках приготування ліків, синонімах.

У роботу аптек Києва постійно впроваджуються прогресивні форми лікарського обслуговування населення. Однокім тяжко хворим, інвалідам Великої Вітчизняної війни ліки доставляються додому. При 19 аптечних установах організовано пункти прокату предметів догляду за хворими, у філіалах при поліклінічних відділеннях провадиться прийом рецептів з наступним виготовленням по них ліків в аптеках. Для поліпшення лікарської допомоги робітникам і службовцям промислових підприємств організовано відпуск лікарських засобів через філіали аптек, розміщені на території підприємств.

Однією з прогресивних форм лікарського обслуговування населення є метод безвідмовного забезпечення населення ліками за рецептами лікарів. Нами проведено ряд організаційних заходів по впровадженню цього методу. Для оперативного розв'язання всіх питань, що виникають у ході його впровадження, при аптечному управлінні створено комісію. Крім того, в кожному районі створено такі ж комісії з участю керівництва лікувальною й аптечною мережею. У кожному адміністративному районі співробітниками апарату управління проведено наради з працівниками аптек, лікарями лікувально-профілактичних закладів по виконанню організаційних заходів по впровадженню безвідмовного забезпечення населення ліками за рецептами лікарів.

Більш повне медикаментозне забезпечення хворого за рецептром можливо при максимальному використанні лікарем усієї наявної номенклатури лікарських засобів, раціональному використанні медикаментів, що надходять в обмежених кількостях, і оперативній інформації. Ми працюємо над тим, щоб кожний хворий, який звертається з рецептами до аптеки, був забезпечений ліками. Велику роль у цьому відіграє тісний зв'язок лікарів та фармацевтів. Роботу по взаємозв'язку аптечних установ та лікувальних закладів у Києві провадять Центр інформації аптечного управління, 11 кабінетів фармацевтичної інформації, 53 куточки фармацевта, 72 куточки лікаря в аптеках, 58 філіалів аптек і 12 довідкових бюро. В кабінетах фармацевтичної інформації роботу серед лікарів здійснюють співробітники аптек, звільнені від інших обов'язків. У лікувально-профілактичних закладах, що не мають кабінетів фармацевтичної інформації, інформацію про лікарські засоби провадять керівники аптечних установ або спеціально призначенні особи.

На протязі 1977—1978 рр. в лікувальних закладах міста відкрито 9 кабінетів фармацевтичної інформації. Ми прагнемо до того, щоб іх було більше, оскільки необхідність і корисність кабінетів інформації у справі максимального забезпечення населення медикаментами за рецептами лікарів практично доведена.

Аптечні працівники, що здійснюють інформаційну роботу серед лікарів, використовують метод покабінетної інформації, участь у конференціях з організацією виставок лікарських засобів, виступи на п'ятихвилинках, проведення днів відкритих дверей, Дня спеціаліста.

Одним з важливих завдань аптечних установ є поширення серед населення санітарно-гігієнічних знань і проведення санітарно-освітньої роботи. Ця робота проводиться по двох напрямках: 1. Інформація про шкоду самолікування, про користування ліками, предметами догляду за хворими, про зберігання ліків у домашніх умовах; 2. Пропаганда питань санітарної і побутової гігієни та методи по профілактиці захворювань.

З цією метою широко використовуються випуск санбулетенів, бесіди, лекції, поширення санітарно-освітньої літератури, виступи у пре-

сі, по радіо, телебаченню. Наприклад, для роз'яснення населенню положень наказу № 1230 від 27.12.1976 р. «Про порядок виписування рецептів для амбулаторних хворих і відпуску по них ліків» було проведено виступи по радіо і телебаченню. До відома населення випущено буклет — перелік лікарських засобів та виробів медичного призначення, що відпускаються без рецепта.

При проведенні санітарно-освітньої роботи аптеками широко використовується апаратура звукозапису.

Усі ці великі і малі успіхи у справі поліпшення якості медикаментозного обслуговування населення міста Києва досягнуті завдяки чіткій системі організації соціалістичного змагання, яке сприяє підвищенню культури і якості медикаментозного обслуговування населення та лікувально-профілактичних закладів, поліпшенню політико-виховної роботи в колективах.

Радою НОП аптечного управління розроблено і затверджено Президією міському профспілки медичних працівників Положення про соціалістичне змагання в колективах аптечних установ.

Для підведення підсумків соціалістичного змагання при аптечному управлінні і центральних районних аптеках створено комісії з обов'язковою участю представників партійної, комсомольської та профспілкової організацій. Підсумки соціалістичного змагання підводяться щоквартально.

За підсумками Республіканського громадського огляду аптечних установ грамотою Міністерства охорони здоров'я УРСР і Республіканського комітету профспілок медичних працівників та грошовою премією нагороджено колектив аптеки № 42 (завідуча Л. Г. Марченко), грамотою Міністерства охорони здоров'я УРСР і Республіканського комітету профспілок медичних працівників — колектив аптеки № 369 (завідуча Л. О. Кислова) і № 319 (завідуча С. І. Кравчук).

За підсумками міського громадського огляду призові місця зайняли колективи аптек № 373 (завідучий П. П. Шесняк), № 14 (завідуюча Г. П. Немченко), № 7 (завідуча Р. І. Александрович).

У I кварталі 1978 р. кращих результатів досягли колективи аптек Ленінградського району (завідуча центральною районною аптекою № 369 Л. О. Кислова), Шевченківського району (завідучий центральною районною аптекою № 200 С. І. Сидор), Радянського району (завідучий центральною районною аптекою № 27 В. В. Семенюк), аптеки № 1 (завідуча З. Г. Єрьоміна), аптеки № 14 (завідуча Г. П. Немченко), міжлікарняної аптеки № 99 (завідуча М. П. Кузьмина).

За підсумками Всесоюзного соціалістичного змагання за I квартал 1978 р. аптечному управлінню Київського міськвиконому присуджено перше місце з врученням перехідного Червоного Прапора. Таких успіхів аптечні працівники Києва змогли досягти завдяки самовідданій праці, добрій організації усіх форм соціалістичного змагання, руху за комуністичне ставлення до праці, великий і плідний роботі наставників.

Ми відчуваємо ритм життя міста, живемо його буднями, ізодчими трудовими успіхами. Всім аптечним працівників представляють нашу службу в Радах народних депутатів. Народні депутати: завідуча аптекою № 7 Р. І. Александрович, завідуча аптекою № 274 К. І. Комар, старший фармінспектор аптечного управління О. І. Буханець та інші — надають аптечному управлінню значну допомогу в розв'язанні багатьох організаційних питань лікарської допомоги населенню, в поліпшенні матеріально-технічної бази аптек.

Три райкоми профспілок медичних працівників очолюють завідуючі центральними районними аптеками № 191 К. Д. Пушкуце, № 369 Л. О. Кислова, № 31 В. В. Бражников, секретар міському профспілок медичних працівників — провізор М. С. Пономаренко.

Питанню підбору і розстановки фармацевтичних кадрів, комплексного підходу до виховної роботи адміністрація, партійна, профспілкова організація приділяють першорядне значення. Ми ставимо перед собою завдання добитися того, щоб кожний працівник відчував громадянську відповіальність за виконання свого обов'язку, щоб в кожному спеціалісті, особливо в молодому, виховати глибоку повагу і любов до своєї професії, усвідомлення важливості і значущості справи, якій служиш, виховати любов і повагу до свого колективу, своєї установи. І в цьому зв'язку необхідно відзначити ту позитивну роль, яку відіграють огляди-конкурси професійної майстерності, що провадяться в місті. Як на свято своєї професії, на конкурси приходять асистенти, аналітики, дефектари, рецептари-контролери, інформатори для того, щоб продемонструвати свою майстерність, вміння служити людині. Переможців конкурсу урочисто чанували з врученням дипломів, туристичних путівок по ленінських місцях і цінних подарунків.

На зльоті поколінь молодим спеціалістам вручено трудові книжки, форма фармацевта. Тут прозвучали слова заповіту-клятви фармацевта, даної молоддю старшим колегам, учителям-наставникам, які віддають тепло своїх рук і сердець, досвід і знання справі виховання і становлення нового фармацевта. 220 ветеранів аптечної служби, відповідаючи справою на заклик партії та уряду, за свою доброю волею і закликом душі стали наставниками. З кожним роком цей масовий і благородний рух набирає сили. Рада наставників, керована завідуючою аптекою № 42 Л. Г. Марченко, проводить роботу по підвищенню ефективності процесу морального та професійного виховання молодих спеціалістів.

Високі вимоги ставимо ми до керівників. Керівник будь-якої ланки — це не тільки спеціаліст, але й вихователь, наставник. Інакше в теперішніх умовах неможливо керувати колективом. На заняттях школи організаторів вивчається питання планування в аптечних установах, основні принципи ленінського стилю керівництва.

Важливе значення у справі підвищення професійної майстерності, впровадження прогресивних форм і методів роботи відіграли заняття в 10 школах передового досвіду, 12 школах комуністичної праці. Аптечне управління відчуває дефіцит кадрів. На сьогодні ми маємо недокументованість 209 спеціалістами. Тому адміністрація, партійна, профспілкова, комсомольська організації постійно приділяють увагу поліпшенню побутових умов фармацевтів, створенню оптимальних умов на робочих місцях, 260 спеціалістів забезпечено гуртожитком. У 1977 р. рішенням міськвиконкому виділено приміщення під гуртожиток на 60 місць, а в недалекому майбутньому буде виділено житлову площа під гуртожиток ще на 100 місць для розміщення молодих спеціалістів.

Поряд з певними досягненнями в нашій службі є ще ряд нерозв'язаних питань, на виконання яких націлені всі наші плани.

Вручення фармацевтам столиці України перехідного Червоного Прапора Міністерства охорони здоров'я СРСР, Президії ЦК профспілок медичних працівників для нас не просто велика радісна подія, що підводить підсумки досягнутому, але й моральний стимул працювати в майбутньому ще більш натхненно і творчо.

Аптечні працівники Києва докладуть усіх сил, знань і вміння для дострокового виконання завдань десятої п'ятирічки по організації лікарського обслуговування населення в світлі постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальншому поліпшенню народної охорони здоров'я».

УДК 547.85.856.298

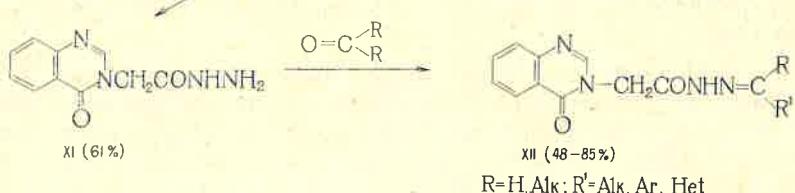
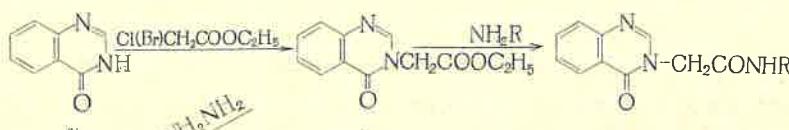
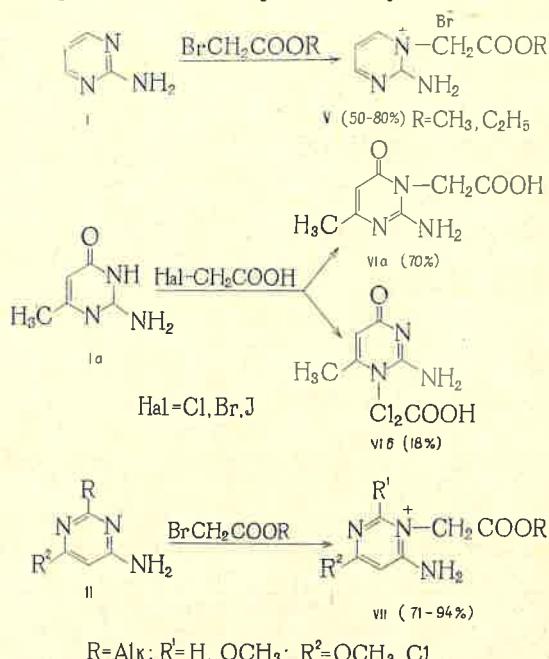
**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ  $\alpha$ -ГЕТЕРИЛ-  
 $\alpha$ -АМІНОГЕТЕРИЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ІХ ПОХІДНИХ**

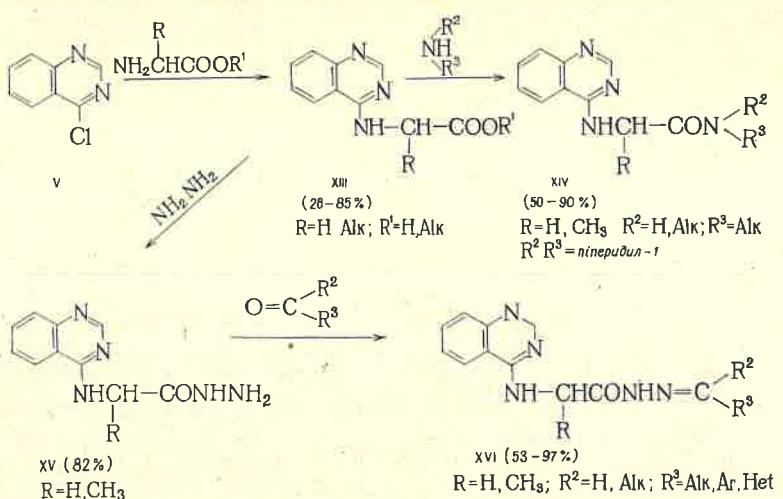
I. A. МАЗУР

Запорізький медичний інститут

Беручи до уваги високу біологічну активність деяких гетерилкарбонових кислот та їх ефірів, амідів, гідразидів (1, 2, 6), ми поставили собі за мету синтезувати нові карбонові кислоти піримідинового та хіназолінового ряду. Вивчення біоактивності цих сполук не було самоціллю даної роботи.  $\alpha$ -Гетерил- і  $\alpha$ -аміногетерилкарбонові кислоти мають у своїй структурі активні реакційні центри, що зумовлює їх високу синтетичну перспективність (одержання амідів, гідразидів, а також можливість їх циклізації). Ці кислоти й ефіри синтезовано технологічно простим методом алкілювання. Як вихідні субстрати нами було використано 2-аміно- (I), 2-аміно-4(6)-окси-6(4)-метил- (Ia), 4-амінопіримідини (II), 2-аміно(алкіламіно, ариламіно)хіназолони-4 (III) та хіназолон-4 (IV), оброблені  $\alpha$ -галогенкарбоновими кислотами та їх ефірами (див. схему).

У випадку амінів I i II алкілювання проводили ефірами бromoцтової кислоти в нейтральному середовищі, що дозволило зафіксувати стадію кватернізації і виділити індивідуальні броміди ефірів VI i VII (4, 5, 7). Слід зазначити





особливу лабільність солей VI, які при спробі переведення їх у вільні основи зазнавали глибокої деструкції з утворенням забарвлених речовин невідомої будови. При алкілюванні несиметричного 2-аміно-4(6)-окси-6(4)-метилпурідину (Ia) галогеноцтовими кислотами реакція йде по ендоКілічних атомах N<sub>1</sub> і N<sub>3</sub> з утворенням суміші ізомерних кислот VIa та VIb у співвідношенні 4 : 1.

Цікаво, що при дії на 2-аміно(алкіламіно, ариламіно)хіазолони-4 (III)  $\alpha$ -галогенкарбоновими кислотами або їх ефірами виділити відповідні кислоти та ефіри не вдалося, тому що вони циклізуються в умовах реакції в трицикли VIII з досить високими виходами. Етиловий ефір 3-(хіазоліл-4-он)оцтової кислоти (IX) одержано з хіазолону-4 (IX) та етилового ефіру хлор(бром)оцтової кислоти за відомим способом (II).

Нам здавався цікавим синтез інших моделей амінокарбонових кислот для порівняння їх біологічної активності та синтетичної перспективності з розглянутими вище кислотами. Амінування 4-хлорхіазоліну (V)  $\alpha$ -амінокарбоновими кислотами та їх ефірами дало можливість синтезувати ряд неописаних кислот та ефірів будови XIII (3, 9).

Реакцією ефірів 3-(хіазоліл-4-он)оцтової (IX), N-(4-хіазоліл)- $\alpha$ -амінокарбонових кислот (XIII) з аміаком, первинними та вторинними амінами, гідразину гідратом у звичайних умовах одержано аміди X, XIV і гідразиди XI, XV. Останні легко конденсуються з альдегідами і кетонами в спиртовому або водному середовищі з утворенням відповідних гідразонів XII, XVI.

Індивідуальність одержаних сполук підтверджено хроматографічно, а їх будову — мікроаналітично, ІЧ та УФ спектрами.

Результати попередніх мікробіологічних досліджень синтезованих речовин показали слабку або помірну протимікробну дію їх відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

### Експериментальна частина

#### Броміди метилового (етилового) ефіру 2-аміно-1-метилкарбоксипіридінію (VI)

До розчину 0,01 мол 2-амінопіридіну (I) в 5—10 мл метанолу або етанолу додають 0,011 мол ефіру бромоцтвої кислоти, кип'ятять протягом години, охолоджують, додають 30 мл ефіру, осад відфільтровують. Ці ефіри одержано при проведенні даної реакції в безводному ДМФА без нагрівання (5).

## Броміди метилового ефіру 4-аміно-3-метилкарбоксипіримідинію (VII)

Сполучу VII одержано з'аміну II і метилового ефіру бromoцтвої кислоти при нагріванні в суміші ацетон—ДМФА на протязі 15—20 хв. (7).

## 2-Аміно-4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-1- (VIa) та 2-аміно-4-оксо-6-метил-1,4-дигідропіримідил-1-оцтові кислоти (VIb)

Суміш 0,04 мол ідкого натру, 0,02 мол 2-аміно-4-окси-6-метилпіримідину (Ia) та 0,022 мол галогенооцтової кислоти в 10 мл води нагрівають на водяному огрівнику 2 год., охолоджують, підкислюють оцтовою кислотою до pH 4—5. Осад кислоти VIa відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодної води. Вихід кислоти VIa 70%. Маточний розчин випарюють досуха, залишок кристалізують з води. Вихід кислоти VIb 18%.

## Етиловий ефір 3-(хіазоліл-4-он)оцтової кислоти (IX)

Одержано з хіазолону-4 (IV) та этилового ефіру хлор- або бromoцтвої кислоти за відомим методом (II).

## Аміди 3-(хіазоліл-4-он)оцтової кислоти (X)

Суміш 0,01 мол ефіру IX і 0,05—0,1 мол аміаку або аміну в 20 мл води чи спирту залишають при кімнатній температурі на добу або нагрівають 0,5 години. Осад відфільтровують, промивають водою. Всі сполучки мають задовільний аналіз:

$R=H$ , вихід 54%,  $C_{10}H_9N_3O_2$ , т. топл. 247—249°C (з води);

$R=CH_3$ , вихід 85%,  $C_{11}H_{11}N_3O_2$ , т. топл. 230—231°C (з води);

$R=CH_2CH_2OH$ , вихід 75%,  $C_{12}H_{13}N_3O_3$ , т. топл. 227—229°C (з води);

$R=CH_2C_6H_5$ , вихід 61%,  $C_{17}H_{15}N_3O_2$ , т. топл. 240—242°C (із суміші ДМФА—вода, 1:1).

В аналогічних умовах з ефірів XIII одержано аміди XIV (8).

## Гідразид 3-(хіазоліл-4-он)оцтової кислоти (XV)

Гідразид XV одержано нагріванням ефіру XIII з гідразину гідратом у воді або етанолі на протязі години. Вихід 61%. Безбарвні кристали з т. топл. 247—249°C (з води).

Знайдено %: C 55,5; H 4,7; N 25,3.  $C_{10}H_9N_4O_2$ .

Вираховано %: C 55,1; H 4,6; N 25,6.

Таким же способом було одержано з ефірів XIII гідразиди XV (8).

## Гідразони гідразидів 3-(хіазоліл-4-он)оцтової кислоти (XVI)

Ці речовини одержано нагріванням гідразиду XV і альдегіду або кетону в еквімолекулярному співвідношенні в етанолі або воді. Всі сполучки мають задовільний аналіз:  $R=H$ ,  $R^1=n\cdot(C_2H_5)_2N—C_6H_4$ , вихід 48%,  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , т. топл. 218—220°C (із суміші ДМФА—вода, 1:1);

$R=H$ ,  $R^1=o\cdot CH_3OC_6H_4$ , вихід 61%,  $C_{18}H_{16}N_4O_3$ , т. топл. 232—234°C (із суміші ДМФА—вода, 2:1);

$R=H$ ,  $R^1=3\cdot CH_3O\cdot 4\cdot HO\cdot C_6H_3$ , вихід 72%,  $C_{18}H_{16}N_4O_4$ , т. топл. 248—250°C (із суміші ДМФА—вода, 2:1);

$R=H$ ,  $R^1=o\cdot FC_6H_4$ , вихід 85%,  $C_{17}H_{13}FN_4O_2$ , т. топл. 236—238°C (із суміші ДМФА—вода, 2:1);

$R=H$ ,  $R^1=2\cdot HO\cdot 5\cdot Br$ , вихід 70%,  $C_{17}H_{13}BrN_4O_3$ , т. топл. 319—231°C (з ДМФА);

$R=H$ ,  $R^1=2,4-Cl_2-C_6H_3$ , вихід 81%,  $C_{17}H_{12}Cl_2N_4O_2$ , т. топл. 267—270°C (з ДМФА);  
 $R=H$ ,  $R^1=2-HO-3,5-Br_2-C_6H_2$ , вихід 67%,  $C_{17}H_{12}BrN_4O_3$ , т. топл. 268—270°C (з ДМФА);  
 $R=CH_3$ ,  $R^1=C_6H_5$ , вихід 69%,  $C_{18}H_{18}N_4O_2$ , т. топл. 250—251°C (із суміші ДМФА—вода, 2:1).

Гідразони XVI одержано з гідразидів XV в аналогічних умовах (9).

### N-(4-хіазоліл)- $\alpha$ -амінокарбонові кислоти та їх ефіри (XIII)

Одержано з 4-хлорхіазоліну (V) і  $\alpha$ -амінокарбонових кислот та їх ефірів (3). Ефіри XIII одержано також етерифікацією кислот спиртами у присутності концентрованої сірчаної кислоти.

### Висновки

1. Взаємодія 2-аміно-, 4-амінопirimідинів, хіазолону-4 з галогеноцтовими кислотами та їх ефірами приводить до піридил-(хіазоліл)-оцтових кислот та їх ефірів.

2. При амінуванні 4-хлорхіазоліну  $\alpha$ -амінокарбоновими кислотами та їх ефірами утворюються N-(4-хіазоліл)- $\alpha$ -амінокарбонові кислоти та їх ефіри.

### ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968. — 2. Китаев Ю. П., Бузькин Б. И., Гідразони, М., «Наука», 1974.— 3. Кочергин П. М., Мазур И. А., Синяк Р. С., Авт. свид. 446506, 1974; Бюлл. изобр. № 38, 56. — 4. Кочергин П. М., Гринь В. А., Мазур И. А. и др., Сб. рефератов НИР и ОКР, 1975, № 9, 6. — 5. Мандриченко Б. Е., Мазур И. А., Кочергин П. М., ХГС, 1974, № 8, 1140. — 6. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1972. — 7. Рогульченко Г. К., Мазур И. А., Фармацевтичн. журн., 1975, № 4, 27. — 8. Синяк Р. С., Мазур И. А., Кочергін П. М., там же, 1974, № 6, 69. — 9. Синяк Р. С., Мазур И. А., Кочергін П. М., Стеблюк П. М., там же, 1974, № 4, 91. — 10. Туркевич М. М., Фармацевтична хімія, К., «Вища школа», 1973.
- Baker B. R. et al., J. Org. Chem., 1952, 17, 35.

Надійшла 5.01. 1976 р.

### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF $\alpha$ -HETERYL- $\alpha$ -AMINOHETERYCARBONIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

I. A. MAZUR  
Zaporozhye Medical Institute

### SUMMARY

On the basis of 2-amino-, 4-aminopyrimidinons, quinasolons-4 and 4-chlorquinazolins the author synthesized pyrimidil (quinasolyl)-acetic, N-(4-quinasolyl)- $\alpha$ -aminocarbonic acids and their ethers. A series of their amides, hydrazides and hydrazone were obtained.

UDK 547.789

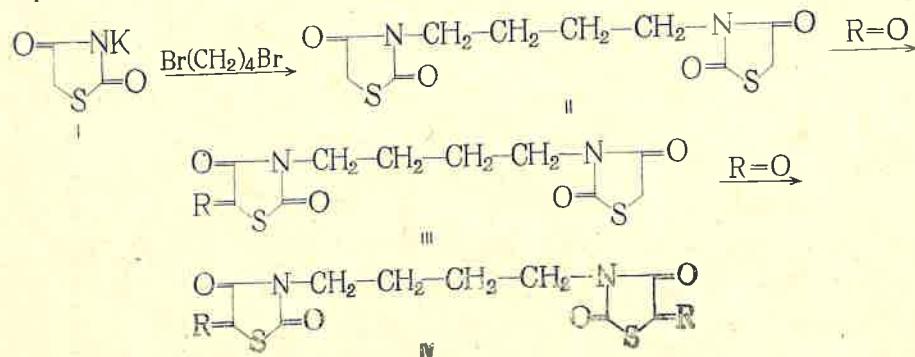
### ПОХІДНІ 1,4-ДИ-(ТИАЗОЛІДИНДІОН-2', 4'-ІЛ-3')-БУТАНУ

X. M. САЛАМА, O. B. ВЛАДЗІМІРСЬКА  
Львівський медичний інститут

Як відомо, 1,4-діаміnobутан (путресцин), що належить до так званих птомуїнів, був виділений з трупних органів. Деякі його похідні: гангліоблокуючі та гіпотензивні препарати (сферофізин, ізоприн), антиаритмічні і протимальярійні засоби (хінгамін, примахін, хіноцид, гідрооксихлорохін, акрихін, аміноакрихін) — знайшли застосування в медичній практиці як сучасні лікарські засоби.

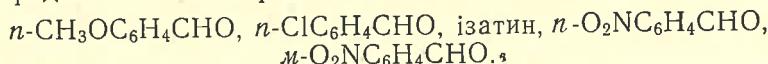
Зважаючи на актуальність синтезу та дослідження речовин, що вмішують у молекулах фармакофор  $>N-(CH_2)_4-N<$ , ми поставили собі за мету синтезувати аналогічні речовини, в молекулах яких атоми азоту були б складовими частинами тіазолідинових циклів.

Вихідною речовою для синтезів служив К-тіазолідинон-2,4 (I), який вводили у взаємодію з 1,4-дібромбутаном, а одержаний при цьому 1,4-ди-(тіазолідинон-2', 4'-іл-3')-бутан (II) конденсували з оксосполуками. При таких конденсаціях можуть утворюватися 5'-монопохідні (III) та 5', 5"-дипохідні (IV), тому що речовина II має в своїй структурі аж дві активні метиленові групи. Проведені синтези можна зобразити схемою



Можливість утворювання моно- і дипохідних при конденсації біциклических сполук тіазолідинону-2,4 з оксосполуками вже була підтверджена (1, 2), проте в цій роботі ми вирішили систематично з кожної конденсації виділити як речовину III, так і речовину IV. Для одержання порівняльних даних речовину II вводили в конденсацію з дво- до триразової молекулярної кількості оксосполуки, причому реакцію проводили протягом 20 год., за винятком конденсації з *n*-диметиламінобензальдегідом, яку проводили на протязі 50 год.

Синтезовані сполуки наведено в таблиці. Індивідуальність речовин III і IV встановлювали хроматографічним шляхом. Наведені дані показують, що саліциловий альдегід утворює тільки моносаліциліденпохідне, а фурфурол, *n*-диметиламінобензальдегід і 1-метилізатин — тільки дипохідні IV. В усіх інших випадках утворювалися речовини III і IV, причому оксосполуки за зростанням кількостей дипохідних можна представити таким рядом:



Дизаміщені похідні IV не розчиняються в більшості органічних розчинників і розчинні в ДМСО та ДМФА. З них тільки дифурфуриліденпохідне важко розчиняється в бензолі, біс-*n*-диметиламінобензиліденпохідне — в хлороформі, ді-*n*-хлорбензиліденпохідне — важко в толуолі і діоксані. У той же час монозаміщені похідні розчиняються в спирті (ізатиніліденове, *m*-нітробензиліденове, саліциліденове і *n*-анізиліденове похідні), в бензолі (*n*-хлорбензиліденове, *m*- і *n*-нітробензиліденове та *n*-анізиліденове похідні), в ацетатній кислоті (*n*-хлорбензиліденове, *m*-нітробензиліденове, саліциліденове та *n*-анізиліденове похідні). Це дало можливість розділити речовини III і IV шляхом вимивання продуктів конденсації різними розчинниками.

Вихідний 1,4-дібромбутан було одержано з виходом 65,2% за модифікацією методу С. І. Сергієвської і співавторів (3) з тетрагідрофурану, причому замість 40% розчину бромідної кислоти застосовували суміш водного розчину калію броміду та сірчаної кислоти.

1,4-ди-(тіазолідиндіон-2', 4'-іл-3')-бутан та його похідні

№ п.п.	Структура	R	Т. топл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	Вираховано, %	Знайдено, %
1	II	—	118—119	75,7	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	N 9,7 S 22,2	N 9,4 S 22,1
2	III	<i>o</i> -HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	173—175	71,4	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	N 7,1 S 16,4	N 6,8 S 16,5
3	III	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	126—128	34,5	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	N 6,9 S 15,8	N 7,1 S 16,1
4	IV	<i>n</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	224—226	5,7	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 5,3 S 12,2	N 5,6 S 12,5
5	III	<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	173—176	65,9	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	N 6,8 S 15,6	N 6,8 S 15,3
6	IV	<i>n</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	262—266	33,7	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	N 5,3 S 12,0	N 5,5 S 12,0
7	III	залишок ізатину	251—252	1,5	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	N 10,1 S 15,3	N 9,9 S 15,1
8	IV	»      »	300	65,9	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 10,3 S 11,7	N 10,4 S 12,0
9	III	<i>n</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	203—205	10,7	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 9,9 S 15,2	N 10,2 S 15,0
10	IV	<i>n</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	297—299	80,4	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	N 10,1 S 11,6	N 10,1 S 11,9
11	III	<i>m</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	176—178	11,9	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 9,9 S 15,2	N 10,1 S 14,9
12	IV	<i>m</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	250—252	81,2	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	N 10,1 S 11,6	N 10,1 S 11,9
13	IV	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O · CH	246—248	67,6	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 6,3 S 14,4	N 6,6 S 14,4
14	IV	<i>n</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	257—259	52,7	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	N 10,1 S 11,6	N 9,8 S 11,6
15	IV	залишок 1-метил-ізатину	300	38,2	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	N 9,8 S 11,2	N 9,9 S 11,1

П р и м і т к а . Речовини 1, 4, 6, 11 — безбарвні, 2, 3, 5 — ясножовті, 7, 8, 15 — червоні, 9, 10, 14 — жовті, 12 — кремово-жовті, 13 — сіра.

Досліди показали, що речовина II не входить у реакцію конденсації з флуореноном-9 навіть при 120-годинному кип'ятінні в льодяній ацетатній кислоті.

За попередніми даними синтезовані речовини виявляють антимікробну та протигрибкову активність відносно *Candida albicans*.

### Експериментальна частина

Синтез 1,4-ди-(тіазолідиндіон-2', 4'-іл-3')-бутану. До киплячого розчину 0,12 мол К-тіазолідиндіону-2,4 в 140 мл ДМФА додають краплями при перемішуванні 0,12 мол 1,4-дібромбутану, причому спостерігається бурхлива реакція і випадання білого осаду калію броміду. Суміш кип'ятять 15 хв., фільтрують гарячою і з фільтрату відганяють при 10 мл рт. ст. ДМФА до початку кристалізації залишку. Продукт відфільтровують, перекристалізовують з етанолу й одержують білі голкоподібні кристали, розчинні в метанолі, етанолі, бензолі, діоксані та ацетатній кислоті. Після випарення маточного розчину одержують додатково продукт.

Конденсація з оксосполуками. Суміш 0,01 мол речовини II, 0,02—0,03 мол оксосполуки та 0,02 мол безводного ацетату натрію кип'ятять 20 год. в 30 мл льодяної оцтової кислоти, причому спостерігають випадання продуктів конденсації (за винятком моносаліциліденового, моно-*m*-нітробензиліденового та моно-*n*-анізиліденового похідних, які розчиняються в ацетатній кислоті). Осад відфільтровують та кип'ятять в 30—50 мл етанолу або бензолу для відокремлення моноізатиніліденового похідного (розчинний в спирті), моно-*n*-хлор-

бензиліденового і моно-*n*-нітробензиліденового похідних (розвинні в бензолі). Нерозчинні залишки, які являють собою 5,5'-дизаміщенні похідні, перекристалізовують у ДМСО.

Спиртовий розчин моноізатиніліденового похідного та бензольний розчин моно-*n*-нітробензиліденового похідного підгущують до кристалізації; відфільтровують кристали та перекристалізовують із спирту або бензолу. З бензольного розчину моно-*n*-хлорбензиліденового похідного після підгущення продукт конденсації осаджують петролейним ефіром. Для одержання моно-*n*-нітробензиліденового похідного маточний розчин після відокремлення дипохідного підгущують до кристалізації, осад відфільтровують і перекристалізовують з суміші бензол—петролейний ефір. Моносаліциліденпохідне та моно-*n*-анізиліденпохідне викристалізовуються з реакційної суміші після її охолодження, першу речовину перекристалізовують з ацетатної кислоти, а другу кип'ятять в 30 мл бензолу для відокремлення невеликої кількості дипохідного, яке не розчиняється в бензолі. Це дипохідне перекристалізовують з ДМСО, а з бензольного розчину осаджують петролейним ефіром моно-*n*-анізиліденпохідне, яке після цього перекристалізовують із спирту.

## Висновки

1. При конденсації К-тіазолідиндіону-2,4 з 1,4-дібромбутаном утворюється біциклічне похідне тіазолідину, в якому гетероцикли зв'язані тетраметиленовим містком.

2. Конденсація 1,4-ди-(тіазолідиндіон-2',4'-іл-3')-бутану з оксосполучками приводить до 5'-моно- та 5', 5"-дизаміщених похідних, які можна розділяти на основі значно кращої розчинності монопохідних в органічних розчинниках.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Владзімірська О. В., Гнідець В. І., Фармацевтичн. журн., 1978, № 2, 87. — 2. Владзімірська О. В., Здоренко В. А., Фармацевтичн. журн., 1977, № 3, 37. — 3. Сергиевская С. І., Левшина К. В., ЖОХ, 1952, 22, 2189.

Надійшла 5.10. 1976 р.

## DERIVATIVES OF 1,4-DI-(THIAZOLIDINEDIONE-2',4'-YL-3')-BUTANE

H. M. SALAMA, H. V. VLADZIMIRSKA  
Lviv Medical Institute

## SUMMARY

Potassium thiazolidinedione-2,4 reacts with 1,4-dibrombutane in DMF to give the derivative of thiazolidine with two heterorings in the molecule. The obtained 1,4-di-(thiazolidinedione-2',4'-yl-3')-butane condenses with oxocompounds to form 5'-mono- and 5',5"-disubstituted derivatives which can be separated on the basis of more solubilities of the first ones in organic solvents.

УДК 547.963.1:582.757.2

## ОДЕРЖАННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ІНДИВІДУАЛЬНИХ КОМПОНЕНТІВ ЛЕКТИНУ ЕКСТРАКТУ НАСІННЯ КЛІЩОВИНИ

Є. М. ПАНАСЮК, О. Д. ЛУЦІК  
Львівський медичний інститут

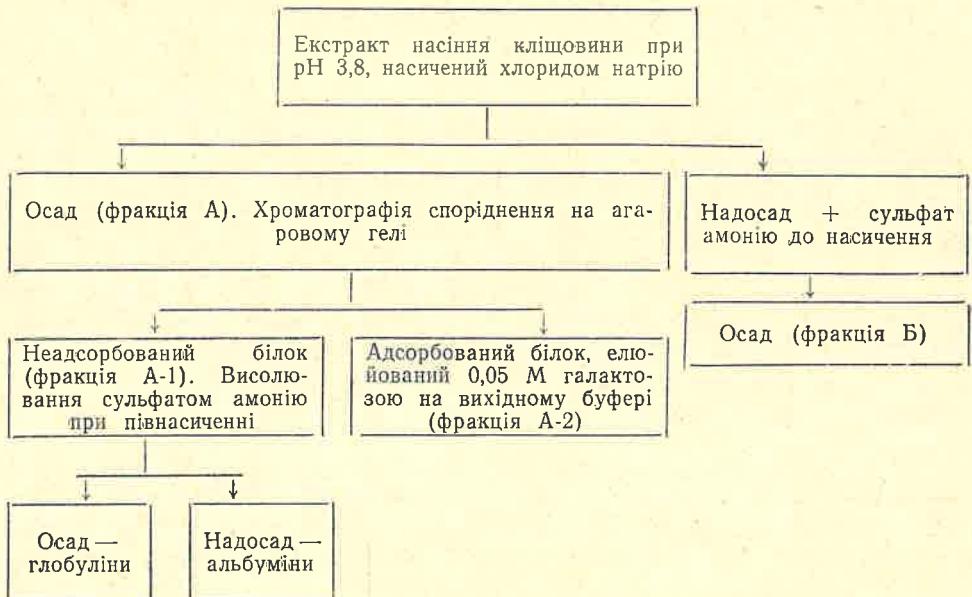
Серед численних речовин біологічного походження, які мають виражену протипухлинну активність, відомі високомолекулярні сполуки. З них особливої уваги заслуговує група білків-фітогемаглютинінів (лектинів). Встановлено, що деякі лектини пригнічують прививну здатність пухлинних клітин в експерименті (3, 11). Місцеве введення

високих доз фітогемаглютинів у пухлину викликає її некроз та розсмоктування (17). Дослідженнями, проведеними рядом авторів, показано, що лектини, зокрема конканавалін А, після зв'язування з поверхневими рецепторами мембрани відновлюють контактне гальмування росту в культурі пухлинних клітин, а також пригнічують у них синтез ДНК (12, 15). У цьому напрямі перспективним виявляється дослідження білків кліщовини, які мають токсичні властивості (рицин). Незважаючи на те, що питанням очистки, дослідження структури та біологічних властивостей останнього присвячена значна кількість робіт (4, 13, 15 та ін.), про протипухлинну активність лектинів кліщовини та їх похідних відомо порівняно небагато. У вітчизняній літературі досліджень з хімічної структури та біологічної активності рицину ми не зустрічали. Мета роботи полягала в досліджені спосібів одержання та очистки з вітчизняного сорту насіння кліщовини лектинів, що мали б виражену протипухлинну активність, та досліджені їх структури.

У роботі використовували насіння кліщовини звичайної (*Ricinus communis L.*), вирощеної у Херсонській області в 1972 р. Очистку здійснювали за методикою Г. Ніколсона (15), модифікованою нами. Для цього насіння подрібнювали в гомогенізаторі, знежириювали петролейним ефіром та висушували. Одержану муку екстрагували п'ятьма об'ємами 0,9% розчину натрію хлориду на протязі 2 год. при постійному перемішуванні. Суспензію центрифугували, а надосадову рідину підкислювали до pH 3,8 концентрованою соляною кислотою. Білки, що містяться в надосаді, аналізували з допомогою диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі в аланін-ацетатній системі при pH 4,5 (2). На електрофореграмах виявлено близько 10 фракцій білків. Послідовність і методика фракціонування білків екстракту наведена на схемі.

Одержані фракції збиралі шляхом осадження сульфатом амонію, ліофілізували та вивчали їх гемаглютинуючу та протипухлинну активність. У попередніх дослідах було встановлено, що максимальну гемаглютинуючу та протипухлинну активність має фракція А-2. В ній було виявлено три білкових компоненти при диск-електрофорезі при pH 4,5,

#### Послідовність і методика фракціонування екстракту насіння кліщовини



які ми позначили, як  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицин. Для одержання кожного з компонентів у чистому вигляді ліофілізовану фракцію А-2 розчиняли в 0,1 М ацетатному буфері з pH 5,3 і наносили на колонку карбоксиметилцелюлози (ватман СМ-32), врівноважену вихідним буферним розчином. Молярність елюента збільшували поступово шляхом додавання натрію хлориду до концентрації 0,05, 0,10, та 0,25 М/л. Білок визначали спектрофотометрично при 280 нм. Після розділення на хроматограмі було виявлено три білкових піки. За допомогою диск-електрофорезу при pH 4,5 було встановлено, що з першим піком вимивається  $\beta$ -рицин як найбільш кислий, з другим піком — компонент  $\alpha$ , до якого поступово приєднується компонент  $\gamma$ . Останнім після підвищення молярності елюента до 0,25 М натрію хлориду вимивався  $\gamma$ -рицин. Фракції, що містять чисті компоненти, об'єднували, білки осаджували сульфатом амонію при півнасиченні і збиравали центрифугуванням. Сприятливим для процесу наступної очистки виявився той факт, що білкові фракції  $\alpha$ -та  $\gamma$ -рицину значно відрізнялися за молекулярною вагою, внаслідок чого остаточне їх розділення здійснювали методом гельфільтрації на сефадексі Г-100 в 0,1 М фосфатному буфері з pH 7,5. На хроматограмі виявлено чітко розподілені два піки: першим при гельфільтрації з колонки виходить  $\alpha$ -рицин, за ним —  $\gamma$ -рицин. Чисті білки з окремих піків осаджували сульфатом амонію при півнасиченні, збиравали центрифугуванням, знесолювали на колонці з акрилексом П-2 (реанал) та ліофілізували. Контрольним диск-електрофорезом було встановлено, що в результаті послідовного використання описаних методів очистки було ізольовано й одержано в електрофоретично чистому стані  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -компоненти лектину кліщовини.

З метою вивчення четвертинної структури одержаних лектинів кліщовини, а також визначення їх мінімальної молекулярної ваги було проведено електрофорез  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицину до і після відновлення 2-меркаптоетанолом в 15% поліакриламідному гелі в присутності до-децилсульфату натрію (1, 21). Одержані нами результати наведені в таблиці. Альбумін, хімотрипсиноген, цитохром С використовували як стандарти рухомості; за 100% рухомості приймався пробіг бромфенолового синього.

Про електрофоретичну розбіжність між  $\alpha$ -рицином, з одного боку, і  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицином, з другого, свідчать такі дані:

а) відносний вміст зони білка з молекулярною вагою 65 000 в лектині  $\alpha$  значно зменшений, а з молекулярною вагою 130 000—збільшений;

**Мінімальна молекулярна вага лектинів кліщовини до і після відновлення 2-меркаптоетанолом**

Білок	Рухомість	Молекулярна вага
Овальбумін . . . .	0,53	45 000
Хімотрипсиноген .	0,76	25 000
Цитохром С . . . .	0,90	12 500
Нативний $\lambda$ -рицин	0,10; 0,14; 0,35; 0,39; 0,44	390 000; 260 000 130 000; 100 000; 65 000
Нативний $\beta$ -рицин	0,33	130 000
Нативний $\gamma$ -рицин	0,34	130 000
$\alpha$ -Рицин після відновлення . . . .	0,62; 0,69; 0,72	35 000 31 000 28 000
$\beta$ -Рицин після відновлення . . . .	0,63; 0,70; 0,73	35 000 31 000 28 000
$\gamma$ -Рицин після відновлення . . . .	0,61; 0,69; 0,71	35 000 31 000 28 000

б) в  $\alpha$ -рицині з'являється додаткова зона білка з молекулярною вагою 100 000;

в) в  $\alpha$ -рицині з'являються білкові високомолекулярні полімери з молекулярною вагою 260 000 та 390 000 (їхнім мономером є білкова молекула з м. в. 130 000), що свідчить про підвищенну здатність  $\alpha$ -рицину до полімеризації.

Для відновлення лектинів проводили інкубацію 0,5% розчину білка у фосфатному буфері з pH 7,0, який містив 1% додецилсульфату натрію, 4 М сечовини 1%,  $\beta$ -меркаптоетанолу при 45°C на протязі 45 хв. На основі побудованої калібрувальної кривої було вираховано значення мінімальної молекулярної ваги  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицину після відновлення (див. табл.).

Як видно з наведених в таблиці даних, електрофоретичних розбіжностей між  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицином після відновлення не спостерігається.

Додатково до вищеописаних досліджень  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -рицин, а також їх високомолекулярні пептиди після розщеплення трипсином досліджували за допомогою електрофорезу в сечовині (19). Цей метод дає розділення білків в залежності як від молекулярної маси, так і від заряду. При порівнянні електрофорограм невідновлених білків виявляється тенденція до нарощання зон з низькою рухливістю в ряду від  $\alpha$  до  $\gamma$ . При розділенні відновлених білків виявлено тільки кількісний перерозподіл зон. При електрофорезі високомолекулярних пептидів, одержаних з цих білків, знайдено деяку відмінність між  $\alpha$ - та  $\beta$ - $\gamma$ -рицином.

У результаті проведених досліджень методом хроматографії споріднення на агарозі було одержано лектини кліщовини і вивчено їх гетерогенність. Встановлено, що в екстракті насіння кліщовини присутні три лектини, що мають споріднення до галактози. Одержані дані відрізняються від літературних (15), де описано тільки дві фракції лектинів. Цю розбіжність можна пояснити, по-перше, використанням сортів кліщовини, вирощених у Херсонській області і, очевидно, не ідентичних з сортами, які використовували зарубіжні дослідники; по-друге, дуже близькою електрофоретичною рухливістю  $\beta$ - і  $\gamma$ -компонентів, які при короткій відстані пробігу при електрофорезі могли не розділитися. Кожний з трьох лектинів був одержаний нами в чистому вигляді. Вони виявилися близькими за хімічними властивостями і будовою. В цьому плані одержані нами результати дещо відрізняються від літературних (9, 10, 12, 14, 20). Зокрема, в усіх наведених літературних джерелах автори проводять різке розмежування між аглютиніном кліщовини (за нашою номенклатурою  $\alpha$ -рицин) і токсином ( $\gamma$ -рицин), тоді як нашими дослідами показано, що таке різке розмежування не зовсім вірне, оскільки між  $\alpha$ - та  $\gamma$ -рицином спостерігаються відмінності кількісного, а не якісного характеру.  $\beta$ -рицин займає проміжне положення.

Усі одержані в роботі індивідуальні лектини кліщовини виявилися близькими за будовою білками з цікавими проявами біологічної та фізіологічної активності. Для кожного з них з різним ступенем вираженості характерні прояви цитотоксичної, протипухлинної та гемаглютинюючої активності, токсичність, висока спорідненість до галактозовмісних елементів тканинних структур. Усі ці аспекти, а також можливості для практичного застосування одержаних фітогемаглютинів слід вивчити в найближчому майбутньому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Луцик М. Д., Кокодыняк И. П., Луцик А. Д., Разделение белков и определение их молекулярного веса методом диск-электрофореза в полиакриламид-

ном геле с додецилсульфатом натрия, раб. предложение № 705, принятое патентным подразделением ЛГМИ в 1975 г. — 2. Маурер Г., Диск-электрофорез, М., «Мир», 1971.

3. Akijama J., Osawa T., H.-S. Ztschr. Physiol. Chemie, 1972, 353, 323—331.—4. Balint G., Toxicology, 1974, 2 (1), 77—102.—5. Balint G., Experientia, 1974, 30 (10), 1129—1130.—6. Burger M., Noopan K., Nature, 1970, 228, 512—515.—7. Funatsu M., Funatsu G., Ishiguro M., Proc. Jap. Acad. Sci., 1971, 47, 718—723.—8. Funatsu M., Proteins: Structure and Function, v. 2, Kodausha, Tokyo, Wiley & sons, N. Y.—9. Ishiguro M., Takahashi T., J. Bioch. Tokyo, 1964, 55, 6, 587—592.—10. Ishiguro M., Takahashi T., ibid., 1964, 56, 7, 325—327.—11. Lin J., Tseng K., Chen C. et al., Nature, New Biol., 1970, 227, 292—293.—12. Lin J., Lin K., Chen C. et al., Canc. res., 1971, 31, 921—923.—13. Lin J., Chen C., Lin K. et al., J. Chin. Biochem. Soc., 1972, 1, 1—20.—14. Lugnier A., Dirheimer G., FEBS lett., 1973, 35, 117—120.—15. Nicolson G., Blaustein J., Bioch. Biophys. Acta, 1972, 266, 543—547.—16. Olsnes S., Pihl A., Biochemistry, 1973, 12 (16), 3121—3126.—17. Olsnes S., Saltvedt E., Pihl A., J. Biol. Chem., 1974, 249, 803—810.—18. Sela B., Lis H., Sharon N., J. Membr. Biol., 1970, 3, 267—279.—19. Takayama K., McLennan D., Tragoloff A., Arch. Bioch. Biophys., 1966, 104 (1), 223—230.—20. Waldschmidt-Leitz K., Keller E., H.-S. Ztschr. Physiol. Chemie, 1970, 351, 990—994.—21. Weberg K., Osborn M., J. Biol. Chem., 1969, 244, 4406—4412.

Надійшла 22.06. 1977 р.

## PURIFICATION AND PROPERTIES OF INDIVIDUAL LECTINS FROM RICINUS COMMUNIS SEEDS

E. N. PANASJUK, A. D. LUTZYK  
*Lvov Medical Institute*

### SUMMARY

The purification scheme for three *Ricinus communis* lectins (RCL) is described. Comparative investigation of proteins obtained by means of polyacrylamide gel electrophoresis revealed their structural proximity. All the three RCL preparations possess cytotoxic, antitumor and haemagglutinating activity, high affinity to glycopeptide cell receptors.

УДК 547.78.66:28

## ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ ЦІАНЕТИЛУВАННЯ АРИЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2-ТІОІМІДАЗОЛУ

O. K. БАГРІЙ, Т. Є. ВАСИЛЕНКО  
*Вінницький медичний інститут*

Неважаючи на те, що реакції ціанетилування амінів, спиртів, фенолів, меркаптанів та інших речовин, які мають рухомий атом водню, вивчено досить детально (8), ціанетилування меркаптопохідних гетероциклів досліджено мало. До них відносяться і реакції 2-тіоімідазолу та його аналогів з акрилонітрилом (3, 12).

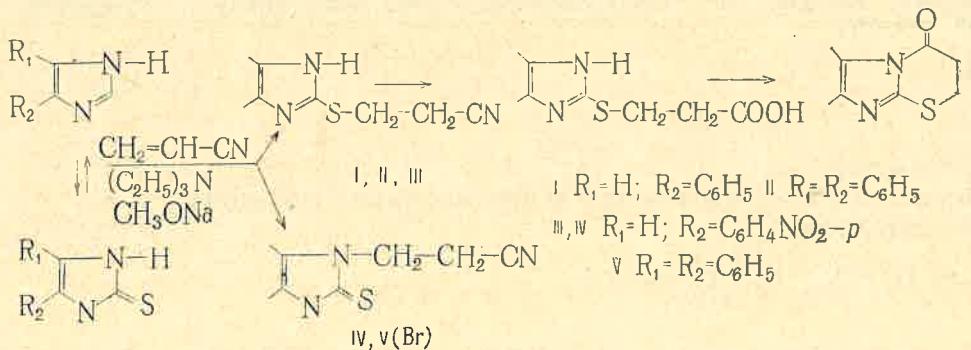
2-Тіоімідазол, як і інші гетероцикли, що мають у своїй молекулі тіоамідний фрагмент, здатний до таутомерних перетворень і залежно від середовища може існувати у вигляді двох форм — тіольної та тіонної. Спектральні дослідження, проведені рядом авторів, підтверджують, що переважає, як правило, остання (4, 5, 9). Це і є причиною різного поводження 2-тіоімідазолу у випадку приєднання його до акрилонітрилу. Реакцію ціанетилування можна розглядати як типову реакцію нуклеофільного приєднання до  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасичених сполук. Сама ж реакція протикає при цьому з переносом реакційного центра на атом сірки (6).

Ми вивчали реакцію ціанетилування моно- та діарильних похідних 2-тіоімідазолу з метою розробки препаративних методів одержання

ціанетильних похідних цього класу гетероциклів. Останні можуть бути використані як вихідні речовини для синтезу нових імідазо (2,1-в)м-тіазинових систем. Сполуки такого типу являють інтерес як біологічно активні речовини або проміжні продукти для їх синтезу.

При взаємодії 2-тіомідазолів з арилнітрилом, як і у випадку аналогічних реакцій інших гетероциклів, що містять у своїй молекулі структуру  $-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ , можуть утворюватися два продукти, відповідні тіонній та тіольній формам (7, 10). Проведені нами дослідження та дані інших авторів (5) дають можливість твердити, що залежно від природи замісників в ядрі гетероциклів та їх положення можуть утворюватися як S-, так і N-похідні (9). Ціанетилуванням 2-меркапто-бензімідазолу, який здатний до таутомерних перетворень, в умовах реакції одержати N-моноціанетильне похідне не вдалось і в усіх випадках було синтезовано тільки N, N-діцианетильні похідні (12). Введення замість конденсованого бензольного кільця фенільних замісників у положення 4 (5) імідазольного циклу викликає перерозподіл електронної густини в ядрі імідазолу та зміну рухомості водню в гетероатомів, що істотно впливає на поведінку цих сполук у реакції ціанетилування. В результаті реакції 4(5)-феніл- та 4,5-дифеніл-2-тіомідазолу з акрилонітрилом у присутності лужних каталізаторів (тріетиламін, метилат натрію) утворюються, як правило, S-адукти (I, II). У той же час при аналогічній реакції з 4(5)-n-нітрофеніл-2-тіомідазолом було одержано суміш S- та N-адуктів (III, IV).

При реакції 2-бром-4,5-дифенілімідазолу, як і у випадку з 2-хлор-бензімідазолом (3), ціанетилування йде легко і з хорошими выходами одержано 2-бром(хлор)-1-цианетилімідазол (бензімідазол), які в кислому середовищі гідролізуються до відповідних  $\beta$ -(гетерил-N)проріонових кислот



Будова синтезованих сполук підтверджується даними елементного аналізу та спектральними дослідженнями. В ІЧ спектрах сполук I, II, IV відсутні смуги вбрання, характерні для тіонної групи  $\text{C}=\text{S}$ , яка залишається в сполуці III ( $1490 \text{ см}^{-1}$ ). Наявність слабких смуг у ділянці  $660-690 \text{ см}^{-1}$  можна віднести за рахунок валентних коливань сульфідної групи  $\text{C}-\text{S}-\text{C}$  (I, II, IV). Іміно-група NH у цих же речовинах проявляє себе інтенсивною смugoю при  $3160-3170 \text{ см}^{-1}$ . Алкілнітрильна група CN знайдена в усіх одержаних сполуках ( $2243-2265 \text{ см}^{-1}$ ) (2, 11). Для доказу будови ціанетильних похідних 2-тіомідазолів, крім того, проводили їх кислотний гідроліз, в результаті чого було синтезовано описані раніше  $\beta$ -(імідазоліл-2-меркапто)-пропіонові кислоти та продукти їх циклізації — відповідні імідазо-(2,1-в)м-тіазинони-4 (1).

**5-Феніл-2-цианетилімідазол (I).** До суспензії 3,52 г (0,02 мол) 4(5)-феніл-2-тіомідазолу та 2,12 г (0,04 мол) акрилонітрилу в 50 мл спирту додають по краплях при перемішуванні розчин 2 мл. тріетил-

аміну в 5 мл спирту і нагрівають при 40° С протягом 30 хв. Розчинник відганяють у вакуумі до об'єму 10—15 мл, розводять водою й охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать. Т. топл. 195—196° С (з 70% метанолу).

Знайдено в %: С 62,5; Н 4,6; N 18,4; S 14,2. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S.  
Вирахувано в %: С 62,8; Н 4,8; N 18,3; S 14,0.

**4,5-Дифеніл-2-ціанетилтіомідазол (II).** Одержано аналогічно сполучі I з 4,5-дифеніл-2-тіомідазолу та акрилонітрилу. Вихід 2,7 г (88,5%). Т. топл. 165—166° С (з метанолу).

Знайдено в %: С 71,2; Н 5,0; N 13,7; S 10,7. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S.  
Вирахувано в %: С 70,8; Н 5,0; N 13,8; S 10,5.

**4(5)-п-Нітрофеніл-1-ціанетил-2-тіомідазол (IV) та 5-п-нітрофеніл-2-ціанетилтіомідазол (III).** До суспензії 11,5 г (0,05 мол) 4(5)-п-нітрофеніл-2-тіомідазолу в 150 мл спирту додають 5,3 г (0,1 мол) акрилонітрилу і розчин 4 мл тріетиламіну в 10 мл спирту і кип'ятять протягом 30 хв. Розчинники випарюють у вакуумі до об'єму 30—40 мл і розводять 50 мл води. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать. Вихід сполуки III 3,12 г. Т. топл. 228—230° С (з етанолу).

Знайдено в %: С 52,3; Н 3,6; N 20,3; S 11,7. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.  
Вирахувано в %: С 52,3; Н 3,7; N 20,4; S 11,7.

Маточник після одержання сполуки III розводять 300 мл холодної води з льодом, осад IV відфільтровують, промивають холодною водою. Вихід 1,87 г. Т. топл. 141—142° С (з 30% етанолу).

Знайдено в %: С 52,4; Н 3,8; N 20,6; S 11,5. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.  
Вирахувано в %: С 52,5; Н 3,7; N 20,4; S 11,7.

Для гідролізу речовини III 0,2 г нагрівають у 5 мл концентрованої соляної кислоти протягом 3 годин. Після охолодження випадає осад, який відфільтровують, промивають водою і кристалізують з оцтової кислоти. Т. топл. 232—233° С. Проба змішання з 5-п-нітрофеніл-імідазо(2,1-в)мітазиноном-4, одержаним нами раніше (1), депресії температури топлення не дає.

**4,5-Дифеніл-2-бром-1-ціанетилімідазол (V).** Синтезовано аналогічно сполучі I з 4,5 г (0,015 мол) 2-бром-4,5-дифенілімідазолу та 3,0 г акрилонітрилу. Вихід 3,4 г (64,4%). Т. топл. 166° С (з етанолу).

Знайдено в %: С 66,9; Н 3,93; Br 22,3; N 11,8. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>.  
Вирахувано в %: С 61,4; Н 4,0; Br 22,7; N 11,9.

## Висновки

1. Синтезовано не описані в літературі ціанетильні похідні імідазолу.
2. Встановлено, що залежно від природи та способів з'єднання арильних замісників в ядрі імідазолу можуть утворюватись як S-, так і N-похідні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багрій О. К., Галенко Г. Ф., Кочергін П. М., Фармацевтичн. журн., 1975, № 3, 17. — 2. Беллами Л., Инфракрасные спектры молекул, М., ИЛ, 1957, 409. — 3. Галенко Г. Ф., Багрій А. К., Грінь В. А., Кочергін П. М., Укр. хим. журн., 1975, 41, вып. 4, 405. — 4. Гетероциклические соединения, 5. М., ИЛ, 1961, 225.— Ковалев Е. Г., Синегибская А. Д., Постовский И. Я., Мерцалов С. Л., ХГС, 1975, № 3, 349. — 6. Несмеянов А. Н., Уч. зап. Московск. ун-та, 1950, 132, 5.— 7. Скворцова Г. Г., Абрамова Н. Д.,

Тржинская Б. В., ХГС, 1974, № 10, 1390.—8. Терентьев А. П., Кост А. Н. в кн.: Реакции и методы исследования органических соединений, 2, М.—Л., ГХИ, 1952, 47. — 9. Тржинская Б. В., Тетерина Л. Ф., Воронов В. К., Скворцова Г. Г., ХГС, 1976, № 4, 516. — 10. Шегал И. Л., Постовский И. Я., там же, 1965, 133. — 11. Шейнкер Ю. Н., Постовский И. Я., Воронина Н. М., ЖФХ, 1959, 33, 302. — 12. Эфрос А. М., ЖХ, 1958, 28, 617.

Надійшла 12.02. 1977 р.

## A STUDY OF THE CYANETHYLATION REACTION OF 2-THIOIMIDAZOL ARYL DERIVATIVES

O. K. BAGRII and T. E. VASILENKO  
Vinnitsa Medical Institute

### SUMMARY

The reaction of 4(5)-phenyl-, 4,5-p-nitrophenyl and 4,5-diphenyl-2-thioimidazoles with acrylonitrile resulted in synthesis of corresponding cyanethyl derivatives.

It was established that depending on the nature and position of aryl substitutes in the imidazol nucleus both S- and N-derivatives may be formed. The structure of synthesized compounds is confirmed by data of elementary analysis, spectral studies and some chemical transformations of the obtained cyanethyl derivatives.

УДК 615.217.32.074:543.544

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПЛАТИФІЛІНУ ГІДРОТАРТРАТУ В ЛІКАРСЬКИХ СУМІШАХ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФІЇ НА ПАПЕРІ

Ф. Є. КАГАН, Ф. А. МИТЧЕНКО,  
Л. О. КИРИЧЕНКО, Т. О. КОГЕТ  
Київський інститут удосконалення лікарів

Розробка доступних методів кількісного визначення препаратів списку «А» в лікарських сумішах залишається актуальною. Одним з таких препаратів, який у невеликих дозах (3—5 мг) прописують у сумішах з дібазолом, папаверину гідрохлоридом, теоброміном та іншими, є платифіліну гідротартрат.

Описані в Державній фармакопеї СРСР IX і X видань (2, 3) методики кількісного аналізу платифіліну гідротартрату вимагають значної кількості препарату для аналізу, і, крім того, непридатні для його визначення в присутності інших солей алкалойдів або синтетичних азотистих основ.

Методики екстракційної фотометрії, розроблені для визначення платифіліну гідротартрату в таблетках та лікарських сумішах, більш трудомісткі, вимагають відокремлення його від інших препаратів суміші за допомогою органічних розчинників і до того ж не є специфічними (1, 3—7).

Ми поставили собі за мету розробити методику кількісного визначення платифіліну гідротартрату в лікарських сумішах, яка б характеризувалася достатньою точністю результатів і яку можна було б використати не тільки в контрольно-аналітичних лабораторіях, а і в умовах аптек.

Для відокремлення платифіліну гідротартрату від інших компонентів лікарських сумішей було використано метод паперової хроматографії. Досліди провадили на хроматографічному папері марки FN-1.

Підбираючи систему розчинників, ми виходили з того, що до складу лікарських сумішей з платифіліну гідротартратом найчастіше входять папаверину гідрохлорид і дібазол, основи яких характеризуються

значно меншими величинами констант дисоціації, ніж основа платифіліну. Тому для розділення спробували використати ряд органічних розчинників та їх сумішей, до яких додавали різні лужні розчини — водні розчини натрію карбонату або гідрокарбонату, натрію ацетату або аміаку, а також самі водні 0,1 н. розчини натрію карбонату й аміаку. Виявилось, що найбільш чітке розділення платифіліну гідротартрату ( $R_f$  0,86—0,88), папаверину гідрохлориду ( $R_f$  0,20) і дібазолу ( $R_f$  0,13) спостерігається в системах 0,1 н. розчину карбонату натрію або аміаку. В той же час більш сталі результати одержували в 0,1 н. розчині карбонату натрію, що можна пояснити більшою стійкістю цієї системи в порівнянні з розчином аміаку.

Хроматографування проводили висхідним і низхідним методами. В першому випадку розділення компонентів суміші тривало 3,5—4 години, в другому здійснювалося за 2—2,5 години, але більш чіткі зони було одержано при хроматографуванні висхідним методом. Тому в наступному для розділення лікарських сумішей з платифіліну гідротартратом ми користувалися системою 0,1 н. розчин карбонату натрію і висхідним методом розділення.

Проявляли хроматограми реактивом Драгендорфа, виготовленим на винній кислоті (8).

Кількісне визначення речовини після хроматографічного розділення може бути здійснено шляхом елюювання і наступного фотометричного визначення або безпосередньо на хроматограмах.

Описано різні варіанти кількісного визначення речовини на хроматограмі: візуальне порівняння забарвлених зон досліджуваної речовини з зонами стандартів (півкількісне визначення), вимірювання площи забарвленої зони та деснитометричний метод.

Площу зони можна визначити планіметрично або виміряти велику і малу осі і вирахувати площу за формулою

$$A = \pi \cdot a \cdot v, \text{ де}$$

$A$  — площа зони,  
 $a$  і  $v$  — більший і менший радіуси,  
 $\pi = 3,14$ .

Ми використали останній метод. Було вивчено можливість кількісного визначення платифіліну гідротартрату в лікарських сумішах за площею зон після хроматографічного розділення компонентів на папері FN-1. Для цього було виготовлено ряд розчинів, які містили зростаючу кількість платифіліну гідротартрату в 70% етиловому спирті. На хроматографічний папір завдовжки 35—40 см і завширшки 15 см наносили мікропіпеткою з гвинтом певну кількість розчину, що містила 15, 20, 25, 30, 35 мкг платифіліну гідротартрату, який відповідав вимогам ДФ Х. Дуже важливою умовою є одинаковий розмір (приблизно 5 мм) плями, яка утворюється при нанесенні спиртового розчину препарату. Після висушування плями на повітрі проводять хроматографування в умовах, описаних вище, доки фронт розчинника досягне висоти 32—35 см. Далі хроматограму сушать на повітрі при кімнатній температурі і проявляють реактивом Драгендорфа. Після висушування вимірюють більший і менший діаметри забарвленої зони і відповідну величину більшого і меншого радіуса (у мм), одержані значення підставляють у наведену вище формулу для розрахунку площин плями.

Знайдені величини використали для побудови калібрувального графіка залежності площин зони від кількості нанесеного платифіліну гідротартрату.

Кожна величина площин плями, яку нанесено на графік, є середньою з 10—12 визначень.

Для розробки методики кількісного визначення платифіліну гідротартрату в лікарських сумішах було перевірено хроматографічну по-ведінку в 0,1 н. розчині натрію карбонату кофеїну, теофіліну, сальсоліну гідрохлориду, фенобарбіталу, теоброміну, бромкамфори і глукози. Виявилось, що кофеїн, теофілін і сальсолін гідрохлорид мають близькі до платифіліну значення  $R_f$  і тому заважають визначеню останнього, решта препаратів, а також папаверину гідрохлорид і дібазол не заважають визначеню платифіліну гідротартрату.

Далі було виготовлено сім штучних лікарських сумішей з точною кількістю платифіліну гідротартрату (див. табл.). Наважку суміші розчиняли в мірній колбі в 70% спирті, при потребі фільтрували і точні кількості розчину, які містили 20—30 мкг платифіліну, наносили на стартову лінію хроматограми. Далі хроматографували, проявляли,

#### Результати кількісного визначення платифіліну гідротартрату в лікарських сумішах

Склад лікарської суміші	Взято платифіліну гідротартрату, мкг	Знайдено			Метрологічні характеристики
		площа плями, $\text{мм}^2$	платифіліну гідротартрату мкг	%	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	70,92	19,25	96,25	$\bar{X} = 100,74$
	20	78,02	21,50	107,50	$\sigma = \pm 4,35$
Папаверину гідрохлориду 0,02	25	90,22	25,45	101,80	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,78$
	25	90,56	25,55	102,20	$I_{0,95} = \pm 4,57$
	30	105,24	30,30	101,00	$A = \pm 4,54$
	30	100,30	28,70	95,70	
Платифіліну гідротартрату 0,003	20	71,75	19,50	97,50	$\bar{X} = 99,14$
	20	74,65	20,45	102,25	$\sigma = \pm 3,39$
Папаверину гідрохлориду	25	92,25	26,10	104,40	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,38$
Фенобарбіталу по 0,02	25	87,28	24,50	98,00	$I_{0,95} = \pm 3,55$
	30	100,50	28,80	96,00	$A = \pm 3,59$
	30	101,22	29,00	96,67	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	71,83	19,55	97,75	$\bar{X} = 100,83$
	20	73,45	20,05	100,25	$\sigma = \pm 3,33$
Папаверину гідрохлориду 0,03	25	93,48	26,50	106,00	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,36$
Теоброміну 0,25	25	86,51	24,25	97,00	$I_{0,95} = \pm 3,49$
	30	106,98	30,85	102,83	$A = \pm 3,46$
	30	105,41	30,35	101,17	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	72,45	19,75	98,75	$\bar{X} = 100,15$
	20	76,73	21,10	105,50	$\sigma = \pm 3,71$
Папаверину гідрохлориду	25	86,49	24,25	97,00	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,51$
Фенобарбіталу по 0,02	25	91,78	25,95	103,80	$I_{0,95} = \pm 3,88$
Теоброміну 0,25	30	103,84	29,85	99,50	$A = \pm 3,87$
	30	100,88	28,90	96,33	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	75,36	20,65	103,25	$\bar{X} = 99,77$
	20	77,56	21,35	106,75	$\sigma = \pm 4,52$
Папаверину гідрохлориду	25	87,92	24,70	98,80	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,84$
Дібазолу по 0,02	25	84,78	23,70	94,80	$I_{0,95} = \pm 4,73$
	30	103,52	29,75	99,17	$A = \pm 4,74$
	30	100,43	28,75	95,83	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	71,37	19,40	97,00	$\bar{X} = 99,34$
	20	76,75	21,10	105,50	$\sigma = \pm 3,49$
Дібазолу 0,02	25	86,94	24,40	97,60	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,42$
Теоброміну 0,25	25	89,49	25,20	100,80	$I_{0,95} = \pm 3,65$
	30	100,40	28,75	95,83	$A = \pm 3,67$
	30	103,62	29,80	99,33	
Платифіліну гідротартрату 0,005	20	75,36	20,65	103,25	$\bar{X} = 99,40$
	20	74,40	20,35	101,75	$\sigma = \pm 3,67$
Дібазолу	25	84,78	23,70	94,80	$\sigma_{\bar{X}} = \pm 1,50$
Папаверину гідрохлориду по 0,02	25	87,14	24,45	97,80	$I_{0,95} = \pm 3,85$
Бромкамфори 0,15	30	100,48	28,80	96,00	$A = \pm 3,87$
Глюкози 0,3	30	107,00	30,85	102,83	

биміряли площину одержаної плями, як зазначено вище, і за графіком знаходили відповідну площину кількість платифіліну гідротартрату. Результати дослідів наведено в таблиці.

## Висновки

1. Вивчено умови хроматографічного відокремлення платифіліну гідротартрату від папаверину гідрохлориду, дібазолу, теоброміну, фенобарбіталу, бромкамфори, глукози на папері.

2. Кількісне визначення платифіліну гідротартрату в семи лікарських сумішах проводиться після хроматографічного розділення компонентів безпосередньо на хроматограмі за площею плями.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бензар Т. П., Современные проблемы фармацевтической науки и практики (тезисы докладов II съезда фармацевтов УССР). Киев, 1972.
- Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., «Медгиз», 1961.
- Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.
- Егорова Е. Г., Фармацевтический журнал, 1964, № 2, 76.
- Каган Ф. Е., Митченко Ф. А., Кирichenko Л. О., Когет Т. О., там же, 1975, № 4, 35.
- Конюшко В. С., ЖАХ, 1964, XIX, 8, 1012.
- ФС 42-495-72.
- Хроматография на бумаге, Под ред. И. М. Хайса, К. Мацека, М., 1962, 747.

Надійшла 18.03. 1977 р.

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF PLATYPHILLIN HYDROTARTRATE IN DRUG MIXTURES BY THE PAPER CHROMATOGRAPHY METHOD

F. E. KAGAN, F. A. MITCHENKO, L. O. KIRICHENKO and T. O. KOCHET  
Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

## SUMMARY

The method of paper chromatography was used for isolation of platypillin hydrotartrate from several routine drug forms: papaverine hydrochloride, dibasol, theobromine, phenobarbital, bromine-camphor and glucose.

Quantitative determination of platypillin hydrotartrate in 7 drug mixtures is carried out following chromatographic separation of the components directly on the chromatogram after the spot area.

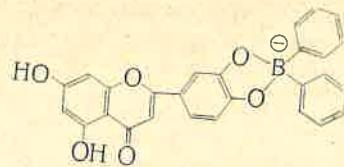
УДК 615.31:547.814.5].074:535.24

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ З ЗАСТОСУВАННЯМ 2-АМІНОЕТИЛОВОГО ЕФІРУ ДИФЕНІЛБОРНОЇ КИСЛОТИ

МІШЕЛЬ ІЛІЯ ЕЛЬ-КОММОС  
Київський інститут удосконалення лікарів

Останнім часом для виявлення флавоноїдних сполук на паперових і тонкошарових хроматограмах застосовується розчин 2-аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти (7, 8) під назвою «Флавогност». При застосуванні цього реагенту для оприскування хроматограм підвищується інтенсивність флуоресценції фенольних сполук (2—4, 6).

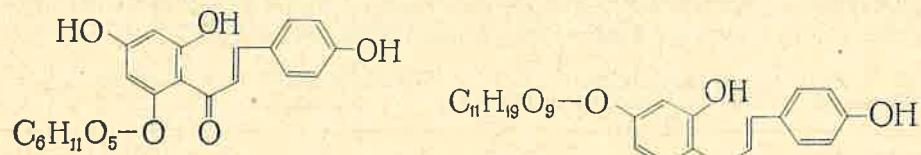
У даній роботі розглянуто застосування цього реактиву для фотометричного кількісного визначення флавонолів, флавонів і халконів у присутності ацетатного буферного розчину (5). Ми припускаємо, що взаємодія флавоноїдів з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти приводить до утворення внутрішньокомплексних сполук аналогічно комплексам флавоноїдів з борною кислотою (1). Наприклад, комплексну сполуку лютеоліну можна представити так:



Ми застосували цю реакцію для аналізу флавонолів та їх глікозидів (рамнетин, кверцимеритрин, гіперозид), флавонів та їх глікозидів (лютеолін) і халконових глікозидів (ізосалітурпозид). У табл. 1 наведено експериментальні дані по визначенням максимумів вбирання у видимій ділянці спектра і питомих показників вбирання комплексів досліджуваних речовин з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, 2-аміноетиловий ефір дифенілборної кислоти утворює комплекси з флавонолами і флавонами, що містять гідроксильні групи в положеннях 3' і 4'. Доказом цього є те, що реакція негативна з робініном і апіном, в яких є незаміщені 5 і 4'-гідроксильні групи.

Один з досліджуваних халконових глікозидів — ізосалітурпозид утворює з реагентом яскраво-жовтий комплекс з високою інтенсивністю ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  574,7), у той час як халконовий глікозид лікуразид комплексу з реагентом не утворює (див. структури ізосалітурпозиду і лікуразиду).



Ізосалітурпозид

Лікуразид

Утворення комплексу з ізосалітурпозидом, очевидно, можна пояснити наявністю ефірно-зв'язаного кисню в положенні 6' і утворенням борного комплексу з участю карбонілу і кисню у С<sub>6</sub>'. Це погоджується

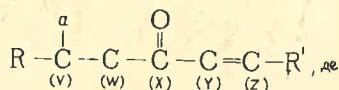
Таблиця 1

Результати спектральних досліджень комплексів флавоноїдів з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти

Флавоноїд	Забарвлення комплексу	$\lambda$ макс., нм	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
<i>Флавоноли та їх глікозиди</i>			
рамнетин . . . . .	жовте	400	499,6
кверцимеритрин . . . . .	*	410	409,4
робінін . . . . .	не утворює	—	—
гіперозид . . . . .	жовте	404	342,6
<i>Флавони та їх глікозиди</i>			
лютеолін . . . . .	»	402	795,2
апін . . . . .	не утворює	—	—
<i>Флаванони та їх глікозиди</i>			
лікеритигенін . . . . .	»	—	—
геліхризин . . . . .	»	—	—
гесперидин . . . . .	»	—	—
<i>Халконові глікозиди</i>			
ізосалітурпозид . . . . .	яскраво-жовте	425	574,7
лікуразид . . . . .	не утворює	—	—

з положенням Вільсона (9) по комплексоутворенню флавоноїдів з борною кислотою. За даними Вільсона, флаванони, що не утворюють комплексів з борною кислотою, після обробки їх лугом і перетворення в халкони дають позитивну реакцію Вільсона.

Отже, для комплексоутворення флавоноїдів з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти, як і з борною кислотою, вимагається така структура



$\text{a}$  — ауксохромна група, яка може бути  $\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ , ...

$\text{R}$ ,  $\text{C}_{\text{v}}$ ,  $\text{C}_{\text{w}}$  — може утворювати бензольне кільце,

$\text{C}_{\text{x}}$ ,  $\text{C}_{\text{y}}$ ,  $\text{C}_{\text{z}}$  — може утворювати частину піранового кільця.

На рис. 1 наведено криві спектрів вбирання комплексів рамнетину, кверцимеритрину, гіперозиду, лютеоліну та ізосаліпурпозиду. При розробці методів кількісного визначення досліджуваних флавоноїдів бу-

Таблиця 2

Спектрофотометричне визначення флавоноїдів з застосуванням 2-аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти.

Флавоноїд	Концентрація, мкг/мл	D	$E_1^1 \text{ % см}$	Метрологічні характеристики
Рамнетин	2	0,094	470,0	$\bar{X}=499,6$
	4	0,190	475,0	$\sigma = \pm 15,59$
	6	0,310	516,7	$\sigma \bar{X} = \pm 4,93$
	8	0,395	493,8	$I_{0,95} = \pm 11,15$
	10	0,505	505,0	$A = \pm 2,32\%$
	12	0,610	508,3	$M = 499,6 \pm 11,15$
	14	0,715	510,7	
	16	0,815	509,4	
	18	0,900	500,0	
	20	1,015	507,0	
Кверцимеритрин	2	0,084	420,0	$\bar{X}=409,4$
	4	0,166	415,0	$\sigma = \pm 7,06$
	6	0,247	411,7	$\sigma \bar{X} = \pm 2,67$
	8	0,315	393,8	$I_{0,95} = \pm 6,53$
	10	0,410	410,0	$A = \pm 1,60\%$
	12	0,490	408,3	$M = 409,4 \pm 6,53$
	14	0,570	407,1	
Гіперозид	4	0,133	332,5	$\bar{X}=342,6$
	8	0,280	350,0	$\sigma = \pm 6,42$
	12	0,410	341,7	$\sigma \bar{X} = \pm 2,87$
	16	0,550	343,8	$I_{0,95} = \pm 7,97$
	20	0,690	345,0	$A = \pm 2,33\%$
				$M = 342,6 \pm 7,97$
Лютеолін	2	0,160	800,0	$\bar{X}=795,2$
	4	0,325	812,5	$\sigma = \pm 13,05$
	6	0,470	783,3	$\sigma \bar{X} = \pm 4,93$
	8	0,650	812,5	$I_{0,95} = \pm 12,06$
	10	0,790	790,0	$A = \pm 1,52\%$
	12	0,940	783,3	$M = 795,2 \pm 12,06$
	14	1,100	785,7	
Ізосаліпурпозид	2	0,115	575,0	$\bar{X}=574,7$
	4	0,228	570,0	$\sigma = \pm 5,83$
	6	0,353	588,3	$\sigma \bar{X} = \pm 2,06$
	8	0,457	571,3	$I_{0,95} = \pm 4,87$
	10	0,575	575,0	$A = \pm 0,85\%$
	12	0,690	575,0	$M = 574,7 \pm 4,87$
	14	0,800	571,4	
	16	0,915	571,9	

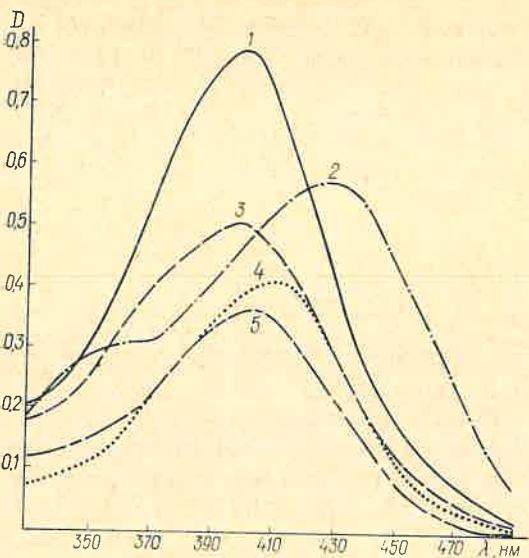


Рис. 1. Спектри вбирання комплексів з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти (концентрація 10 мкг/мл):  
1 — лютеоліну, 2 — ізосаліпурпозиду, 3 — рамнетину, 4 — кверцимеритрину, 5 — гіперозиду.

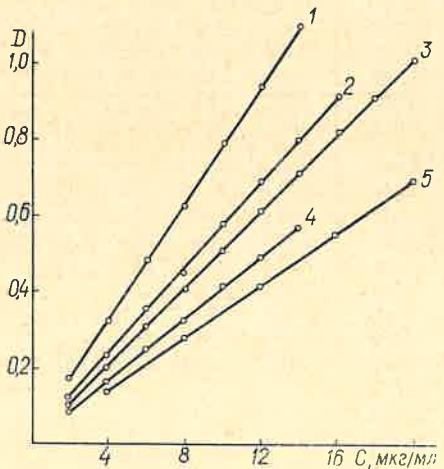


Рис. 2. Калібрувальні криві комплексів з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти:  
1 — лютеоліну, 2 — ізосаліпурпозиду, 3 — рамнетину, 4 — кверцимеритрину, 5 — гіперозиду.

оптичну густину забарвленого розчину на максимумі вбирання, наведеному в табл. 1, в кюветі з шаром завтовшки 1 см. При приготуванні контрольного розчину замість препарату додають 1 мл метанолу.

Побудова калібрувальних кривих. Для побудови калібрувального графіка і визначення питомого показника вбирання для кожної речовини готовили серію розведень від 0,1 мл до 1,0 мл вихідного розчину (див. приготування розчинів) і доводили метанолом до 1 мл. Одержані розчини використовували для одержання комплексу

ло побудовано калібрувальні криві і визначено питомі показники вбирання. З рис. 2 видно, що досліджувані комплекси флавоноїдів підпорядковуються закону світловбирання Бугера—Ламберта—Бера. Питомі показники вбирання наведено в табл. 1. Відносна помилка визначення при довірчій імовірності 0,95 не перевищує  $\pm 2,33\%$  (табл. 2).

## Експериментальна частина

Розчини аналізованих речовин і реактивів:

1. Для попереднього якісного аналізу і зняття спектрів вбирання готували 0,005% метанольні розчини рамнетину, кверцимеритрину, робініну, гіперозиду, лютеоліну, апіїну, лікверитигеніну, геліхризину, гесперидину, ізосаліпурпозиду і лікуразиду. Для побудови калібрувальних кривих готували 0,01% розчини рамнетину, кверцимеритрину, гіперозиду, лютеоліну та ізосаліпурпозиду в метанолі.

2. Реактив: 1% розчин 2-аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в метанолі.

3. Буферний розчин: 2М розчин безводного ацетату натрію.

Методика. До 1 мл розчину досліджуваної речовини (0,005% в метанолі) додають 0,2 мл буферного розчину і 0,2 мл реактиву і доводять метанолом до 5 мл.

Після цього вимірюють

оптичну густину забарвленого розчину на максимумі вбирання, наведеному в табл. 1, в кюветі з шаром завтовшки 1 см. При приготуванні контрольного розчину замість препарату додають 1 мл метанолу.

Побудова калібрувальних кривих. Для побудови калібрувального графіка і визначення питомого показника вбирання для кожної речовини готовили серію розведень від 0,1 мл до 1,0 мл вихідного розчину (див. приготування розчинів) і доводили метанолом до 1 мл. Одержані розчини використовували для одержання комплексу

за методикою, описаною вище, і вимірювали оптичну густину при максимумі вбирання (табл. 1). Результати наведено на рис. 2.

## Висновки

1. Запропоновано спектрофотометричний метод кількісного визначення флавонолів та флавонів, що містять гідроксильні групи в 3'- і 4'-положеннях, і халконів з вільною або глікозидованою гідроксильною групою в 6'-положенні. Метод ґрунтуються на реакції комплексоутворення флавоноїду з 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти.

2. Утворені комплекси мають максимуми вбирання при 400 нм для рамнетину, 404 нм для гіперозиду, 410 нм для кверцимеритрину, 402 нм для лютеоліну і 425 нм для ізосаліпурпозиду.

3. Визначено питомі показники вбирання комплексів ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ): з рамнетином — 499,6, з гіперозидом — 342,6, з кверцимеритрином — 409,4, з лютеоліном — 795,2, з ізосаліпурпозидом — 574,7.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Запрометов М. Н., Основы биохимии фенольных соединений, М., «Высшая школа», 1974.
2. Dass H., Nybom N., Can. J. Genet. Cytol., 1967, 9, 880.—3. Frost S., Holm G., Hereditas, 1971, 69, 25.—4. Jaworska H., Nybom N., ibid, 1967, 57, 159.—5. Ogura H., Shikiba Y., Yamazaki Y., J. pharm. Sci., 1968, 57, № 5, 705—707.—6. Rajhathy T., Shearer D. A., Warner E. M., Can. J. Genet. Cytol., 1971, 13, 749.—7. Randerath K., Thin-layer chromatography, Academic Press Inc., London, 1966, 214.—8. Somarao B. H., Thakur M. L., Grant W. F., J. Chromatography, 1973, 87, № 1, 290—293.—9. Wilson C. W., J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, № 9, 2303—2306.

Надійшла 29.02. 1977 р.

## SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF FLAVONOIDS USING DIPHENYLBORIC ACID-2-AMINOETHYL ETHER

MICHAEL ELIA EL-KOMMOS  
Kiev Postgraduate Medical Institute

## SUMMARY

The authors describe a spectrophotometric method for the quantitative determination of flavones and flavonols containing hydroxyl groups in the 3' and 4'-positions and chalcones with free or glycosidated hydroxyl group in the 6'-position. The method is based on complex formation of the flavonoid with diphenylboric acid-2-aminoethyl ester in the presence of acetate buffer.

Spectra in the visible region, calibration curves and extinction Coefficients of complexes of the investigated Compounds are presented. The relative error of the method is  $\pm 2,33\%$ .

УДК 615.216.84.074:546.15

## КІЛЬКІСНЕ НАПІВМІКРО- ТА МІКРОВИЗНАЧЕННЯ ПІЛОКАРПІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ЧЕРЕЗ УТВОРЕННЯ ПОЛІЙОДИДНИХ КОМПЛЕКСІВ

П. П. СУПРУН  
Конотопське відділення Наукового товариства фармацевтів

Пропонована робота є продовженням циклу опублікованих нами досліджень у ділянці недостатньо вивченої полійодидної йодометрії циклічних лікарських амінів (4—6). Ці дослідження являють собою як теоретичний, так і практичний інтерес, а розроблені нами йодометричні способи кількісного визначення препаратів взагалі і пілокарпіну гідрохлориду зокрема мають переваги перед іншими відомими методами, які полягають у тому, що одночасно поєднують можливість визначення препарату за фармакологічно активною частиною молекули, вигідне значення грам-еквіваленту, простоту та доступність для виконання на-

віть в умовах аптеки. Крім того, зазначені кількісні визначення є одночасно якісною груповою реакцією на органічні амінооснови.

Досліджувані зразки пілокарпіну гідрохлориду кількох серій та реагенти, які було використано в експериментальній роботі, відповідали вимогам ДФ Х (1).

### Експериментальна частина

Згідно з літературними даними (3), орієнтовна чутливість якісної реакції утворення полійодидних комплексів пілокарпіну у водному середовищі близько 0,04 мг/мл. При вивченії реакції у водному, водно-кислотних (соляна, сірчана, оцтова кислоти), водно-натрієвохлоридному, водно-натрієвохлоридно-кислотних та оцтово-ацетатному буферному розчинах встановлено можливість використання її для напівмікророзначення пілокарпіну гідрохлориду у водному (I) й оцтово-ацетатному буферному (II), а мікровизначення — у водно-натрієвохлоридному (III) середовищах. При цьому, за нашими даними, візуальна чутливість реакції в середовищі I — 0,02 мг/мл, а в середовищах II, III — 0,015 мг/мл. У той же час найбільший ступінь пригнічення можливого зворотного розкладу утворюваних полійодидних комплексів, зменшення розчинності їх та стимулюючий ефект водно-натрієвохлоридного середовища в порівнянні з іншими досліджуваними середовищами становить теоретичну передумову можливості йодометричного визначення пілокарпіну гідрохлориду в мікроверганті.

Оптимальні умови стабільно-стехіометричної взаємодії пілокарпіну з йодом при напівмікровизначенні: надлишок реагенту — 1,5—2,2-разової кількості при визначенні в середовищі I і 1,5—2,5-разові — в середовищі II (з розрахунку  $g\text{-екв} = \frac{M}{14}$ ), час витримування реакційної рідини — від 1 до 20 годин. При присутності в реакційній рідині кислот (соляної, сірчаної або оцтової) в концентрації більше 0,2 н. при визначенні препарату в середовищі I одержано занижені результати. pH оцтово-ацетатного буферного розчину при визначенні в середовищі II має бути в межах 5,8—6,8 (ЛПУ-01), а об'єм його становити не менше 10% до загального об'єму реакційної рідини.

Оптимальні умови стабільно-стехіометричної взаємодії пілокарпіну з йодом при мікровизначенні: надлишок реагенту має бути в межах 3,6—4-разової кількості (з розрахунку  $g\text{-екв} = \frac{M}{8}$ ), концентрація натрію хлориду — близько 5 н., час взаємодії реакційної рідини — від 20 хв. до 20 год. У присутності більше 0,1 н. концентрації соляної або сірчаної кислот одержано занижені результати.

Вплив основних факторів на результати визначення ілюструється на рис. 1, 2, 3.

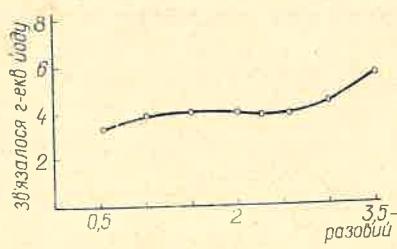


Рис. 1. Залежність зв'язування кількості г-екв йоду з г-молем пілокарпіну гідрохлориду в середовищі I від надлишку реагенту.

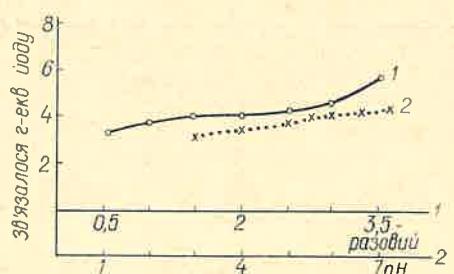


Рис. 2. Залежність зв'язування кількості г-екв йоду з г-молем пілокарпіну гідрохлориду в середовищі II:  
1 — від надлишку реагенту, 2 — від pH оцтово-ацетатного буферного розчину.

## Методики напівмікровизначення

У водному середовищі 0,07—0,1 г пілокарпіну гідрохлориду (точна наважка) розчиняють у приблизно 50 мл води в мірній колбі місткістю 100 мл, додають при перемішуванні 25 мл 0,1 н. розчину йоду і доводять водою до мітки. Колбу закривають пробкою, суміш перемішують і залишають в темному місці не менш як на годину. Потім реакційну рідину знову перемішують і фільтрують через складчастий паперовий фільтр

у суху колбу, прикриваючи лійку годинниковим склом. Перші 15—20 мл фільтрату відкидають, а в наступних 50 мл надлишок йоду титрують 0,1 н. розчином натрію тіосульфату (індикатор — крохмаль). Паралельно за тих же умов проводять контрольний дослід.

1 мл витраченого 0,1 н. розчину йоду відповідає 0,006118 г пілокарпіну гідрохлориду.

Встановлено можливість заміни 0,1 н. розчину йоду на 0,1 н. солянокислий розчин йодмонохлориду. При цьому перед додаванням тиранту в реакційній рідині розчиняють 1 г калію йодиду.

В оцтово-ацетатному буферному розчині 0,06—0,1 г пілокарпіну гідрохлориду (точна наважка) розчиняють у 5 мл води в мірній колбі місткістю 100 мл і далі визначення продовжують за ви-

Таблиця 1  
Подометричне визначення пілокарпіну гідрохлориду

Взято для визначення*	Зв'язалося 0,1 н. I <sub>2</sub> ** в мл	Визначено речовини		Метрологічні показники				
		г	%	$\bar{X}$ , %	$\pm \sigma$	$\frac{\pm \sigma}{\bar{X}}$	$\pm A$ %	
<i>Напівмікроаналіз препарату</i>								
У водному середовищі								
0,0704	11,70	0,0716	101,67	99,81	1,65	0,94	4,04	
0,0830	13,45	0,0823	99,27	99,81	1,65	0,94	4,04	
0,1006	16,20	0,0991	98,51	99,81	1,65	0,94	4,04	
В оцтово-ацетатному буферному розчині								
0,0610	10,10	0,0618	101,29	99,77	1,35	0,77	3,31	
0,0880	14,30	0,0875	99,34	99,77	1,35	0,77	3,31	
0,1005	16,35	0,0992	98,70	99,77	1,35	0,77	3,31	
<i>Мікроаналіз</i>								
Препарату								
0,0019 ****	6,30	0,00193	101,46	99,86	1,38	0,80	3,44	
0,0021	6,80	0,00208	99,04	99,86	1,38	0,80	3,44	
0,0022	7,15	0,00218	99,09	99,86	1,38	0,80	3,44	
В 1% розчині (очні краплі)								
0,19	6,25	0,00191	1,0060	0,9980	0,016	0,0093	4,00	
0,20	6,60	0,00202	1,0100	0,9980	0,016	0,0093	4,00	
0,22	7,00	0,00215	0,9800	0,9980	0,016	0,0093	4,00	

\* При визначення речовини в чистому препараті в грамах, а в розчині — у мілілітрах.

\*\* При напівмікровизначеннях 0,1 н., при міковизначеннях 0,01 н.

\*\*\* Вміст вихідної речовини за ДФ Х — 98,81 %.

\*\*\*\* Вага препарату у відмірюваному розчині.

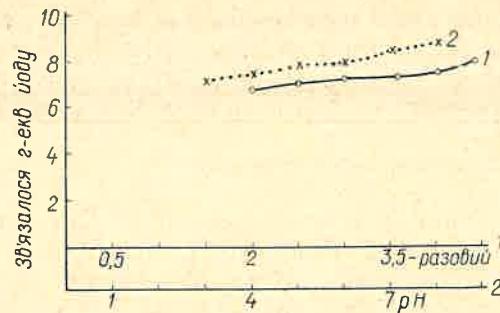


Рис. 3. Залежність зв'язування кількості г-екв йоду з г-молем пілокарпіну гідрохлориду в середовищі III:

1 — від надлишку реагенту, 2 — від концентрації натрію хлориду.

щеописаною методикою, але при цьому воду замінюють оцтово-ацетатним буферним розчином з pH близько 6, який виготовляють змішуванням 26 мл 1 н. розчину оцтової кислоти з 25 мл 1 н. розчину натрію гідроокису та доведенням об'єму суміші водою до 250 мл (2).

### Методика мікровизначення

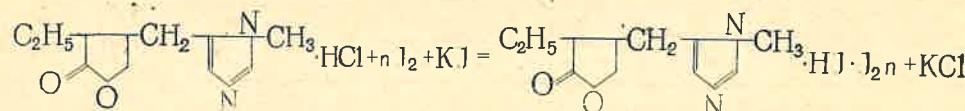
Близько 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду (точна наважка) розчиняють у воді в мірній колбі місткістю 100 мл, доводять водою до мітки та перемішують. 2 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, додають при перемішуванні 2,5 мл 0,1 н. розчину йоду та насыченого водного розчину натрію хлориду (ДФХ) до мітки. Колбу закривають пробкою, перемішують рідину і після витримування в темному місці не менше 20 хв. визначення продовжують за першою методикою, але надлишок йоду визначають у 25 мл фільтрату титруванням 0,01 н. розчином натрію тіосульфату.

1 мл витраченого 0,01 н. розчину йоду відповідає 0,000306 г пілокарпіну гідрохлориду.

Методика мікровизначення особливо зручна для визначення пілокарпіну гідрохлориду в очних краплях (1—6% розчини). Для визначення в 1% розчині відмірюють піпеткою 1 мл розчину і розводять водою до 10 мл, а при більшій концентрації речовини об'єм відмірюваного розчину відповідно зменшують. 2 мл одержаного розчину вміщують безпосередньо в мірну колбу місткістю 50 мл, визначення продовжують за вищеприведеною методикою. Результати визначень наведені в табл. 1.

### Хімізм та обговорення результатів

Дані вивчення складу кінцевих продуктів реакції (табл. 2) за відомими методиками (4—6) свідчать про те, що при цьому, безумовно, має місце утворення комплексних полійодидів за рівнянням



де  $n=2$  (напівмікровизначення) або  $n=4$  (мікровизначення).

Таблиця 2

Результати вивчення складу виділених полійодидів пілокарпіну

Середовище визначення	Наважка, г	Осади		Фільтрати зв'язалося з осадом, %		Емпіричні формули полійодидів та їх хімічна назва	Вираховано, %	
		визначено, %	кислотні (HI)	йоду	йодиду		йоду	йодиду
I	0,1236	58,80	14,20	60,40	14,99	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$ Комплексний пентайодид пілокарпіну	60,15	15,15
	0,2104	59,72	14,63	59,30	14,55			
II	0,1140	57,98	14,82	59,11	15,30	Те ж саме	60,15	15,15
	0,2200	58,90	15,02	59,66	14,86			
III	0,0844	74,03	9,66	74,99	9,28	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_8$ Комплексний енеайодид пілокарпіну	75,12	9,46
	0,1030	73,83	9,50	75,03	10,01			

Примітка. Наведені цифри є середніми з трьох паралельних визначень.

Оскільки г-моль пілокарпіну координує г-моль йодидної кислоти, можна зробити висновок, що з йодом реагує лише один азот речовини. Разом з тим продовження часу взаємодії реакційної рідини до однієї

години з метою одержання кількісних результатів при напівмікровизначеннях препарату та наші спостереження стверджують факт негативного впливу на швидкість протікання реакції другого азоту.

Виділені полійодиди в умовах напівмікровизначення чорно-коричневого, а в умовах мікровизначення — нестійкого чорного кольору. Вони розчинні в ацетоні, хлороформі, етанолі, ефірі, повільно — в розчинах натрію тіосульфату і натрію гідроокису. При нагріванні повільно розкладаються з відщепленням йоду. Початок розкладу першого полійодиду помітний при близько 120° С.

## Висновки

1. Вивчено оптимальні умови стехіометричної взаємодії пілокарпіну гідрохлориду з йодом у водному, водно-натріевохлоридному та оцтово-ацетатному буферному середовищах. Встановлено візуальну чутливість реакції в зазначених умовах.

2. Розроблено методики йодометричного напівмікровизначення пілокарпіну гідрохлориду у водному та оцтово-ацетатному буферному середовищах і методику мікровизначення у водно-натріевохлоридному середовищі.

3. Виділено раніше не описані в літературі комплексні пента- і пентеайодиди пілокарпіну і вивчено деякі їх фізико-хімічні властивості.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея ССР, X изд., М., «Медицина», 1968.
2. Лурье Ю. Ю., Справочник по аналитической химии, М., «Химия», 230.
3. Перельман Я. М., Анализ лекарственных форм, Л., «Медгиз», 1961, 369.
4. Супрун П. П., Фармацевтический журнал, 1974, № 6, 38.
5. Супрун П. П., там же, 1972, № 6, 52.
6. Супрун П. П., там же, 1975, № 1, 68.

Надійшла 28.04. 1977 р.

## QUANTITATIVE SEMIMICRO- AND MICRODETERMINATION OF PILOCARPIN HYDROCHLORIDE THROUGH FORMATION OF POLYIODINE COMPLEXES

P. P. SUPRUN  
Konotop Branch of Scientific  
Society of Pharmacists

### SUMMARY

Under given condition 0.1 N iodine solution in aqueous (I) or in acetic buffer (II) precipitates quantitatively pilocarpin as a complex pentaiodide, and in aqueous sodium chloride solution at a ≈ 5 N concentration (III) as a complex enneaiodide.

On this basis the author worked out semimicro- (I, II) and micromethods (III) of iodometric determination of pilocarpin hydrochloride. Not yet described polyiodides were isolated, namely:  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HI \cdot I_4$  (I, II) and  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HI \cdot I_8$  (III).

## ВИЗНАЧЕННЯ ТІОАЦЕТАЗОНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

В. С. СВІНЧУК, В. П. КРАМАРЕНКО, М. М. ОРЛИНСЬКИЙ  
Львівський медичний інститут

Тіоацетазон являє собою тіосемікарбазон *n*-ацетамінобензальдегіду. Він має бактеріостатичну дію на збудників туберкульозу і прокази. Частіше тіоацетазон використовується для лікування нелегеневих форм туберкульозу (15).

Використання тіоацетазону обмежується у зв'язку з малим розривом між токсичною і лікувальною дозами цього препарату, а також у зв'язку з його гепатотоксичністю (2, 17, 20, 26). Також є дані про нефротоксичний вплив тіоацетазону.

У літературі є дані про те, що тіоацетазон може відкладатися у вигляді кристалів у сечових шляхах (26, 27) та давати іншу побічну дію (1, 12, 14, 23). Вираженість побічних реакцій знаходиться у прямій залежності від строку вживання і дози препарату (7, 13). Крім того, в механізмі виникнення побічної реакції токсичного характеру велике значення мають такі фактори, як фармакологічні властивості препарату, передозування, а також функціональний стан окремих органів і систем (18, 19).

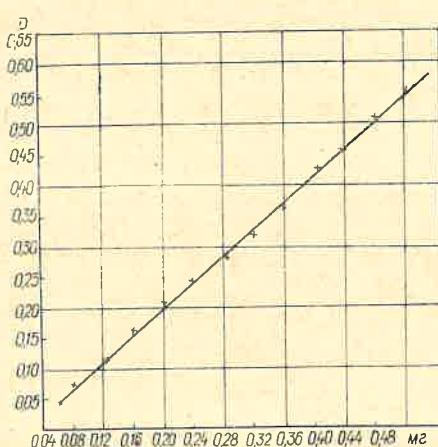
З наведеного огляду літератури можна зробити висновок, що тіоацетазон має не лише лікувальне, але й токсикологічне значення. Незважаючи на це, методи дослідження тіоацетазону в органах і тканинах майже не опрацьовані.

Для визначення тіоацетазону в сироватці крові (*in vitro*) запропоновані фотометричний метод, оснований на гідролізі цього препарату і діазотуванні одного з продуктів гідролізу (32), а також спектрофотометричний метод (31).

Для визначення тіоацетазону в препараті та лікарських формах описано дещо більше методів (3—6, 8—11, 16, 21, 22, 24, 25, 28—30), але вони непридатні для аналізу цього препарату в біоматеріалі.

Ми поставили за мету опрацювати надійну і чутливу методику визначення цього препарату в біологічному матеріалі фотоелектроколориметричним методом. Для цього ми використали реакцію взаємодії тіоацетазону з осмієвою кислотою і на її основі опрацювали методику визначення тіоацетазону в крові, плазмі та шлунковому соці.

Для визначення препарата в крові нами запропонована така методика: в мірну пробірку вносять 2 мл крові, яка містить близько 0,1 мг тіоацетазону, додають 1 мл 70% оцтової кислоти і суміш збовтують протягом хвилини, після чого додають 0,3 г кристалічного хлориду натрію і енергійно збовтують до повного розчинення реактиву. Потім додають 1 мл трихлороцтової кислоти, суміш перемішують і залишають на 5 хв., додають 1 мл концентрованої соляної кислоти і фільтрують через скляний фільтр № 3 в мірну пробірку. До фільтрату додають 0,4 мл 0,5% розчину ос-



Калібрувальний графік для кількісного визначення тіоацетазону фотоелектроколориметричним методом.

мієвої кислоти, рідину збовтують, доводять її об'єм до 5 мл водою і знову перемішують. Через 10 хв. вимірюють оптичну густину забарвленого в рожевий колір розчину за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56 (світлофільтр № 3,  $\lambda_{\text{макс.}} 400$  нм, кювета 1 см). При відсутності фотоелектроколориметра ФЕК-56 оптичну густину забарвленого розчину вимірюють за допомогою ФЕК-М (світлофільтр синій,  $\lambda_{\text{макс.}} 400-480$  нм, кювета 1 см).

Кількість тіоацетазону в пробі розраховують за допомогою калібрувального графіка. Для побудови останнього використовують стандартний розчин препарату в 70% оцтовій кислоті (в 1 мл стандартного розчину міститься 0,2 мг тіоацетазону).

У ряд градуйованих пробірок вносять 0,2, 0,5, 0,7, 0,9, 1,2, 1,5, 1,8, 2,2 та 2,4 мл зазначеного вище стандартного розчину тіоацетазону. Об'єм рідини в перших восьми пробірках доводять водою до 2,4 мл. В усі пробірки додають по 0,3 г кристалічного хлориду натрію, 1 мл трихлороцтової кислоти і поступають, як зазначено вище.

Розчином порівняння служить суміш усіх реактивів, крім препарату.

Калібрувальний графік наведено на рисунку.

Запропонована методика була також використана для визначення тіоацетазону в плазмі крові та шлунковому соці. Результати цих визначень наведено в таблиці.

**Результати визначення тіоацетазону в крові, плазмі та шлунковому соці**

Взято, мл			Додано тіоацетазону, мг	Знайдено тіоацетазону		Метрологічні характеристики		
крові	плазми	шлункового соку		мг	%	$\bar{x}$	$t_{0,95}$	A %
2	2		0,36	0,33	91,67	101,22	11,49	11,05
			0,42	0,45	107,14			
			0,50	0,53	106,00			
			0,40	0,44	110,00			
			0,48	0,42	91,30			
	2		0,30	0,31	103,33	100,04	7,54	7,54
			0,50	0,48	96,00			
			0,46	0,42	91,31			
			0,40	0,42	105,00			
			0,22	0,23	104,54			
2	2		0,30	0,29	96,67	98,80	6,27	6,35
			0,36	0,35	97,22			
			0,40	0,41	102,50			
			0,28	0,28	100,00			
			0,42	0,41	97,62			

Як видно з даних, наведених у таблиці, відносна помилка методу найбільша при визначенні тіоацетазону в крові і найменша при визначенні цього препарату в шлунковому соці.

## Висновки

1. Запропоновано фотоелектроколориметричний метод визначення тіоацетазону в біологічному матеріалі, оснований на реакції взаємодії цього препарату з осмієвою кислотою. Чутливість методу 0,04 мг тіоацетазону в 5 мл кінцевого об'єму.

2. Методика придатна для визначення тіоацетазону в крові, плазмі та шлунковому соці.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ариаудов Г. Д., Лекарственная терапия, София, «Медицина и физкультура», 1975, 724.—2. Байльдинова И. М., Тер. арх., 1971, № 1, 101.—3. Беликов В. Г., Мед. пром. СССР, 1959, № 4, 52.—4. Беликов В. Г., Соловей Н. В.,

4. Фармацевтичний журнал, № 4, 1978 р.

Симпозиум Всесоюзного научного фармацевтического общества «Синтез и анализ лекарственных веществ», Львов, 1966, с. 142.—5. Зеленина Е. Н., Фармация, 1969, 18, 3, 78.—6. Калушева А., Нињо Н., Фармация (Бълг), 1959, 9, 4, 36.—7. Кассирский И. А., Милевская Ю. Л. Очерки современной клинической терапии, Ташкент, 1966.—8. Лайпанов А. Х., Фарм. журн., 1976, № 5, 55.—9. Лайпанов А. Х., Лобанов В. И., там же, 1973, № 6, 43.—10. Литвиненко Л. М., Арлазоров Д. Г., Королева В. И., в сб.: Уч. зап. Харьковск. ун-та, 1961, 110. Тр. хим. фак. и н.-и. ин-та химии ХГУ, 17, 39.—11. Литвиненко А. В., Дауденко А. С., Берштейн В. Н., в сб.: Актуальные вопросы фармации, Вып. 2, Ставрополь, 1974, 189.—12. Маждраков Г., Попхристов П. Лекарственная болезнь, София, «Медицина и физкультура», 1976.—13. Максимович Я. Б., Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств, К., «Здоров'я», 1974.—14. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1972.—15. Рабухин А. Е., Химиотерапия больных туберкулезом, М., 1970.—16. Рапапорт Л. И., Фарм. журн., 1959, № 2, 52.—17. Семеняева М. Е., Розанова Л. Б., Безпрозванный Б. К., Сов. мед., 1968, № 12, 9.—18. Сергеев И. С., Петрова Т. Н., Игнатова А. В., Пробл. туб., 1967, 9, 35.—19. Степанян Э. С., Тр. ЦИТ МЗ СССР, М., 1964, 13, 36.—20. Фомин Д. Х., Геращенко Б. А., Гутаревич Е. А., Совр. мед., 1971, № 6, 74.—21. Цупиков М. Т., Апт. дело, 1964, 13, № 4, 77.

22. Asahi Yutaka, Chem. and Pharmac. Bull., 1963, 11, N 7, 930.—23. Dyal D., Shanta M. N., Indian J. Tuberc., 1970, 17, 4, 155.—24. Deodhag R. A., Shastri M. P., Ganatra J. P., Indian J. Pharm., 1970, 32, N 4, 99.—25. Devani M. B., Shishoo C. J., Indian J. Pharm., 1967, 29, N 11, 307.—26. Ferguson G. C., Nunn A. Y., Eox Wallace, Miller A. B., Robinson D. K., Tall Ruth, Tubercul., 1971, 52, 3, 166.—27. Guimbout P., Rev. med., 1972, 13, 4, 199.—28. Kakáč B., Vejdělek Z., Handbuch der kolorimetrik, Jena, Bd. 1, 1962.—29. Pflegel P., Lüdke E., Wappler H., Zbl. Pharm., Pharmakother. und Laboratoriumsdiagn., 1971, 110, 7, 673.—30. Shishoo C. J., Devani M. B., Shah M. G., Analyst, 1973, 98, 1171, 762.—31. Stangelova A., Molnar L., Lukáčová A., Chem. zvesti., 1969, 23, 11—12, 328.—32. Wareška W., Gruzlica i choroby pluc, 1966, 34, 7, 689.

Надійшла 6.06 1977 р.

## DETERMINATION OF THIOACETASONE IN BIOLOGICAL MATERIAL

V. S. SVINCHUK, V. F. KRAMARENKO  
and M. M. ORLINSKY  
*Lvov Medical Institute*

### SUMMARY

A photoelectrocolorimetric method of determination of thioacetasone is proposed. The method is based on the interaction of this drug with osmic acid. This method may be used for determination of thioacetasone in the blood, plasma and gastric juice.

УДК 615.322:582.949.2j.015.4:616.36-002-092-036.1

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ З ЧИСТЕЦЮ ЗДУТОГО НА ПРОТИКАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ У ЩУРІВ

B. M. САВЧЕНКО, B. M. ХВОРОСТИНКА  
Харківський медичний інститут

Печінка в організмі людини виконує складні та різноманітні функції, до найважливіших з яких відносяться: екскреторна, жовчостворювальна, функція кровотворення, дезінтоксикаційна, функція пігментного, вуглеводного, білкового, вітамінного, ферментного, водного обмінів тощо (1, 2).

При захворюваннях печінки, коли пошкоджуються печінкові клітини, відмічається і порушення її окремих функцій. Ми поставили собі за мету вивчити дію препарату з чистецю здутого на функціональний стан печінки з експериментальним гепатитом, який можна викликати різноманітними речовинами (5, 8, 9).

При виборі моделі експериментального гепатиту ми звернулися до найпоширенішої моделі гострого серозного гепатиту, викликаного чотиріхлористим вуглецем, який, за даними ряду авторів, є специфічною гепатотропною отрутою (6).

Експериментальний гепатит викликали у щурів різної статі вагою 140—150 г за методом, застосованим рядом авторів (3, 4, 7). Щурів було розподілено на три групи, по 6 у кожній: I — інтактні, II — тварини, які одержували чотиріхлористий вуглець; III — щури, яким протягом перших чотирьох діб за дві години до і через три години після ін'єкції чотиріхлористого вуглецю вводили у шлунок через зонд препарат; в останні три доби препарат вводили один раз за добу.

Препарат щури одержували у дозі 131,3 мг/кг (доза, яка викликала посилення жовчовиділення у щурів на 50% — ЕД<sub>50</sub>).

Через 7 діб після початку експерименту тварин забивали декапітацією, в них брали кров для визначення загального білка і білкових

Таблиця 1

Біохімічні показники крові щурів інтактних, затравлених чотиріхлористим вуглецем і лікованих препаратом з чистецю здутого в дозі 131,2 мг/кг.

Показники	Iнтактні	Контроль (ССІ <sub>4</sub> )	ССІ <sub>4</sub> + препарат
Кількість тварин в групі	6	6	6
Загальний білок, г%	6,6±0,9	7,6±0,6 $P>0,05$	6,3±0,7 $P_i>0,05$ $P_k<0,05$
Альбуміни	48,9±2,9	34,9±3,1 $P<0,001$	42,9±2,3 $P_i>0,5$ $P_k<0,05$
Глобуліни			
$\alpha_1$ %	18,7±1,3	23,4±1,7 $P>0,05$	20,9±1,4 $P_i<0,5$ $P_k<0,5$
$\alpha_2$ %	6,8±0,9	12,5±0,97 $P<0,05$	8,7±0,9 $P_i>0,05$ $P_k<0,002$
$\beta$ %	18,5±1,6	19,5±1,3 $P>0,05$	21,3±1,6 $P_i<0,5$ $P_k<0,5$
$\gamma$ %	6,1±1,1	39,7±0,8 $P<0,05$	6,2±0,8 $P_i>0,5$ $P_k<0,05$
A/G коефіцієнт	0,98±0,09	0,54±0,08 $P<0,001$	0,75±0,08 $P_i>0,05$ $P_k<0,05$
Загальний білірубін, мг%	0,28±0,03	0,49±0,03 $P<0,001$	0,3±0,02 $P_i<0,5$ $P_k<0,002$
Зв'язаний білірубін, мг%	0,14±0,017	0,24±0,01 $P<0,001$	0,15±0,008 $P_i<0,5$ $P_k<0,05$
Вільний білірубін, мг%	0,15±0,014	0,25±0,014 $P<0,002$	0,15±0,009 $P_i>0,5$ $P_k<0,05$
Трансаміназа ГОТ, мкм	4,5±0,7	11,2±1,02 $P<0,05$	6,2±0,7 $P_i<0,5$ $P_k<0,05$
Тимолова проба, од.	0,18±0,01	0,76±0,037 $P<0,001$	0,3±0,024 $P_i>0,05$ $P_k<0,05$
Протромбіновий час, сек.	47,5±4,2	54,5±4,3 $P<0,05$	40,0±4,1 $P_i>0,05$ $P_k<0,05$

Умовні позначення:  $P_i$  — у порівнянні з інтактними тваринами,  $P_k$  — у порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Тривалість сну, викликаного гексеналом в інтактних щурів, затравлених чотирихлористим вуглецем, і щурів, лікованих препаратом з чистецю здутого

Група тварин	Кількість дослідів	Тривалість сну, хв.	Продовження сну, %	Показник Р
Інтактні	8	$77,5 \pm 6,3$	—	—
Отруєні	8	$149,1 \pm 9,5$	$101,4 \pm 18,9$	$P < 0,001$
Ліковані препаратом	8	$102,4 \pm 14,8$	$44,9 \pm 16,9$	$P_J = 0,02$ $P_K < 0,05$

фракцій сироватки крові, тимолової проби, протромбінового часу, загального, зв'язаного і вільного білірубіну, ферменту трансамінази.

Печінку щурів піддавали гістологічному дослідженню.

З даних, наведених у табл. 1, видно, що у щурів, затравлених чотирихлористим вуглецем, у порівнянні з інтактними тваринами погіршувалася білковостворювальна функція; збільшувався вміст загального білка, зменшувалася кількість альбумінів, зростав вміст  $\alpha_2$ - і  $\gamma$ -глобулінів, знижувався альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (А/Г); збільшувався вміст білірубіну загального, зв'язаного, а також вільного; зростала тимолова проба і збільшувався протромбіновий час. Змінювалися також показники вмісту трансамінази ГОТ.

При морфологічному дослідженні в печінці щурів знаходили яскраво виражені деструктивні зміни: цитоплазма гепатоцитів набухла, блідо-еозинофільна, частково вакуолізована, міжбалкові капіляри звужені, спостерігалася дифузна дрібно- і велико-крапельна жирова дистрофія.

Наведені дані свідчать про наявність у щурів, затравлених чотирихлористим вуглецем, гострого серозного гепатиту.

У тварин, яких лікували препаратом, спостерігалася нормалізація біохімічних показників: вміст загального білка, альбумінів, глобулінів, білірубіну, трансамінази, А/Г коефіцієнт, показники тимолової проби і протромбіновий час, хоч і були вищими, але наблизялися до таких же показників, як і в інтактних тварин (табл. 1).

Поліпшувалася і дезінтоксикаційна функція печінки, оскільки у щурів, яких лікували препаратом, тривалість сну була значно коротшою, ніж у щурів, затравлених чотирихлористим вуглецем (табл. 2).

Узагальнюючи вищенаведені дані, можна зробити висновок, що у тварин, яких лікували препаратом, відзначалася значно мягша течія експериментального гепатиту, на що вказувала нормалізація різноманітних функцій печінки, морфологічні показники її зрізів.

Таким чином, препарат з чистецю здутого можна рекомендувати як достатньо ефективний для лікування захворювань гепатобіліарної системи у людини.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Бондарь З. А., Тер. архів, 1961, 33, № 8, 60—80. — 2. Бондарь З. А. Клиническая гепатология, 1970. — 3. Лазарев Н. В., Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований, Л., 1954.— 4. Левшин Б. И., Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1972, № 2, 66—67. — 5. Манкус Т. Г. с соавт., Мед. ж. Узбекистана, 1970, № 1, 42—44.— 6. Пасечник И. Х., Фармакол. и токсикол., 1973, 36, № 1, 103—104.— 7. Скаакун Н. П., Губергриц А. Я., Фармакотерапия заболеваний печени и желчных путей, К., «Здоров'я», 1971, 5.

Надійшла 10.05. 1977 р.

EFFECT OF A PREPARATION FROM STACHYS INFLATA ON THE COURSE  
OF EXPERIMENTAL HEPATITIS IN RATS

V. N. SAVCHENKO, V. N. KHVOROSTINKA  
*Kharkov Medical Institute*

SUMMARY

A preparation obtained from *Stachys inflata* and administered in 131.1 mg per kg doses produced a favourable effect on the course of experimental hepatitis in rats.

It was also established that this preparation furthered normalization of various functions of the liver.

УДК 615.224.012

**ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ К-СТРОФАНТИНУ-β  
З ІОНAMI КАЛЬЦІЮ I ВПЛИВ ЦИХ ПРОЦЕСІВ НА КАРДІТОНІЧНИЙ ЕФЕКТ  
СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ**

H. A. ГОРЧАКОВА, Л. І. БУДАРІН, Р. В. СУЧКОВА, І. С. ЧЕКМАН  
*Київський медичний інститут, Інститут фізичної хімії  
ім. Л. В. Писаржевського АН УРСР*

Серцеві глікоозиди, до яких відноситься К-строфантин-β, застосовується для ефективного лікування гострої серцево-судинної недостатності (3, 6, 7). Наявні гіпотези пояснюють їх дію участию в процесах, що йдуть, іонів кальцію (1, 10). Дослідженнями останніх років установлено (5), що кінцевою ланкою складного процесу спряження збудження із скороченням у м'язовій клітині є транспорт кальцію із саркоплазматичного ретикулума в міофібрили і назад. Показано, що підвищення проникності мембрани опосередковано переходом від кальцій-зв'язаної до кальцій-дисоційованої форми (9). Агентом, що утримує кальцій у зв'язаному стані, є АТФ. Комплекс АТФ з кальцієм визначає, за сучасними уявленнями, структуру і функцію мембрани (11). Відомі синергічні взаємовідношення між серцевими глікоозидами і кальцієм. Однак механізм такого явища не розкритий. Можна припустити утворення фізіологічно активного комплексу кальцій-строфантин, де глікоозид відіграє роль переносника даного іона. Висловлюється припущення про наявність переносників (фосфадилова кислота, іонофор РО-2-2985) для інших біонеорганічних іонів (8).

Докази існування комплексів і будь-які кількісні характеристики реакцій комплексоутворення іонів з серцевими глікоозидами в літературі відсутні, очевидно, через труднощі, що виникають при вивчені цих систем (мала стійкість комплексів, що утворилися, важкість визначення рівноважних концентрацій, мала розчинність глікоозидів та ін.).

Вивчення таких систем значно спрощується при використанні іон-селективного електрода, чутливого до іонів кальцію (2).

Мета даного дослідження полягала у вивчені процесів комплексоутворення К-строфантину-β з іонами кальцію і у визначені констант стійкості комплексів цього глікоозиду з іонами кальцію за допомогою іон-селективного електрода.

**Експериментальна частина**

Процеси комплексоутворення К-строфантину-β з іонами кальцію і константи стійкості комплексів кальцію з К-строфантином-β визнали з допомогою селективного до іонів кальцію електрода з плінковою мембраною. Схему застосованого електрода наведено на рис. 1. Мембрани електрода було виконано на основі полівінілхлоридної матриці з теноїлтриферацетоном і трибутилфосфатом (4). Електрод-

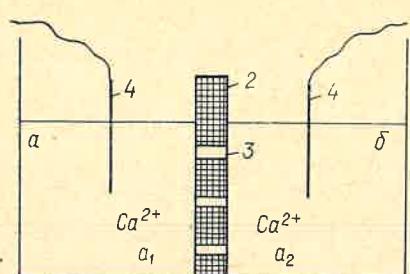


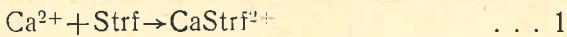
Рис. 1. Схема кальцій-селективного електрода:  
1 — чарунка; а — порівняння, δ — вимірювання, 2 — поліхлорідна перегородка, 3 — піленкові мембрани, 4 — хлорерібні електроди.

ний потенціал вимірювали на pH-метрі марки pH 340. В межах pH від 1 до 5 спостерігали лінійну залежність електродної функції (рис. 2). Цей графік було використано як калібрувальний для визначення концентрації іонізованого кальцію.

Іон-селективний електрод має високу чутливість до іонів кальцію і дає можливість безпосередньо вимірювати з високою точністю активність іонів, що важливо для вирахування констант стійкості комплексних сполук (2). Використовували К-строфантин-β, соляну кислоту і гідроксі натрію кваліфікації хч, кальцію і магнію хлорид кваліфікації хч, оцтовокислу сіль диспрозію також кваліфікації хч. Розчин для дослідження з допомогою кальцій-селективного електрода готовили розчиненням наражок К-строфантину-β і хлориду кальцію в дистильованій воді.

Концентрація кальцію в розчині змінювалась від  $5 \cdot 10^{-3}$  до  $1,05 \cdot 10^{-2}$  моль/л, а концентрація К-строфантину-β — від  $1,87 \cdot 10^{-3}$  до  $8,32 \cdot 10^{-3}$  моль/л.

Дослідження показали, що при титруванні К-строфантину-β кислотою або лугом відсутня дисоціація глікозиду і що в процесі реакції комплексоутворення К-строфантину-β з кальцієм не виділяються іони водню. Тому процес комплексоутворення К-строфантину-β з кальцієм йде за рівнянням



Рівновага в досліджуваній системі встановлюється на протязі 30 хв. (рис. 3). По закінченні цього часу провадили вимірювання активності іонів кальцію з допомогою електрода, селективного до іонів кальцію. Результати вимірювання при різних вихідних концентраціях К-строфантину-β і вирахувані значення констант стійкості наведено в таблиці.

Одержані експериментальні дослідження показали здатність К-строфантину-β утворювати комплекси з іонами кальцію.

Оскільки процес комплексоутворення К-строфантину-β з кальцієм проходить у часі, слід припустити

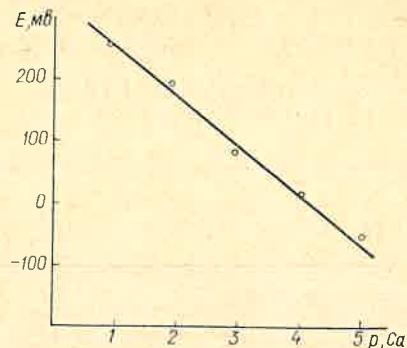


Рис. 3. Вимірювання електродного потенціала у часі в реакції комплексоутворення К-строфантину-β з кальцієм:  
 $C_{\text{Ca}}^{\text{вих.}} = 1,05 \cdot 10^{-2}$  моль/л;  $C_{\text{Strf}}^{\text{вих.}} = 5,1 \cdot 10^{-3}$  моль/л;  $t = 20^\circ \text{C}$ ;  $M = 0,026$ .

Розрахунок констант стійкості комплексів кальцію з К-строфантином-β  
(рН початкове 7,14, температура 20° С, М 0,026)

$C_{Ca}$ вих. $\times 10^3$	$C_{Strf}$ вих. $\times 10^3$	$E$ мВ	$p_{Ca}$	$[Ca^{2+}]$ $\times 10^3$	$[Ca\ Strf]$ $\times 10^3$	$[Strf]$ $\times 10^3$	$K$	$+Δ$	$Δ*$
10,5	1,87	147	2,052	8,9	1,6	0,27	670	+13	169
10,2	2,69	169	2,10	7,94	2,26	0,43	660	+3	9
10,65	5,1	129	2,20	6,3	4,2	0,9	741	+84	7050
5,1	8,32	104	2,85	1,42	3,68	4,64	556	-101	10200
$K_{\text{серед.}} = 657 \pm 121$								17428.	

\* Усі концентрації виражено в моль/л,

\*\* Константи стійкості розраховували за рівнянням

$$K = \frac{[CaStrf^{2+}]}{[Ca^{2+}] [Strf]} \dots 2, \text{ де}$$

$[CaStrf^{2+}]$  — концентрація кальцію, зв'язаного в комплексі з К-строфантином-β,

$[Ca^{2+}]$  — концентрація іонізованого кальцію,

$[Strf]$  — концентрація вільного К-строфантину-β.

ти, що утворенню стійкого комплексу передують певні конформаційні перетворення К-строфантину-β. Не можна виключити, що глікозид є багатодентатним лігандом, у результаті чого йде послідовне розмикання і замикання зв'язків його дононних атомів з іонами металів.

Ці положення дають підставу для припущення про можливу роль серцевих глікозидів як переносників іонів кальцію. Первинна фармакологічна реакція серцевих глікозидів, очевидно, реалізується шляхом початкового комплексування препаратів з іонами кальцію і збільшення концентрації лабільного кальцію.

## Висновки

1. Одержані експериментальні дані свідчать про комплексоутворення-К-строфантину-β з іонами кальцію.

2. З допомогою іон-селективного електрода визначено константи стійкості комплексу, що утворився, які виявилися рівними  $657 \pm 121$ .

## ЛІТЕРАТУРА

- Гайнутдинов М. Х., Евтодиенко Ю. В., В сб.: Биологические мембранны в норме и патологии, М., 1972, 21—22. — 2. Ионоселективные электроды. Под ред. Р. Дарста, М., «Мир», 1972. — 3. Лещинский Л. А., Строфантин и гликозиды строфантиноподобного действия, М., «Медицина», 1974.— 4. Матерова Е. А., Грекович А. Л., Дицина С. Е., Электрохимия, 1972, 8, № 12, 1829—1832. — 5. Meersom F. Z., Капелько В. И., Горина М. С., В кн.: Биофизические основы патологического состояния мышц и энергетическое обеспечение сократительного аппарата, Тбилиси, 1973, 151—153. — 6. Савицкий Н. Н., Фармакодинамика сердечных гликозидов, М., «Медицина», 1974. — 7. Сивков И. И., Кукас В. Г., Хроническая недостаточность кровообращения, М., «Медицина», 1973.— 8. Шварц А., В сб.: Метаболизм миокарда, М., «Медицина», 1977, 348—374.

9. Casteels R., J. Physiol. (Engl.), 184, № 1, 131—142.— 10. Lüllmann H., Peters Th., New aspects of the mode of action of cardiac glycosides. 7-th Eur. Congr. Cardiol. Int., Congrescentrum Rai, Amsterdam, 1977, abstr., Book I, 1977, 325.— 11. Rasmussen H., Kurokawa K., Mason J., Goodman D. B. P., In: Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonins, Amsterdam, 1972, 492—501.

Надійшла 28.04. 1977 р.

A STUDY OF THE PROCESSES OF COMPLEX-FORMATION  
OF K-STROPHANTHINE- $\beta$  WITH IONS OF CALCIUM AND THE EFFECT  
OF THESE PROCESSES ON THE CARDIOTONIC EFFECT  
OF CARDIAC GLYCOSIDES

N. A. GORCHAKOVA, L. I. BUDARIN,  
R. V. SUCHKOVA and I. S. CHEKMAN  
*Kiev Medical Institute, Pisarzhevsky Institute of Physical  
Chemistry, Acad. Sci. UkrSSR*

S U M M A R Y

Complex-formation is shown of k-strophanthine with ions of calcium and the stability constants of the complexes of this glycosides with calcium ions were determined by means of an ion-selective electrode. They equalled  $657 \pm 121$ .

It is supposed that the primary pharmacological reactions of k-strophanthine- $\beta$  is realized through complex-formation of the agent with calcium ions and an increase of the concentrations of labile calcium.

УДК 615.273:582.962.074:543.544

**ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ГІПОХОЛЕСТЕРИНЕМІЧНА ДІЯ  
ДЕЯКІХ ПРЕПАРАТІВ З ЛИСТЯ ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО**

N. P. MAKSYOTINA, N. I. NIKITINA, G. M. LIPKAN,  
A. G. GORIN, I. M. VOL'YENKO  
*Київський інститут удосконалення лікарів,  
Харківський фармацевтичний інститут*

**ПОВІДОМЛЕННЯ І**

**Поліфенольні сполуки**

Подорожник великий (*Plantago major* L.) родини подорожникових — дуже поширений у рослинному світі. З лікувальною метою використовують листя подорожника великого та близьких до нього двох інших видів — подорожників середнього (*P. media*) і ланцетолистого (*P. lanceolata* L.). Їх уживають у народній медицині при порізах, синлягах, від удару, наривах, при запаленні шкіри, а також як відхаркувальний та кровоспинний засіб (1, 10).

З листя подорожника великого одержують два препарати — планктаглюцид і сік подорожника (разом із соком подорожника блошиного). Препарати з листя вживають при анацидних гастритах, гострих шлунково-кишкових захворюваннях (гастрити, ентерити, ентероколіти), гострих та хронічних колітах, виразковій хворобі шлунка (6, 9, 15, 16). В літературі є також відомості про виражену гіпохолестеринемічну та протисклеротичну дію листя подорожника й екстракту з нього (1, 17, 18).

Хімічний склад біологічно активних речовин подорожника великого досліджували багато авторів. У листі подорожника знайдено іридоїди — аукубін та аукубігенін, дубильні речовини, флавоноїди — похідні лютеоліну, апігеніну, байкалеїну та скутеляреїну, пектин полігалактуронового типу, каротин, органічні кислоти — хлорогенову, неохлорогенову, кофейну, аскорбінову, нікотинову та ін., незначну кількість алкалоїдів та вітаміну К, солі калію (2—8, 11—14, 19—29). Насіння містить велику кількість слизу (до 44%), жирну олію (16,7—22%), вуглевод плантеозу (0,16—0,17%), стахіозу, олеанолову кислоту, стероїдні сапоніни та лігноцеринову кислоту (2, 21, 28).

При вивченні зв'язку між хімічним складом препаратів з подорожника та їх біологічною дією було встановлено, що ранозагоювальний ефект зумовлений наявністю в цих препаратах низькомолекулярного пектину полігалактуронового типу та продуктів розпаду іридоїдного глікозиду аукубіну.

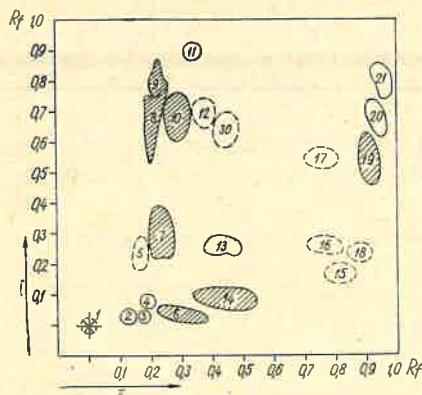


Рис. 1. Схема двовимірної хроматограми водної витяжки № 1 з листя подорожника великого.  
Системи розчинників в усіх наведених рисунках: I. н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5), II. 2% оцтова кислота.

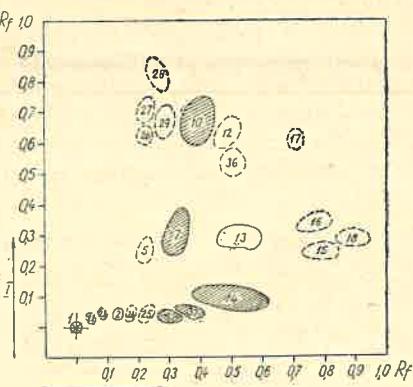


Рис. 2. Схема двовимірної хроматографії водної витяжки № 2 з листя подорожника великого.

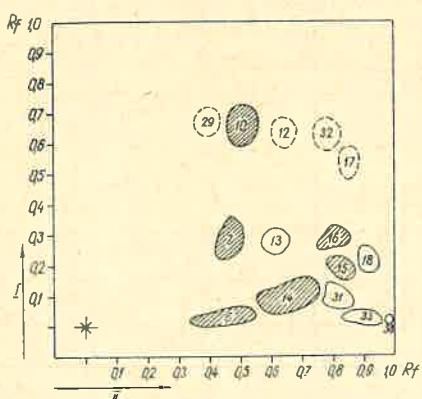


Рис. 3. Схема двовимірної хроматографії препарату ПН-1.

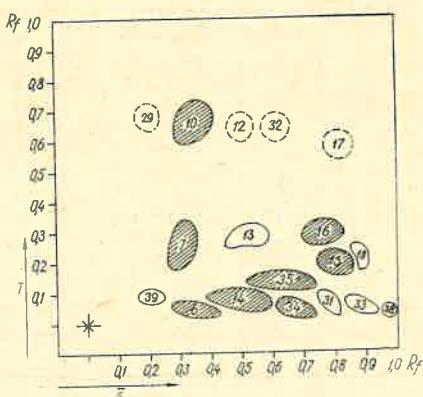


Рис. 4. Схема двовимірної хроматографії препарату ПН-2.

Метою нашого дослідження є спроба з'ясувати зв'язок між хімічним складом препаратів з листя подорожника та їх гіпохолестеринемічною дією.

У цьому повідомленні наведено результати попереднього дослідження поліфенольних сполук у двох видах витяжок з листя подорожника великого і двох препаратах — ПН-1 та ПН-2. Водні витяжки відрізнялися за часом екстрагування. Першу витяжку одержували при 30-хвилинній екстракції листя гарячою водою (№ 1), другу — при 2-годинній екстракції (№ 2). В наступних повідомленнях буде наведено результати вивчення препарату ПН-3 гіпохолестеринемічної дії.

Препарат ПН-1 одержували за методом, розробленим А. Г. Горіним та Н. П. Максютіною в 1960 р., який ґрунтуються на 30-хвилинній екстракції листя подорожника гарячою водою, упарюванні витяжки у вакуумі, звільненні її від полісахаридів етанолом, екстракції хлороформових витяжок. Вихід препарату — 0,45% до ваги сировини.

Препарат ПН-2 було одержано з листя подорожника великого при 30-хвилинній екстракції його гарячою водою, 2-годинному настоюванні, фільтруванні водної витяжки, випарюванні без вакуума і висушуванні.

шуванні в сушильній шафі до сухого стану. Вихід препарату ПН-2 — 28—30% до ваги сухої сировини.

Порівняльне дослідження зазначених об'єктів проводили методом двовимірного хроматографування на папері в системах: I. н-бутанол — оцтова кислота — вода (БОВ) (4 : 1 : 5) і II. 2% оцтова кислота.

Поліфенольні сполуки виявляли з флуоресценції або вбираючи до і після проявлення парами аміаку в УФ сітлі, а також після оприскування.

Таблиця 1

Результати хроматографічного аналізу поліфенольних сполук в деяких препаратах з листя подорожника великого

№ плям	Значення Rf у системах:		Флуоресценція плям в УФ світлі		Листя подорожника великого			
	БОВ (4:1:5)	2 % оцтової кислоти	до проявлення	після проявлення в парах аміаку	водна ви- тяжка № 1	водна ви- тяжка № 2	препарат ПН-1	препарат ПН-2
1	0,03	0,02	світло-жовта	світло-жовта	+	+		
2	0,12	0,02	вбираюча	вбираюча	++	++		
3	0,16	0,03	жовта	жовта	++			
4	0,18	0,06	оранжева	оранжева	++			
5	0,21	0,26	блакитна	інтенсивно-блакитна	+	+		
6	0,36	0,04	вбираюча	вбираюча	++++	++++	++++	++++
7	0,33	0,33	блакитна	зелена	++++	++++	++++	++++
8	0,17	0,65	світло-блакитна	»	+++			
9	0,20	0,76	»	»	+++			
10	0,35	0,70	блакитна	»	++++	++++	++++	++++
11	0,28	0,88	оранжево-червона	оранжево-червона	++			
12	0,47	0,28	блакитна	зелена	+	+	+	+
13	0,52	0,28	»	»	++	++	++	++
14	0,55	0,10	вбираюча	вбираюча	++++	++++	++++	++++
15	0,82	0,20	блакитна	інтенсивно-блакитна	+	+	+++	++++
16	0,78	0,30	»	»	+	+	+++	++++
17	0,80	0,58	»	зелена	+	+	+	+
18	0,87	0,24	»	інтенсивно-блакитна	+	+	+	++
19	0,91	0,54	яскраво-фіолетова	яскраво-фіолетова	+++			
20	0,92	0,69	темно-фіолетова	темно-фіолетова	++			
21	0,93	0,80	»	»	++			
22	0,93	0,03	жовта	жовта		+		
23	0,05	0,03	»	»		+		
24	0,17	0,05	вбираюча	вбираюча		+		
25	0,13	0,04	»	»		+		
26	0,25	0,65	блакитна	зелена		+		
27	0,20	0,80	»	»		+		
28	0,28	0,83	»	»		+		
29	0,31	0,70	»	»		+		
30	0,46	0,63	»	»		+	+	+
31	0,82	0,12	вбираюча	вбираюча			++	++
32	0,73	0,70	блакитна	зелена			+	+
33	0,85	0,04	жовта	жовта			++	++
34	0,70	0,07	блакитна	інтенсивно-блакитна				++++
35	0,69	0,16	зеленувато-блакитна	зеленувато-блакитна				++++
36	0,56	0,57	блакитна	зелена		+		
37	0,40	0,05	вбираюча	вбираюча		+++		
38	0,97	0,03	жовта	жовта			++	++
39	0,25	0,07	оранжева	оранжева				++

Умовні позначення: ++++ — дуже висока, + ++ — висока, + + — середня, + — низька концентрація.

вання хроматограм 5% розчином хлориду окисного заліза. Результати хроматографічних дослідів наведено в табл. 1 і на рис. 1—4.

З даних, наведених в табл. 1, видно, що у водній витяжці № 1 міститься не менше 22 сполук (№ 1—21 і 30), з яких 7 — у значних кількостях (№ 6—10, 14, 19). У водній витяжці № 2 міститься не менше 23 сполук, з яких 5 — у значних кількостях (№ 6, 7, 10, 14, 36). Слід зазначити, що у витяжці № 2 повністю відсутні 9 сполук (№ 3, 4, 8, 11, 19, 21, 30), наявних у витяжці № 1 (найвірогідніше, що вони зруйнувалися при більш тривалому нагріванні), зате з'явилися 10 інших сполук (№ 22—28, 36, 37).

У препараті ПН-1 виявлено 15 сполук, з них у значних кількостях — 6 (№ 6, 7, 10, 14—16), у препараті ПН-2 — 18 сполук, з них у значних кількостях — 8 (№ 6, 7, 10, 14—16, 34, 35).

Порівняння поліфенолів препаратів ПН-1 і ПН-2 показало, що вони відрізняються як за якісним складом, так і за інтенсивністю флуоресценції 8-ми речовин: № 15, 16, 18, 34, 35, 36, 38, 39. Від витяжки № 1 обидва препарати відрізняються також інтенсивністю флуоресценції та якісним складом поліфенолів. У препаратах повністю відсутні 12 сполук (№ 1—5, 8, 9, 11, 19—21, 30), у більшій концентрації містяться три речовини (№ 15, 16, 18); 6 сполук з'явилися в препаратах внаслідок технологічної обробки (№ 29, 31—35).

Фармакологічні дослідження листя подорожника і препарату ПН-1 (під назвою «екстракт подорожника») показали, що листя подорожника великого сприяють гальмуванню розвитку атеросклерозу (1, 18). Дослідження, проведені за методом Н. Н. Анічкова (профілактична й лікувальна модель), свідчать, що за три місяці протягом яких тварин годували листям подорожника (50 г щоденно) і холестерином, вміст холестерину практично знижується до початкового рівня, тоді як у контрольній групі тварин, що одержували тільки холестерин, вміст його за той самий час досяг в середньому 559,1 мг%.

Препарат ПН-1 (екстракт листя подорожника) в дозі 1 мл (0,45 г сухого залишку, що відповідає 100 г листя подорожника) також має виражену гіпохолестеринемічну дію (1,18). Однак ефект дії препарату слід вважати вдвое меншим, оскільки його щоденна доза відповідала 100 г листя подорожника.

Дослідження фармакологічної дії препарату ПН-2 проведено на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Київського інституту відсоналення лікарів і у відділі патологічної фізіології Науково-дослідного інституту геронтології АМН СРСР. Специфічну дію препарата оцінювали також на експериментальній моделі атеросклерозу за методом Н. Н. Анічкова в дозі 500 мг/кг ваги, що відповідає 5 г листя подорожника. Одержані дані наведено в табл. 2.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, препарат ПН-2 має слабо виражену гіпохолестеринемічну дію. В усіх випадках різниця між вивченими показниками ліпідного обміну в контрольній і дослідній групах тварин статистично невірогідна.

Отже, гіпохолестеринемічна активність досліджених препаратів ПН-1, ПН-2 набагато нижча, ніж активність вихідної сировини — листя подорожника великого, що, очевидно, пов’язано з неоптимальними умовами одержання цих препаратів.

#### Експериментальна частина

**Одержання водної витяжки № 1.** 10 г листя подорожника великого екстрагують 30 хв. 200 мл гарячої води на киплячому водяномуogrівнику. Витяжку фільтрують гарячою.

**Одержання водної витяжки № 2.** 10 г листя подорожника великого екстрагують 4 рази по 30 хв. 200 мл гарячої води на киплячому водяномуogrівнику. Витяжку фільтрують гарячою.

**Одержання препарату ПН-1.** 1 кг листя подорожника великого екстрагують 30 хв. 20 л гарячої води, настоюють 2 год. і фільтрують. Витяжку упарюють у вакуумі до  $1/20$  початкового об'єму, розводять чотириразовою кількістю 96% етанолу. Осад пектинових речовин відфільтровують, промивають етанолом і відкидають. Фільтрат об'єднують, відганяють повністю спирт у вакуумі, а залишок кілька разів обробляють хлороформом. Хлороформові витяжки відганяють. Залишок (4,5 г) темно-коричневого кольору розчиняють у 5,5 мл етанолу. Препарат ПН-1 (екстракт подорожника) являє собою розчин, 1 мл якого відповідає 100 г листя подорожника.

**Одержання препарату ПН-2.** 1 кг листя подорожника великого екстрагують 20 л гарячої води протягом 30 хв, настоюють 2 год. і ще теплим фільтрують.

Фільтрат відганяють до невеликого об'єму при температурі 60—70° у вакуумі, залишок сушать у сушильній шафі при температурі 60—70° і подрібнюють. Препарат ПН-2 являє собою сухий порошок коричневого кольору, який добре розчиняється у воді, погано в спирті і хлороформі. Не гігроскопічний.

**Хроматографічний аналіз.** На хроматографічний папір FN-1 наносили по чотири краплі водної витяжки № 1 і № 2 з листя подорожника великого, препаратів ПН-1 і ПН-2 і аналізували методом двовимірної хроматографії в системах I і II.

Результати хроматографічних досліджень наведено в табл. 1 і на рис. 1—4.

**Визначення гіпохолестеринемічної дії препарату ПН-2.** Для досліду брали кроликів породи Шиншила обох статей вагою 2,0—2,5 кг, яких розділили на дві групи по шість у кожній. Тваринам першої, контрольної групи вводили щоденно всередину холестерин у дозі 0,2 г/кг в масляному розчині. Тварини другої, дослідної групи, крім холестерину в тій же кількості, одержували щодня 500 мг/кг препарату ПН-2 (що відповідає 5 г листя подорожника) у вигляді 50% водного розчину. Через 1, 1,5 і 2 місяці у тварин контрольної і дослідної груп визначали кількість загальних ліпідів, загального холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів і тригліциридів (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни вмісту загальних ліпідів, холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів і тригліциридів у сироватці крові кроликів у процесі лікувально-профілактичного застосування препарату ПН-2 з листя подорожника

Показники	Статистичні показники	Сроки дослідження (місяці)					
		1		1,5		2	
		1*	2**	1*	2**	1*	2**
Загальні ліпіди	M	457	415	847	804	1342	1160
	$\pm m$	16	28	59	67	79	87
	% зм.		—9,2	—5,0			—13,6
	P		0,05	0,05			0,05
Загальний холестерин	M	149	162	285	234	398	330
	$\pm m$	12	14	28	36	24	32
	% зм.		+8,7		—17,9		—17,1
	P		0,05		0,05		0,05
$\beta$ -ліпопротеїди	M	2043	1822	2412	2004	2248	2164
	$\pm m$	142	112	114	136	144	138
	% зм.		—10,8		—16,9		—11,6
	P		0,05		0,05		0,05
Тригліцириди	M	66	60	182	176	212	198
	$\pm m$	5,0	2,9	6,6	9,9	15,4	7,9
	% зм.		—9,1		—3,3		—6,6
	P		0,05		0,05		0,05

\* Контрольна група,

\*\* Дослідна група.

## Висновки

1. Методом двовимірної хроматографії на папері у водних витяжках з листя подорожника великого виявлено 22—24, у препараті ПН-1 — 15, у препараті ПН-2 — 16 сполук поліфенольної природи.

2. Нагрівання сприяє руйнуванню 9-ти природних поліфенольних сполук і появі 11-ти вторинних продуктів деструкції.

У препаратах ПН-1 і ПН-2 виявлено по 10 природних поліфенольних сполук і по 5—6 (відповідно) вторинних продуктів деструкції.

3. Визначено біологічну активність препарату ПН-2.

Порівняльне дослідження препаратів ПН-1 та ПН-2 виявило, що гіпохолестеринемічна активність препарату ПН-1 вдвое, а препарату ПН-2 — у кілька разів нижча такої ж активності подорожника.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ангарская И. А., Соколова В. Е., «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1962, № 4, 50—53.—2. Атлас лекарственных растений СССР, Москва, 1962, 448.—3. Горин А. Г., ХПС, 1965, 297.—4. Горин А. Г., ХПС, 1965, № 6, 369.—5. Горин А. Г., ХПС, 1967, № 2, 80.—6. Горин А. Г., Автореферат диссертации на соискание ученої степени кандидата фармацевтических наук, 1968.—7. Горин А. Г., Максютина Н. П., Колесников Д. Г., 1964, № 2.—8. Горин А. Г., Максютина Н. П., Колесников Д. Г., В кн.: «Химия и обмен углеводов», М., «Наука», 1965, 128.—9. Горин А. Г., Максютина Н. П., Колесников Д. Г., Мед. промышл. СССР, 1964, № 12.—10. Землинский С. Е., Лекарственные растения СССР, Медгиз, 1958, 229.—11. Лебедев-Косов В. И., ХПС, 1976, № 6, 812—813.—12. Максютина Н. П. там же, 1971, № 3, 373—375.—13. Максютина Н. П., Фармацевтический журнал, 1972, № 1, 59—63.—14. Максютина Н. П., У зб.: Рослинні ресурси України, їх вивчення та раціональне використання, К., «Наукова думка», 1973, 141.—15. Мацку Я., Крейга И., Атлас лекарственных растений, Братислава, 1970, 360.—16. Попов А. П., Лекарственные растения в народной медицине, 1970, 191.—17. Соколова Л. Н., Фармакология и токсикология, 1959, № 1, 42—48.—18. Соколова В. Е., Растительные ресурсы, вып. 3, 1968, 350.
19. Aliev K., Amer. J. Pharm., 1950, 122, 24.—20. Berger F., Hob, Drogenkunde, Verlag Mandrich, Wien, 1954, Br. 4, 395.—21. Bourdier L., J. Pharm. Chim., 1907, 6, 26, 254.—22. Braun H., Pharmaz. Zhalle, 1950, 89, 75.—23. Karger W., Konstitution und Vorkommen der organischer Pflanzenstoffe, 1958.—24. Nikolas H. I., Wadkins C. L., Hiltinbran R. C., Amer. Soc., 1955, 77, 495, 4201.—25. Roller F., Arch. Pharmas., 1943, 281, 118.—26. Schindler H., Inhaltstoffe u. Prufungsmeth. hom. verwendet. Heilpfl. Editio Cantor, Aulendorf, 1955, 149.—27. Thime S., Plantago major, Leipzig, 1958, 3—27.—28. Wattiez N., Alans M., ref. C. A., 1945, 39, 4849.—29. Wehmer C., D. Pflanzenstoffe, Verlag G. Fischer, Jena, 1931, Bd. 2, 1145.

Надійшла 30.12.1977 р.

## CHEMICAL COMPOSITION AND HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTION OF SOME DRUGS FROM PLANTAGO MAJOR LEAVES

N. P. MAKSIUTINA, N. I. NIKITINA, G. N. LIPKAN,

A. G. GORIN and I. N. VOITENKO

Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

## SUMMARY

Communication I

Polyphenol Compounds

Experimental data are reported on the chemical composition of polyphenol compounds in two kinds of aqueous extracts from *Plantago major* leaves. The composition of polyphenols was determined by paper chromatography in *Plantago major* leaves and in two drugs obtained from them.

A comparative study was carried out of the hypcholesterolemic effect of drugs obtained from *Plantago major* leaves and composition of polyphenol compounds in them.

**КОЕФІЦІЕНТИ ЗБІЛЬШЕННЯ ОБ'ЄМУ ДЛЯ РОЗЧИНІВ  
І СУСПЕНЗІЙ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

**Г. І. БОНДАРЕНКО, А. П. ОСИПОВИЧ**  
Білоруський інститут удосконалення лікарів

Згідно з Державною фармакопеєю СРСР X видання та інструкцією по виготовленню рідких ліків ваго-об'ємним способом, затвердженою наказом по Міністерству охорони здоров'я СРСР № 412 від 23 травня 1972 року, рідкі ліки для внутрішнього і зовнішнього застосування готуються у ваго-об'ємній концентрації (3,4).

Якщо відсутні розчини-концентрати, ваго-об'ємна концентрація рідких ліків, в яких порошкоподібних речовин 5% і більше, забезпечується двома способами: шляхом доведення лікарської форми до потрібного об'єму в мірному посуді або розрахунком кількості розчинника за допомогою коефіцієнта збільшення об'єму (КЗО). З технічної точки зору більш раціональним є останній спосіб. Але при виготовленні деяких груп ліків (настоїв із стандартизованих екстрактів-концентратів, спиртових розчинів, а також спиртових і водних супензій) використати його не можна через відсутність КЗО.

У цьому повідомленні наводяться результати визначення КЗО для ряду фармацевтичних препаратів.

**Експериментальна частина**

Коефіцієнт збільшення об'єму визначали як величину приросту об'єму розчину або супензії при розчиненні або суспендуванні 1 г лікарської речовини за зміненою методикою, запропонованою Р. І. Алашаєвою та Н. А. Кудаковою (1).

Наважку препарату 10 г\* (точна наважка) розчиняли (суспендували) у воді або спирті в пікнометрі об'ємом 100 мл. Потім визначали вагу розчину (супензії) з точністю до четвертого аналітичного знака. Розрахунок проводили за відомою формулою (1).

Для кожного фармацевтичного препарату проводили 3—6 визначення, які обробляли статистично (2). Результати дослідів наведено в табл. 1, 2, 3.

Наведені в таблицях фармацевтичні препарати вибрані нами для вивчення з нижче наведених причин.

Сухі екстракти кореню алтею і трави горицвіту, особливо при спільному їх прописуванні, входять в ліки у великій кількості. Об'єм рідини, що витискується цими порошками, значний. Тому для виготовлення лікарської форми необхідно мати калібрувальний мірний посуд. КЗО дає можливість розрахувати кількість розчинника і обйтися без такого посуду.

Таблиця 1

**Коефіцієнти збільшення об'єму для сухих екстрактів-концентратів**

Назва екстракту-концентрату	Середнє арифметичне значення КЗО ( $K_v$ )	Середнє квадратичне відхилення ( $m$ )
Екстракт кореня алтею 1:1 сухий стандартизований . . .	0,61	0,01
Екстракт горицвіту сухий 1:1 стандартизований . . .	0,60	0,003

\* При обмеженій розчинності лікарської речовини наважку відповідно зменшували.

Таблиця 2

Коефіцієнти збільшення об'єму для лікарських речовин,  
які прописуються в спиртових розчинах і суспензіях

Назва лікарської речовини	Концентрація спирту (% ab.)	Середнє арифметичне значення КЗО ( $K_v$ )	Середнє квадратичне відхилення ( $m$ )
Анетезин . . . . .	70, 90, 96	0,85	0,014
Гексаметилентетрамін . . . . .	70, 90	0,79	0,012
Димедрол . . . . .	70, 90, 96	0,87	0,015
Іод . . . . .	70, 90, 96	0,22	0,005
Камфора . . . . .	70, 90, 96	1,03	0,014
Кислота бензойна . . . . .	70, 90, 96	0,87	0,014
Кислота борна . . . . .	70, 90, 96	0,65	0,011
Кислота саліцилова . . . . .	70, 90, 96	0,77	0,014
Левоміцетин . . . . .	70, 90, 96	0,66	0,010
Ментол . . . . .	70, 90, 96	1,10	0,022
Новокаїн . . . . .	70, 90	0,81	0,024
Норсульфазол (суспензія) . . . . .	70, 90, 96	0,64	0,017
Резорцин . . . . .	70, 90, 96	0,77	0,015
Сірка (суспензія) . . . . .	70, 90, 96	0,48	0,007
Стрептоцид (суспензія) . . . . .	70, 90, 96	0,66	0,010
Сульфацил-натрій . . . . .	70	0,65	0,010
Танін . . . . .	70, 90, 96	0,60	0,020
Тимол . . . . .	70, 90, 96	1,01	0,018
Хлоралгідрат . . . . .	70, 90, 96	0,59	0,022

Спирт етиловий знаходиться на кількісному обліку. Тому КЗО треба знати для визначення кількості спирту (незалежно від кількості прописаної лікарської речовини), необхідного для виготовлення лікарської форми, а також для визначення її вартості.

Магнію окис, цинку окис, крохмаль, тальк, стрептоцид, норсульфазол та інші нерозчинні у воді і спирті лікарські речовини входять до складу мікстур-суспензій. Об'єм рідини, що витискується цими речовинами, необхідно знати при ваго-об'ємному виготовленні суспензії (щоб відміряти розчинник бюреткою). А при ваговому і комбінованому способі виготовлення мікстур-суспензій КЗО дають можливість розрахувати об'єм лікарської форми, оскільки аналізуються вони здебільшого експрес-методом (наприклад, складні лікарські форми, що містять у своєму складі цинку окис, крохмаль, тальк, магнію окис та інші речовини).

Таблиця 3

Коефіцієнти збільшення об'єму для лікарських речовин, які пропонуються  
у водних суспензіях

Назва лікарської речовини	Середнє арифметичне значення КЗО ( $K_v$ )	Середнє квадратичне відхилення ( $m$ )	Назва лікарської речовини	Середнє арифметичне значення КЗО ( $K_v$ )	Середнє квадратичне відхилення ( $m$ )
Вісмуту субнітрат . . . . .	0,19	0,003	Стрептоцид . . . . .	0,69	0,01
Глина біла . . . . .	0,39	0,0004	Сульгін . . . . .	0,65	0,005
Кальцію гліцеро-фосфат . . . . .	0,46	0,007	Сульфатин . . . . .	0,72	0,012
Кальцію карбонат . . . . .	0,38	0,020	Тальк . . . . .	0,34	0,010
Крохмаль . . . . .	0,67	0,010	Уросульфан . . . . .	0,66	0,004
Магнію окис . . . . .	0,34	0,006	Фталазол . . . . .	0,65	0,004
Норсульфазол . . . . .	0,65	0,01	Цинку окис . . . . .	0,21	0,003
Сульфадимезин . . . . .	0,68	0,007	Етазол . . . . .	0,65	0,010

Досліди показали, що КЗО лікарських речовин мають постійне значення, незалежне від концентрації спирту, використаного для їх розчинення (суспендування).

## Приклади використання наведених коефіцієнтів

1. Настою кореня алтею з 10,0—200,0	2. Кислоти саліцилової Резорцину порівну по 1,0	3. Суспензії кальцію гліце-
Натрію гідрокарбонату	Левоміцетину 0,5	рофосфату 9,0—200,0
Натрію бензоату по 4,0	Спирту етилового 96%	Натрію броміду 4,0

50,0

96%

Калію броміду 2,0

При використанні розчинів-концентратів натрію гідрокарбонату 1 : 20 та натрію бензоату 1 : 10 (пропис 1) об'єм води повинен бути:  $V_{H_2O} = 200 \text{ мл} - 80 \text{ мл} - 40 \text{ мл} = 0,61 \cdot 10 = 73,9 \text{ мл}$ .

Для пропису 2 об'єм спирту етилового розраховується так:  $V_{сп.} = 50 \text{ мл} - (1,0,0,77 + 1,0,0,77 + 0,5,0,66) = 48,13 \text{ мл}$ .

При використанні розчинів-концентратів бромідів 1 : 5 об'єм розчинника буде:

$V_{H_2O} = 200 \text{ мл} - 20 \text{ мл} - 10 \text{ мл} = 9,0,0,46 = 165,86 \text{ мл}$ .

## Висновки

1. Експериментально визначено коефіцієнти збільшення об'єму для ряду лікарських речовин: сухих екстрактів-концентратів, речовин, розчинних в спирті, та речовин, нерозчинних ні в воді, ні в спирті.

2. Пропонується розрахунковий метод визначення кількості розчинника при виготовленні мікстур-настоїв, спиртових розчинів та спиртових і водних мікстур-суспензій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алашаева Р. И., Кудакова Н. А., Фармация, 1969, № 5, 61.
2. Батунер Л. М., Позин М. Е., Математические методы в химической технике, Л., 1960.—3. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—4. Инструкция по приготовлению жидких лекарств весо-объемным методом. Приказ № 412 от 23 мая 1972 г., В кн.: Наставления и нормативные материалы по аптечному делу, XI, 1972.

Надійшла 25.02. 1977 р.

## VOLUME INCREASE COEFFICIENTS FOR SOLUTIONS AND SUSPENSIONS OF SOME MEDICINAL AGENTS

A. I. BONDARENKO and A. P. OSIPOVICH  
Byelorussian Institute of Postgraduate Medical Training

### SUMMARY

Coefficients of volume increase for several medicinal agents were established: dry extracts-concentrates, agents soluble in alcohol, and agents neither soluble in alcohol nor in water.

A method is proposed for calculating the amount of solvent in manufacturing of mixtures-infusions, alcohol solutions as well as alcohol and aqueous mixtures-suspensions.

УДК 615.454.2:615.212

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

M. M. СЛОБОДЯНЮК, В. О. ГОЛОВКІН, Т. А. ГРОШОВИЙ  
Запорізький медичний інститут

### ПОВІДОМЛЕННЯ II

Одержання і біофармацевтичне дослідження пресованих супозиторіїв з бутадіоном

Бутадіон знайшов широке застосування як ефективний протизапальний та жарознижувальний препарат. До раціональних лікарських форм бутадіону відносяться супозиторії, з яких препарат швидко всмоктується (5) і не викликає негативних побічних дій — підвищення

кислотності шлункового соку, подразнення слизової шлунка, нудоти тощо. Однак при технологічному процесі виготовлення супозиторіїв методом виливання внаслідок підвищеної температури сплаву основи бутадіон стає нестабільним при зберіганні, швидко зменшується вміст препарату з утворенням токсичних продуктів його розкладу (7, 8). При виготовленні супозиторіїв методом пресування вдається уникнути небажаного підвищення температури і збільшити рівномірність розподілу лікарського інгредієнта в супозиторій масі (1, 2).

Ми поставили собі за мету розробити оптимальний склад пресованих супозиторіїв з бутадіоном і провести їх біофармацевтичне дослідження.

Спочатку досліджували вибір оптимального складу супозиторій маси. При цьому використовували статистичне планування експерименту — латинський квадрат  $4 \times 4$  (3). Було вивчено, як впливають на якість супозиторій маси і готових свічок:  $X_1$  — вид основи (1 — масло какао, 2 — ГХМ 5Т, 3 — основа для супозиторіїв (ФС 42-836-72), 4 — ця ж основа для супозиторіїв з 3% емульгатора Т-2);  $X_2$  — наповнювачі (а — глукоза, в — сахароза, с — кальцію карбонат, д — натрію гідрокарбонат);  $X_3$  — ковзні речовини (А — аеросил, В — крохмаль, С — крохмаль і тальк (9 : 1), Д — аеросил і тальк (9 : 1)). Вміст бутадіону в усіх порошках становив 10% від супозиторій маси. Одержану супозиторну масу контролювали на сипкість після приготування і через 30 хв. зберігання при температурі  $20 \pm 2^\circ$  ( $Y_2$ ). Виготовлення пресованих супозиторіїв з бутадіоном та їх дослідження проводили згідно з раніше описаними методиками (2).

У готових свічках перевіряли час повної деформації ( $Y_3$ ), температуру топлення, перекисне, йодне і кислотне числа, кількісний вміст та інтенсивність вивільнення препарату в дослідах *in vitro* через 45 хв. ( $Y_1$ ).

Матриця планування експерименту і результати дослідження супозиторіїв по основних параметрах наведені в табл. 1.

На підставі проведеного дисперсійного аналізу (табл. 2) можна зробити нижченаведені висновки.

Сипкість охолодженої супозиторій маси відразу після її виготовлення майже в усіх випадках була близькою за значенням. При зберіганні супозиторій маси при кімнатній температурі, що важливо для процесу заводського виробництва цієї лікарської форми, виявля-

Таблиця 1  
Схема проведення експерименту за латинським квадратом  
 $4 \times 4$  і результати дослідження супозиторіїв

№ пп.	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$
1	1	а	А	89	9,7	3,40
2	2	в	А	103	10,2	9,37
3	3	с	А	78	15,3	6,41
4	4	д	А	101	11,3	5,52
5	1	в	В	170	6,2	2,42
6	2	а	В	136	11,1	2,47
7	3	д	В	121	21,7	2,42
8	4	с	В	117	12,5	2,15
9	1	с	С	198	5,7	1,42
10	2	д	С	161	7,2	4,25
11	3	а	С	107	24,5	3,30
12	4	в	С	150	14,0	2,32
13	1	д	Д	120	9,2	3,32
14	2	с	Д	121	9,2	9,50
15	3	в	Д	75	15,5	7,57
16	4	а	Д	98	10,8	4,54

Таблиця 2  
Дисперсійний аналіз експериментальних даних,  
одержаних за методом латинського квадрата

Джерело варіювання	Сума квадратів	Середній квадрат	Перевірка значущості $F = 0,05 (3; 6) = 4,76$
$y_1$			
$X_1$	5233	1744,3	7,18
$X_2$	1085	361,6	1,49
$X_3$	9668	3222,6	13,26
Помилка	1460	243,3	
Загальна сума	17446		
$y_2$			
$X_1$	310,547	103,516	11,06
$X_2$	24,742	8,247	0,32
$X_3$	8,954	2,985	0,88
Помилка	56,131	9,355	
Загальна сума	400,374		
$y_3$			
$X_1$	31,77	10,59	12,57
$X_2$	9,94	3,31	3,93
$X_3$	52,51	17,50	20,78
Помилка	5,05	0,84	
Загальна сума	99,27		

ється помітна різниця у результатах дослідження залежно від виду основи ( $y_2$ ). Найбільш стійкими до склеювання виявилися основи на маслі какао і ГХМ 5Т. Наповнювачі і ковзні речовини проявляли однакову дію на сипкість маси і жоден з них не мав переваг.

Температура топлення виготовлених супозиторіїв не перевершувала  $37^\circ$  і знаходилась в межах вимог ДФ Х.

Час повної деформації свічок ( $y_3$ ) залежить від виду жирової основи та ковзних речовин, однак у жодному із дослідів він не перевершував фармакологічних норм.

На інтенсивність вивільнення бутадіону ( $y_1$ ) в дослідах *in vitro* впливає вид основи і ковзних речовин. Для значущих факторів було проведено перевірку різниці середніх значень за допомогою множинного критерія Дункана (6). При проведенні перевірки середні значення фактора  $X_1$  знаходили за збільшенням:

$$X_3=95,25; X_4=116,5; X_2=130,75; X_1=144,25;$$

Визначали нормовану похибку середнього, яка дорівнювала 7,8. Для 5% рівня значущості найменш значущі ранги:

$P$	2	3	4
НЗР	26,96	27,92	28,39

При порівнянні середніх до уваги брали всі можливості їх комбінацій:

$$\begin{aligned}
 X_{11}-X_{12} &= 14 < 28,39 \text{ різниця незначуча} \\
 X_{11}-X_{14} &= 27,75 < 27,92 \text{ різниця незначуча} \\
 X_{11}-X_{13} &= 49,0 > 26,96 \text{ різниця значуча} \\
 X_{12}-X_{14} &= 13,75 < 27,92 \text{ різниця незначуча} \\
 X_{12}-X_{13} &= 35,0 > 26,96 \text{ різниця значуча} \\
 X_{14}-X_{13} &= 21,25 < 26,96 \text{ різниця незначуча.}
 \end{aligned}$$

Аналогічно було проведено перевірку середніх значень для ковзних речовин.

За сукупністю якісних основних параметрів для дальших досліджень був вибраний склад, що містить бутадіон, жирову основу ГХМ 5Т з додатками кальцію карбонату, тальку та картопляного крохмалю.

Нами вивчено вплив кількості кальцію карбонату ( $X_1$ ), картопляного крохмалю і тальку ( $X_2$ ) та питомого тиску пресування ( $X_3$ ) на якість свічок з бутадіоном. Рівні факторів, матриця планування і результати дослідження наведені в табл. 3. Оптимізуючим параметром

Таблиця 3  
Матриця планування експерименту і результати дослідження

	Фактори			Результати дослідження
	$X_1$ , %	$X_2$ , %	$X_3$ , кг/см <sup>2</sup>	
Нульовий рівень	10	5	23,85	
Інтервал варіювання	5	2,5	7,95	
1	—	—	—	158
2	—	—	+	110
3	—	+	—	120
4	—	+	+	95
5	+	—	—	135
6	+	—	+	115
7	+	+	—	120
8	+	+	+	116
9	+1,682	0	0	140
10	-1,682	0	0	126
11	0	+1,682	0	101
12	0	-1,682	0	132
13	0	0	+1,682	110
14	0	0	-1,682	155
15	0	0	0	166
16	0	0	0	155
17	0	0	0	176
18	0	0	0	171
19	0	0	0	150
20	0	0	0	158

була інтенсивність вивільнення бутадіону із свічок (У) при одночасному контролі всіх інших параметрів. Спочатку реалізували повний факторний експеримент типу 2<sup>3</sup> (досліди 1—8). За результатами першої серії було вираховано коефіцієнти регресії і проведено статистичний аналіз, який показав, що лінійна частина рівняння регресії виявилася неадекватною. Тому було вирішено провести добудову плану (досліди 9—20), що являє собою рототабельний план другого порядку (4).

Після проведення дослідів і виконання відповідних розрахунків одержано рівняння регресії, яке адекватно описує дослідні дані при 5% рівні значущості :

$$Y = 162,61 + 1,94 X_1 - 8,72 X_2 - 12,64 X_3 + 4,87 X_1 X_2 + 6,12 X_1 X_3 + 4,87 X_2 X_3 - 11,36 X_1^2 - 17,2 X_2^2 - 11,54 X_3^2$$

Відкидаючи ті члени рівняння, коефіцієнти яких менші похибки експерименту, знайденої за допомогою  $t$ -критерію, запишемо

$$Y = 162,81 - 8,72 X_2 - 12,64 X_3 - 11,36 X_1^2 - 17,2 X_2^2 - 11,54 X_3^2$$

У канонічному вигляді рівняння регресії має вигляд:

$$Y = -Z_1^2 - Z_2^2 - Z_3^2 + 167,38, \text{ де}$$

$$\begin{aligned} Z_1 &= 3,37 X_1, \\ Z_2 &= 4,147 (X_2 + 0,2535), \\ Z_3 &= 3,397 (X_3 + 0,5447). \end{aligned}$$

Координати екстремальної точки:

$$X_1 = 0 \quad X_2 = -0,2535 \quad X_3 = -0,5447.$$

На основі проведених досліджень пропонуємо оптимальний склад пресованих супозиторіїв з бутадіоном:

Бутадіону 0,1  
ГХМ 5Т 0,7561  
Кальцію карбонату 0,1  
Крохмалю картопляного 0,0395  
Тальку 0,0044

Питомий тиск пресування маси — 19,52 кг/см<sup>2</sup>.

При дослідженні стабільності пресованих супозиторіїв з бутадіоном їх зберігали в умовах холодильника ( $+5 \pm 2^\circ$ ) і при кімнатній температурі ( $+20 \pm 2^\circ$ ). Кислотне, йодне і перекисне числа, а також кількісний вміст бутадіону в супозиторіях визначали через 1, 3, 6, 9 і 12 місяців.

Нами проведено порівняльне визначення всмоктування бутадіону з пресованих супозиторіїв, супозиторіїв, одержаних методом виливання, і таблеток в дослідах на кролях.

Кількісне визначення бутадіону у крові тварин проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі 263 нм після попереднього руйнування комплексу препарату з білками крові (9). Екстрагування бутадіону з крові вели н-гексаном з наступною реекстракцією 0,5 н. розчином гідроокису натрію. Для контролю використовували кров інтактних тварин.

Таблиця 4

Кількість бутадіону у крові тварин залежно від виду лікарської форми, технології виготовлення та шляху її введення

Лікарська форма та шлях введення	Концентрація препарату (мкг/мл) через години						
	0,5	1	2	3	4	12	24
Оральний							
Таблетки	—	2,5 $m = \pm 1,19$ $A = 3,47$	11,3 $m = \pm 0,52$ $A = 1,44$	18,3 $m = \pm 0,72$ $A = 1,24$	18,9 $m = \pm 0,73$ $A = 1,32$	13,1 $m = \pm 1,06$ $A = 2,55$	6,2 $m = \pm 1,18$ $A = 3,14$
Ректальний							
Супозиторії пресовані	9,20 $m = \pm 1,12$ $A = 4,37$	18,6 $m = \pm 0,94$ $A = 1,59$	23,5 $m = \pm 1,96$ $A = 1,94$	19,8 $m = \pm 1,46$ $A = 3,08$	18,2 $m = \pm 1,48$ $A = 2,54$	14,0 $m = \pm 1,28$ $A = 2,85$	5,3 $m = \pm 0,97$ $A = 5,75$
Супозиторії виливні	4,7 $m = \pm 0,65$ $A = 4,33$	14,1 $m = \pm 1,11$ $A = 2,47$	20,2 $m = \pm 1,25$ $A = 1,94$	21,0 $m = \pm 1,87$ $A = 2,79$	19,8 $m = \pm 1,18$ $A = 0,37$	15,2 $m = \pm 1,15$ $A = 2,34$	8,2 $m = \pm 1,05$ $A = 4,01$

Дані, наведені в табл. 4, свідчать, що бутадіон швидше всмоктується при ректальному, ніж при оральному введенні. Якщо при оральному введенні таблеток бутадіону в крові дослідних тварин через 0,5 години препарат не вдається визначити застосованим методом, то при ректальному введенні навіть через 0,5 години його концентрація досягає  $9,2 \pm 1,12$  мкг/мл у випадку пресованих і  $4,7 \pm 0,65$  мкг/мл у випадку виливних супозиторіїв. При введенні свічок максимум концентрації досягає через 60—120 хв., а при прийомі таблеток — лише через 3—4 години.

Таким чином, пресовані супозиторії бутадіону при вивченні в дослідах *in vivo* забезпечують більш високу концентрацію бутадіону в крові дослідних тварин у порівнянні з оральним прийомом таблеток.

## Висновки

1. Показано можливість застосування латинського квадрата  $4 \times 4$  для оцінки допоміжних речовин при виготовленні пресованих супозиторіїв з бутадіоном.

2. З допомогою рототабельного планування експерименту розроблено оптимальний склад пресованих супозиторіїв з бутадіоном.

3. Проведено порівняльну біофармацевтичну оцінку пресованих і виливних супозиторіїв і таблеток з бутадіоном. Показано, що кінетика його всмоктування залежить від виду лікарської форми, її технології виготовлення та шляху застосування.

## ЛІТЕРАТУРА

- Гандель В. Г., Ажгихин И. С., Бернатонис Д., В сб.: Некоторые вопросы современной фармации, М., 1 МолМИ, 1968, 155.—2. Головкін В. О., Лукаш О. П., Печерський П. П., Фармацевтичн. журн., 1975, № 5, 88—89.—3. Маркова Е. В., Руководство к применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами, Челябинск, Южно-Уральское книжное издательство, 1971.—4. Налимов В. В., Чернова Н. Е., Статистические методы планирования экстремальных экспериментов, М., «Наука», 1965.—5. Тенцова А. И., Бузовский А. Н., Аптечное дело за рубежом, выпуск 4, М., 1970, 71—80.—6. Хикс Ч., Основные принципы планирования эксперимента, М., «Мир», 1967.
- Pavelczyk Ewaryst, Wachowiak Roman, Acta polon. pharm., 1969, 26, 5, 433—438.—8. Pavelczyk Ewaryst, Lajac Maria, ibid, 1970, 27, 2, 113—117.—9. Stevens H. M., Clin. chem., 1970, 16, 5, 437—438.

Надійшла 10.06. 1977 р.

## OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY AND INVESTIGATION OF RECTAL DRUG FORMS

M. M. SLOBODIANIUK, V. O. GOLOVKIN and T. A. GROSHOVYI  
Zaporozhye Medical Institute

### Communication II.

*Obtaining and Biopharmaceutic Investigation of Pressed Suppositories with Butadien*

### SUMMARY

By means of a statistical experiment design the authors presented a qualitative characteristic of adjuvant substances used in manufacturing pressed suppositories and methods of obtaining the suppositories. An optimum composition of pressed suppositories with butadien has been developed.

УДК 615.012.1.002.5

## ЗАСТОСУВАННЯ СИСТЕМИ СІ (Si) В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Є. Є. БОРЗУНОВ  
Київський інститут удосконалення лікарів

У раніше опублікованій статті (2) повідомлялось про шляхи впровадження міжнародної системи позначення фізичних одиниць вимірюв (системи Сі) у фармацевтичну науку і практику.

Перехід до обов'язкового застосування системи Сі вимагає вже тепер технічних розробок для зміни загальноприйнятих позначень в різних профільних фармацевтичних дисциплінах: технології ліків, фармацевтичній хімії, економіці та організації фармації та ін. Підготувати широку фармацевтичну громадськість у цьому напрямі можуть провід-

Таблиця 1  
Основні і додаткові одиниці системи Сі

Назва величин	Одиниця вимірювання	Скорочене позначення
<b>Основні одиниці</b>		
Довжина	метр	м
Маса	кілограм	кг
Час	секунда	с
Сила електричного струму	ампер	А
Термодинамічна температура	градус Кельвіна	°К
Сила світла	кандела	кд
Кількість речовини	моль	моль
<b>Додаткові одиниці</b>		
Плоский кут	радіан	рад
Телесний кут	стерадіан	ср

ні спеціалісти науково-дослідних закладів, фармацевтичних інститутів (факультетів), Головного аптечного управління.

У цій статті коротко представлено досвід кафедри технології ліків Київського інституту удосконалення лікарів по заміні застосовуваних у розрахунках з технології ліків найбільш часто використовуваних одиниць інших систем (СГС, МКГСС і т. д.), різних позасистемних одиниць (атмосфера, калорія, пузаз та ін.) і утворених з них похідних, кратних, часткових одиниць (ккал, мк та ін.) одиницями системи Сі.

Згідно з проектом ГОСТа 9867-61 і доповненнями до нього одиниці міжнародної системи Сі підрозділяються на основні, додаткові і похідні (табл. 1). Похідні одиниці виводяться з основних з розрахунком фізичних співвідношень, наприклад, з перших трьох основних величин утворюються всі механічні одиниці; на основі °К вираховуються похідні одиниці для вимірювання теплових величин і т. д.

У технологічних процесах виробництва лікарських форм, у розрахунках по процесах і апаратах хіміко-фармацевтичної технології найчастіше фігурують такі величини різних систем і позасистемних одиниць: густина, вага, сила, тиск, робота, потужність, теплота, в'язкість, оберти, частота та ін.

Для переведення одиниць інших систем у відповідні одиниці Сі можна використати перевідні множники (табл. 2) або зробити розрахунки з використанням довідників.

#### Приклади для перерахунку

1. Поверхневий натяг двох систем  $320 \text{ дин}/\text{см}$  і  $100 \text{ гс}/\text{см}$  відповідно виразити в одиницях Сі.

$$320 \text{ дин}/\text{см} = 320 \cdot 10^{-3} \text{ Н}/\text{м} = 0,32 \text{ Н}/\text{м},$$

$$100 \text{ гс}/\text{см} = 100 \cdot 10^{-3} \text{ Н}/\text{м} = 0,1 \text{ Н}/\text{м}.$$

2. Чому дорівнює робота  $3,6 \cdot 10^8$  ерг у джоулях?

$$3,6 \cdot 10^8 \text{ ерг} = 3,6 \cdot 10^8 \cdot 10^{-7} \text{ дж} = 36 \text{ дж}.$$

3. Тиск  $5 \text{ мм вод. ст.}$  і  $100 \text{ мм рт. ст.}$  представити в одиницях Сі.

$$5 \text{ мм вод. ст.} = 5 \cdot 9,81 \text{ Па} = 49,05 \text{ Па};$$

$$100 \text{ мм рт. ст.} = 100 \cdot 133,3 = 13330 \text{ Па} = 0,01333 \text{ МН}/\text{м}^2.$$

4. Кут нахилу дражувального котла  $30^\circ$  перевести в радіани.

$$1 \text{ рад} = \frac{180}{\pi} \approx 57^\circ 17' 44,8'', \text{ тоді кут } 30^\circ = 0,52 \text{ рад.}$$

5. Позначити кутову швидкість барабана  $100 \text{ об./хв.}$  і  $500 \text{ об./сек.}$  в одиницях Сі.

$$1 \text{ об./хв.} = \frac{\pi}{30} = 0,1047, \text{ тоді } 100 \text{ об./хв.} = 10,47 \text{ рад/с.}$$

$$1 \text{ об./сек.} = 2\pi = 6,28, \text{ тоді } 500 \text{ об./сек.} = 3140 \text{ рад/с.}$$

6. Навести рівнозначне значення одиниць системи Сі позасистемним величинам витрати рідини:  $40 \text{ г/сек.}$ ;  $200 \text{ л/сек.}$ ;  $100 \text{ л/год.}$

$$1 \text{ г/сек.} = 10^{-3} \text{ кг/с.}, \text{ тоді } 40 \text{ г/сек.} = 0,04 \text{ кг/с.}$$

$$1 \text{ л/сек.} = 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с.}, \text{ тоді } 200 \text{ л/сек.} = 0,2 \text{ м}^3/\text{с.}$$

$$1 \text{ л/год.} = 277,8 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3/\text{с.}, \text{ тоді } 100 \text{ л/год.} = 277,8 \cdot 10^{-7} \text{ м}^3/\text{с.}$$

Таблиця 2

## Одиниці вимірювання величин і перевідні множники в одиниці СІ

Розрахункова величина	Система одиниць	Одиниця вимірювання	Перевідний множник в одиницю СІ
Сила	СІ МКГСС СГС Сі Позасистемні одиниці	ньютон (н) кілограм-сила (кгс) дина (дин) ньютон на квадратний метр (н/м <sup>2</sup> ), (Паскаль, Па) кілограм-сила на квадратний метр (кгс/м <sup>2</sup> ) дина на квадратний сантиметр (дин/см <sup>2</sup> ) бар технічна атмосфера (ат, 1 кгс/см <sup>2</sup> ) міліметр водяного стовпа (мм вод. ст.) міліметр ртутного стовпа (мм рт. ст.)	— 9,81 (н) $10^{-5}$ (н) — — 9,81 (Па) $10^{-1}$ (Па) $10^5$ (Па) $9,81 \cdot 10^4$ (Па) 9,81 (Па) 133,3 (Па)
Тиск	МКГСС СГС	кілограм-сила на квадратний метр (кгс/м <sup>2</sup> ) дина на квадратний сантиметр (дин/см <sup>2</sup> )	9,81 (Па)
Робота, енергія	Сі МКГСС СГС Позасистемні одиниці	джауль (дж) кілограм-сила-метр (кгс. м) ерг (ерг) ват-година (вт. г) кіловат-година (квт. г) кінська сила-год (к. с. г) ват (вт)	— 9,81 (дж) $10^{-7}$ (дж) $3,6 \cdot 10^3$ (дж) $3,6 \cdot 10^6$ (дж) $2,65 \cdot 10^6$ (дж)
Потужність	Сі МКГСС СГС Позасистемна одиниця	кілограм-сила-метр у секунду (кгс. м/сек) ерг в секунду (ерг/сек) кінська сила (к. с.)	— 9,81 (вт) $10^{-7}$ (вт) 735,5 (вт)
Кількість теплоти	Сі Позасистемні одиниці	джауль (дж) калорія (кал) кілокалорія (ккал)	— 4,19 (дж) $4,19 \cdot 10^3$ (дж)
Теплоємність системи, ентропія системи	Сі МКСГ Позасистемні одиниці	джауль на Кельвін (дж/к) джауль на градус Кельвіна (дж/град) калорія на градус (кал/град) кілокалорія на градус (ккал/град)	розміри співпадають 4,19 (дж/К) $4,19 \cdot 10^3$ (дж/К)
Питома теплоємність, питома ентропія	Сі МКСГ Позасистемні одиниці	джауль на кілограм/кельвін (дж/кг. К) джауль на кілограм-градус Кельвіна дж/кг. град.) калорія на грам-градус (кал/г. град) кілокалорія на кілограм-градус (ккал/кг. град)	розміри співпадають $4,19 \cdot 10^3$ (дж/кг·град) $4,19 \cdot 10^3$ (дж/кг·град)
Плоский кут	Сі Позасистемні одиниці	радіан (рад) градус (°) хвилина (') секунда (")	— $\pi/180$ рад $\pi/108 \cdot 10^{-2}$ рад $\pi/648 \cdot 10^{-3}$ рад
Кут повороту	Сі Позасистемна одиниця	радіан (рад) оберт (об)	$2\pi$ (рад)
Кутова швидкість	Сі	радіан у секунду (рад/с)	—
Частота	СГС МКГСС Позасистемні одиниці Сі СГС МКГСС	радіан у секунду (рад/с) радіан у секунду (рад/с) оберт-хвилина (об./хв) оберт-секунда (об./с) герц (гц) герц (гц)	розміри співпадають » $\pi/30$ (рад/с) $2\pi$ (рад/с) розміри співпадають »

Продовження табл.

Розрахункова величина	Система одиниць	Одиниця вимірювання	Перевідний множник в одиницю Сі
Динамічна в'язкість	Сі СГС МКГСС	паскаль-секунда (Па. с) пуаз (пз) кілограм-сила-секунда на квадратний метр (кгс·сек)	$10^{-1}$ Па. с 9,81 Па. с
Кінематична в'язкість	Сі СГС МКГСС	$m^2$ квадратний метр на секунду ( $m^2/s$ ) стокс (ст) ( $cm^2/s$ ) квадратний метр на секунду ( $m^2/s$ )	— $10^{-4}$ ( $m^2/s$ ) розміри співпадають
Поверхневий натяг	Сі СГС МКГСС	ньютон на метр (н/м) дина на сантиметр (дин/см) кілограм-сила на метр (кгс/м)	$10^{-3}$ (н/м) 9,81 (н/м)

Цими прикладами не вичерpuється перелік застосовуваних в технології ліків позначень фізичних одиниць, і в кожному окремому випадку знайти потрібне рішення можна з допомогою довідкової літератури (1, 3).

Для перерахунку коефіцієнтів емпіричних формул і вираження їх в одиницях Сі слід додержуватися такої послідовності:

1. Замінити розмір одиниць, в яких виражені величини в рівнянні, що підлягає перерахунку, відповідними розмірами одиниць Сі;

2. Ліву і праву частини рівняння розділити на встановлене відношення або помножити на зворотне відношення (відношення одиниці Сі до одиниці величини в рівнянні);

3. Одержані цифрові множники об'єднати в один, що виражає числове значення коефіцієнта рівняння в одиницях Сі.

Іноді можна шляхом нескладних логічних цифрових замін вирахувати необхідну величину без перевідних множників.

Наводимо кілька таких прикладів.

Густота і питома вага. Співвідношення між ними визначається за формулою

$$j = \rho \cdot g; \frac{H}{m^3} = \frac{\text{кг}}{m^3} \cdot 9,81 \text{ м/сек}^2;$$

Тиск. Між тиском, вираженим в  $\text{н}/\text{м}^2$  (або в  $\text{kgs}/\text{m}^2$ ) і в одиницях висоти стовпа рідини існує такий взаємозв'язок:

$$P = j \cdot H = \rho \cdot g \cdot H$$

Тоді 1 атмосфера фізична (1 атм.) = 760 мм рт. ст. = 10,33 м вод. ст. = 1,033  $\text{kgs}/\text{cm}^2$  =  $10330 \text{ kgs}/\text{m}^2$  =  $103300 \text{ н}/\text{m}^2 \approx 0,1 \text{ Mn}/\text{m}^2$ :

1 атмосфера технічна (1 ат.) = 735,6 мм рт. ст. = 10 м вод. ст. = 1  $\text{kgs}/\text{cm}^2$  =  $10000 \text{ kgs}/\text{m}^2$  =  $98100 \text{ н}/\text{m}^2 \approx 0,1 \text{ Mn}/\text{m}^2$ .

В'язкість динамічна в системі Сі (паскаль.с) і СГС характеризується співвідношенням

$$1 \frac{\text{н}\cdot\text{сек}}{\text{м}^2} = \frac{100000}{10000} \cdot \frac{\text{дин}\cdot\text{сек}}{\text{см}^2} = 10 \text{ пз} = 1000 \text{ спз.}$$

В'язкість кінематична в системах Сі і МКГСС дорівнює  $1 \text{ м}^2/\text{сек.} = 10^4$  стокс =  $10^6$  сантистокс.

В'язкість технічна в системі МКГСС має взаємозв'язок з системами СГС і Сі у вигляді такого співвідношення:

$$1 \frac{\text{kgs}\cdot\text{сек}}{\text{м}^2} = 9810 \text{ спз} = 9,81 \frac{\text{н}\cdot\text{сек}}{\text{м}^2}$$

Поверхневий натяг в системах Сі, СГС, МКГСС:  
 $1 \text{ дин}/\text{см} = 10^{-3} \text{ н}/\text{м}; 1 \text{ кгс}/\text{м} = 9,81 \text{ н}/\text{м}$ .

В СРСР проведено велику роботу по пропаганді, вивченню і впровадженню системи Сі в практику. Вже зараз практикується перехід на єдину систему одиниць при виданні нової і перевиданні існуючої наукової, технічної і навчальної літератури, співставленні наукових звітів і

конструкторських розрахунків. У найближчі роки випускатиметься нова вимірювальна апаратура, проградуйована в одиницях системи Сі.

Отже, незважаючи на складність завдання по впровадженню єдиної системи Сі в усі галузі науки, техніки, народного господарства, воно має бути розв'язане повсюдно в установлених строках.

## ЛІТЕРАТУРА

- Базакуца В. А., Международная система единиц, Изд-во Харьковского университета, Харьков, 1973.—2. Борзунов Е. Е., Фармацевтичн. журн., 1976, № 6, 69—71.—3. Бурдин Г. Д., Единицы физических величин, М., Изд-во стандартов, 1967.

Надійшла 12.05. 1977 р.

## USE OF THE SI SYSTEM IN DRUG TECHNOLOGY

E. E. BORZUNOV

Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

## SUMMARY

The experience is briefly reported of the Department of Drug Technology of the Kiev Institute of Postgraduate Medical Training in replacing other measuring systems and their derivatives by units of the Si system.

УДК 615.12.001.18

## НАУКОМЕТРИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ ФАРМАЦІЇ

Т. К. ШУРАЄВА, Д. М. ГАЛЕНКО

Київське міське відділення Наукового товариства фармацевтів, ордена Леніна Інститут кібернетики АН УРСР

## ПОВІДОМЛЕННЯ II

### Побудова моделі фармації

До постановки завдання прогнозування в загальному вигляді відомо багато підходів. Більшість з них може бути класифікована як подійні або процесійні (1). Метою досліджень при подійному підході, наприклад, є оцінка часу наставання тієї або іншої події. Саме тому тут широко й ефективно використовується метод експертних оцінок і його численні модифікації. Підходи, що відносяться до процесійних, мають своєю метою оцінку стану системи в певні, заздалегідь задані моменти часу. У цьому повідомленні викладено ще один підхід — модельний, який, на нашу думку, об'єднує достоїнства перших двох і дає нові можливості.

В методології кібернетичного моделювання ефективним способом експериментального вивчення функціонування складних систем є метод «чорного ящика» (2). «Чорний ящик» — це система, в якій зовнішньому спостерігачу доступні лише вхідні та вихідні величини, а внутрішні процеси й структура системи невідомі. Деякі висновки про функціонування системи можна зробити, спостерігаючи лише реакції вихідних величин на зміну вхідних. Цей підхід відкрив можливості вивчення систем, будова яких або невідома, або надто складна для того, щоб можна було за відомими властивостями частин, що її складають, будувати прогностичні оцінки про поведінку цілісної системи.

Однак як би детально не спостерігалася поведінка «чорного ящика», ми не зможемо розв'язати питання про його внутрішню будову, бо однакову поведінку можуть мати різні системи.

### Підхід до моделювання

Вивчення фармації методом «чорного ящика» в чистому вигляді принципово не може привести до однозначного висновку про струк-

Таблиця I  
Підпроблеми, включені в модель «Фармація»

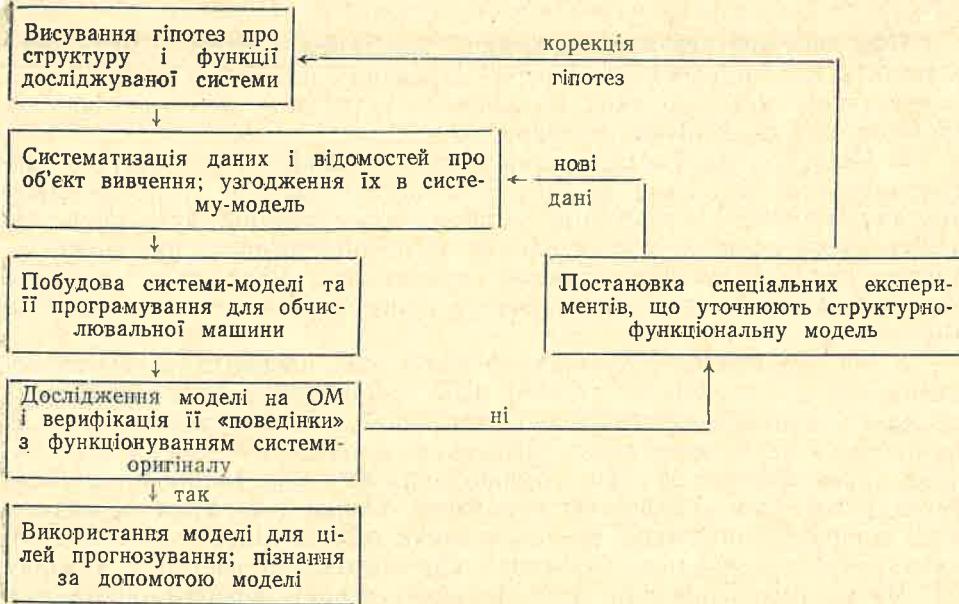
Блоки окремих проблем	Підпроблеми окремих проблем
A — Вишукування біологічно активних речовин	A <sub>1</sub> — Вишукування біологічно активних речовин синтетичного походження A <sub>2</sub> — Вишукування біологічно активних речовин природного походження
B — Дослідження лікарської флори	B <sub>3</sub> — Вивчення запасів дикорослих лікарських рослин, виявлення районів їх заготівлі, інтродукція і культура B <sub>4</sub> — Вивчення хімічного складу лікарських рослин B <sub>5</sub> — Вивчення діагностичних ознак лікарської рослинної сировини
C — Розробка й удосконалення методів аналізу лікарських речовин, препаратів та лікарських форм	C <sub>6</sub> — Дослідження лікарських речовин хімічними і фізичними методами C <sub>7</sub> — Дослідження лікарських речовин фізико-хімічними методами C <sub>8</sub> — Дослідження лікарських речовин біологічними та іншими методами C <sub>9</sub> — Токсикологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських препаратів
D — Дослідження в галузі технології ліків	D <sub>10</sub> — Лікарські форми аптечного виробництва (в тому числі з лікарської рослинної сировини, біофармацевтичні аспекти) D <sub>11</sub> — Лікарські форми промислового виробництва (в тому числі фітопрепарати, біофармацевтичні аспекти)
K — Організаційно-економічні дослідження	K <sub>12</sub> — Вивчення організаційних форм роботи аптечних установ K <sub>13</sub> — Дослідження шляхів удосконалення управління, системи планування фінансово-господарської діяльності, обліку і звітності в аптечних установах K <sub>14</sub> — Дослідження шляхів удосконалення лікарського забезпечення (в тому числі визначення попиту й потреби в медикаментах, інформація про лікарські засоби тощо)

турне функціонування її як науки і повинно бути доповнено сукупністю прийомів, що знімають цю неоднозначність. Така сукупність прийомів стосовно до завдань, поставлених нами раніше (3), в загальному вигляді зводиться до ряду нижче наведених положень.

Структура фармації, як відносно самостійної системи знань, частково відома. Цю структуру ми уявляємо складеною з блоків, що об'єднують основні науково-пошукові проблеми: вишукування біологічно активних сполук (блок А), дослідження лікарської флори (блок В), розробка й удосконалення методів аналізу лікарських речовин, препаратів та лікарських форм (блок С), дослідження в галузі технології ліків (блок D), організаційно-економічні дослідження (блок K) (табл. 1).

Відомі також деякі взаємозалежності, точніше, взаємовпливи між вищепереліканими блоками проблем. Ці взаємовпливи можуть бути представлені у моделі математичними залежностями, що дають можливість імітувати функціонування моделі фармації у динаміці. Таким чином, модифікуючи відомий у кібернетиці метод «чорного ящика», ми розглядаємо модель фармацевтичної науки як узагальнену структурно-функціональну систему штучної природи (математичну систему), елементи якої взаємозв'язані і можуть бути формально описані. Зазначимо, що ті взаємовпливи, що нині достовірно невідомі, а, отже, і не мають формального описання, можуть бути зафіксовані в моделі су-

## Схема методологічної процедури



купністю евристичних гіпотез, висунутих на підставі неповної статистики та інтуїції авторів. Спосіб доповнення достовірних відомостей гіпотезами евристичного характеру дозволяє одержати принципово нові дані про систему і проводити цілеспрямовані експериментальні дослідження, що видно з пропонованої схеми методологічної процедури (див. схему). Ця інструментальна процедура використовується стосовно до окремих вихідних гіпотез дослідження і при побудові цілісної моделі.

Отже, численні статистичні дані про розвиток складових фармацевтичної науки, з одного боку, і якісні (описові) відомості про взаємовплив цих складових, з другого, дають можливість висунути гіпотези, навіть найскладніші, про цілісне функціонування фармацевтичної науки або про «поведінку» її науково-пошукових проблем. Численні ж методи кібернетики і мови програмування для сучасних обчислювальних машин дозволяють реалізацію у вигляді діючих інформаційних моделей складних висловлювань і гіпотез з метою їх перевірки. Ідея підходу, таким чином, полягає в тому, щоб, використовуючи всі наявні достовірні відомості і дані та сукупність доповнюючих евристичних гіпотез, побудувати діючу інформаційну структурно-функціональну модель. Така модель, спочатку неповна і неточна, повинна бути побудована з тим, щоб після вивчення її функціонування можна було почати цілеспрямоване і планомірне збирання інформації, яка доповнює й уточнює вихідну модель. Тільки на підставі повної і точної моделі можливо одержання ґрунтовних та цінних рекомендацій прогностичного характеру.

### Порядок побудови моделі

- Фіксується структура моделі і робиться вибір доповнюючих гіпотез. Структура моделі будується, виходячи з наявних відомостей і даних про підпроблеми фармацевтичної науки (3), а також засобів реалізації. На цьому етапі розробки моделі уточнюються мета і завдання моделювання системи, а також береться до уваги «місце» аналога, що імітується, в системі знань взагалі. Відносно уточнення цілей даної моделі, то тут слід ще раз вказати на її попередній, швидше

якісний, ніж кількісний характер, з чим зв'язані її прогностичні можливості.

При побудові структури фармації важливим є вибір її складових елементів (підпроблем), що істотно впливають на цілісні функції фармацевтичної науки, до яких ми відносимо, перш за все, ефективність «роботи» фармацевтичних препаратів.

2. Підпроблеми фармації, навіть організаційно і технологічно автономні, впливають одна на одну по складах, частіше за все, нелінійних залежностях. Зв'язки між підпроблемами повинні бути представлени якомога повніше з врахуванням того, що частина з них може виявиться негативною. До останніх, наприклад, відносяться неякісно виконані дослідження, недостатня технологічна чистота експериментів та ін.

3. Форма впливу за даним зв'язком між елементами моделі повинна так або інакше ув'язувати різні параметри в єдину систему — модель. Такий зв'язок об'єктивно утруднений, оскільки вся інформаційна робота в науці провадиться інтелектом дослідників. Тому етап побудови характеристик зв'язків (функцій впливу) має найбільш штучний вигляд, отже, він є найбільш уразливий. Однак і ця сторона модельного підходу є доцільною, бо накреслений зв'язок може бути в майбутньому експериментально виявлений або спеціально введений в науку.

Як ми вже зазначили, функціональну основу інформаційного аналога фармацевтичної науки становить математичне описання об'єкту моделювання. Стан об'єкту дослідження задається набором змінних, що є функціями часу, причому у випадку коли точного вираження таких функцій немає, вони можуть бути одержані з якісних параметрів (знань спеціалістів-експертів). Такі функції взаємопливі виявляють собою змінні з кінцевими ділянками визначенень.

4. Верифікація моделі «Фармація», розрахунок її поведінки зводиться до налагодження і настройки інформаційного аналога об'єкту моделювання за допомогою засобів моделювання — програми-моделі й обчислювальної машини.

Аналіз публікацій, кількості захищених дисертаційних робіт, патентів, авторських свідоцтв та ін. за тривалий період часу, а також якісне співставлення інших статистичних даних дали нам можливість розробити набір спеціальних тестів, що є системою критеріїв «довір'я» до функціонування аналога фармації.

У процесі настройки моделі багаторазово використовується інструментальна процедура (див. схему), яка дозволяє ефективно вносити корекції і доповнення в систему-аналог, щоб досягти адекватності її функціонування об'єкту моделювання (в плані «історії»).

Усі описання моделі в часі визначені великою кількістю обмежень, які задаються системами звичайних алгебраїчних рівнянь, кінцево-різницевими рівняннями і нерівностями, а також у вигляді логічних функцій (і, або, якщо — то, більше, менше та ін.). Чисельні значення обмежень є відповідними достовірними даними або задаються експертами.

Запропонований модельний підхід до наукознавчого вивчення розвитку фармацевтичної науки ставить специфічні вимоги до досліджуваних питань:

а) дані про структуру і функції досліджуваної системи, а також гіпотези, що їх доповнюють, повинні бути повні настільки, щоб різні моделі, які на них ґрунтуються, давали подібні результати;

б) в моделі мають бути відбиті найважливіші структурно-функціональні механізми, що формують досліджувані функції (феномени) фармацевтичної науки;

в) обсяг і форма подання інформації в моделі фармації залежать

**Таблиця 2**  
**Матриця функцій взаємоподіїв елементів моделі «Фармація»**

Елементи структури	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	D <sub>10</sub>	D <sub>11</sub>	K <sub>12</sub>	K <sub>13</sub>	K <sub>14</sub>
A <sub>1</sub>	*	f <sup>A</sup> <sub>1,2</sub>		f <sup>A</sup> <sub>1,4</sub>		f <sup>A</sup> <sub>1,6</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,7</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,8</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,9</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,10</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,11</sub>			f <sup>A</sup> <sub>1,14</sub>
A <sub>2</sub>	f <sup>A</sup> <sub>1,2</sub>	*	f <sup>A</sup> <sub>2,3</sub>		f <sup>A</sup> <sub>2,4</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,5</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,7</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,8</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,9</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,10</sub>	f <sup>A</sup> <sub>2,11</sub>			f <sup>A</sup> <sub>2,14</sub>
B <sub>3</sub>		f <sup>B</sup> <sub>3,2</sub>	*	f <sup>B</sup> <sub>3,4</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,5</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,6</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,7</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,8</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,9</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,10</sub>	f <sup>B</sup> <sub>3,11</sub>			f <sup>E</sup> <sub>3,14</sub>
B <sub>4</sub>		f <sup>B</sup> <sub>4,2</sub>		f <sup>B</sup> <sub>4,3</sub>	*	f <sup>B</sup> <sub>4,5</sub>		f <sup>B</sup> <sub>4,7</sub>	f <sup>B</sup> <sub>4,8</sub>	f <sup>B</sup> <sub>4,9</sub>	f <sup>B</sup> <sub>4,10</sub>			
B <sub>5</sub>			f <sup>B</sup> <sub>5,2</sub>	f <sup>B</sup> <sub>5,3</sub>	f <sup>B</sup> <sub>5,4</sub>	*								
C <sub>6</sub>	f <sup>C</sup> <sub>6,1</sub>		f <sup>C</sup> <sub>6,2</sub>		f <sup>C</sup> <sub>6,4</sub>	f <sup>C</sup> <sub>6,5</sub>	*	f <sup>C</sup> <sub>6,7</sub>	f <sup>C</sup> <sub>6,8</sub>	f <sup>C</sup> <sub>6,9</sub>	f <sup>C</sup> <sub>6,10</sub>			f <sup>C</sup> <sub>6,12</sub>
C <sub>7</sub>		f <sup>C</sup> <sub>7,1</sub>		f <sup>C</sup> <sub>7,2</sub>	f <sup>C</sup> <sub>7,4</sub>		f <sup>C</sup> <sub>7,6</sub>	*	f <sup>C</sup> <sub>7,8</sub>	f <sup>C</sup> <sub>7,9</sub>	f <sup>C</sup> <sub>7,10</sub>	f <sup>C</sup> <sub>7,11</sub>		
C <sub>8</sub>		f <sup>C</sup> <sub>8,1</sub>		f <sup>C</sup> <sub>8,2</sub>			f <sup>C</sup> <sub>8,6</sub>	f <sup>C</sup> <sub>8,7</sub>	*	f <sup>C</sup> <sub>8,9</sub>	f <sup>C</sup> <sub>8,10</sub>	f <sup>C</sup> <sub>8,11</sub>		
C <sub>9</sub>			f <sup>C</sup> <sub>9,1</sub>		f <sup>C</sup> <sub>9,2</sub>			f <sup>C</sup> <sub>9,6</sub>	f <sup>C</sup> <sub>9,7</sub>	f <sup>C</sup> <sub>9,8</sub>	*			
D <sub>10</sub>						f <sup>D</sup> <sub>10,6</sub>	f <sup>D</sup> <sub>10,7</sub>	f <sup>D</sup> <sub>10,8</sub>	f <sup>D</sup> <sub>10,9</sub>	*	f <sup>D</sup> <sub>10,11</sub>			f <sup>E</sup> <sub>10,14</sub>
D <sub>11</sub>						f <sup>D</sup> <sub>11,2</sub>	f <sup>D</sup> <sub>11,3</sub>	f <sup>D</sup> <sub>11,6</sub>	f <sup>D</sup> <sub>11,7</sub>	f <sup>D</sup> <sub>11,8</sub>	f <sup>D</sup> <sub>11,9</sub>			f <sup>E</sup> <sub>11,14</sub>
K <sub>12</sub>										f <sup>K</sup> <sub>12,10</sub>	f <sup>K</sup> <sub>12,11</sub>			
K <sub>13</sub>												f <sup>K</sup> <sub>13,12</sub>	*	
K <sub>14</sub>												f <sup>K</sup> <sub>14,11</sub>		
												f <sup>K</sup> <sub>14,12</sub>		
												f <sup>K</sup> <sub>14,13</sub>	*	

від обраного методу її подання. Отже, для побудови моделі необхідна спеціальна мова, яка, по-перше, має бути універсальною відносно знань і даних про функціонування об'єкту дослідження, по-друге, має дозволяти вносити окремі корективи на всіх етапах роботи з моделлю, і, по-третє, повинна бути орієнтованою на певний спосіб реалізації моделі. Крім того, при побудові моделі слід суворо додержуватися умови відповідності: кожний елемент моделі імітує лише єдиний виділений елемент (підпроблему) об'єкту моделювання, а кожний зв'язок між елементами структури моделі відбиває взаємозв'язок і взаємоплив між відповідними підпроблемами фармацевтичної науки.

### Склад структури моделі «фармація»

Кожний з блоків проблем (A, B, C, D, K) представлений у структурі моделі підпроблемами ( $A_1, A_2, B_3, B_4$  і т. д.), які, в свою чергу, об'єднують більш вузькі напрямки досліджень. Елементами структури моделі і є зазначені підпроблеми фармації (табл. 1).

Дослідження з підпроблем фармації є в тій або іншій мірі взаємозв'язаними. Це значить, що виділені елементи моделі впливають одне на одного. Наприклад, одержання біологічно активної речовини природного походження ( $A_2$ ) припускає розробку методів її аналізу ( $C_6, C_7, C_8$ ), одержання лікарської форми ( $D_{10}, D_{11}$ ), вивчення запасів дикорослої лікарської сировини, що містить діючу речовину, або прийомів вирощування ( $B_3$ ), вивчення діагностичних ознак лікарської рослинної сировини ( $B_5$ ), визначення потреби в ній ( $K_{14}$ ) і т. д.

Схема структури моделі наведена на рисунку. На схемі не зазначено більшості зв'язків між елементами, оскільки це утруднює її подання. Взаємоплив (функції) між елементами зведені в матрицю зв'язків (табл. 2). Мірою впливу підпроблем науки одна на одну є їх активність, науковий потенціал. Цією активністю, на нашу думку, є науковий склад, кількість публікацій, патентів і впроваджень тощо.

На рисунку і в табл. 2 позначено:

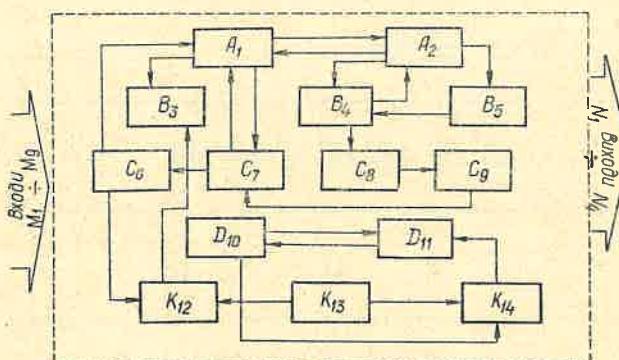
$A_1, A_2, B_3$  і т. д.— підпроблеми моделі «Фармація»,

$f_{ij}^B$  — функція впливу  $i$ -го елементу (зокрема підпроблеми B) на  $j$ -тий елемент структури,

$M_m$  — змінні вхідні діяння на модель,

$N_n$  — виходи моделі (компоненти ефективності науки).

Вхідними діяннями на модель є: поповнення молодими спеціалістами, в тому числі аспірантами ( $M_1$ ); фінансування науки ( $M_2$ ); інформація про запити охорони здоров'я ( $M_3$ ); зарубіжна фармацевтична інформація ( $M_4$ ); інформація про досягнення вітчизняної фармації ( $M_5$ ); досягнення суміжних наук — біології, медицини, хімії та ін.



Структура моделі «Фармація»

( $M_6$ ); використання методів інших наук — математики, фізики, економіки тощо ( $M_7$ ); нові інструментальні і технологічні засоби дослідження ( $M_8$ ); фактори, що не контролюються, в тому числі соціальні, природні та ін., а також недостовірна інформація ( $M_9$ ). Діяння входів на елементи структури задаються нелінійними залежностями, що в даній роботі не наводяться.

Виходи моделі (компоненти ефективності науки) з відповідних науково-пошукових проблем:

$N_1^A \dots N_1^K$  — кількість публікацій,

$N_2^A \dots N_2^K$  — кількість авторських свідоцтв,

$N_3^A \dots N_3^K$  — кількість впроваджених розробок,

$N_4^A \dots N_4^K$  — кількість захищених дисертацій.

Ефективність науки визначаємо вектором наведених змінних ( $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ ,  $N_4$ ) по всіх блоках наукових проблем (A, B, C, D, K).

## Висновки

1. Для прогнозування розвитку фармацевтичної науки побудовано її інформаційну модель, яка дає можливість досліджувати тенденції розвитку підпроблем фармації у динаміці.

2. Оригінальний кібернетичний підхід для побудови такої моделі дозволяє ув'язувати в систему-модель як точні кількісні дані, так і відомості якісного характеру, не виміряні на сьогодні.

3. Елементами структурно-функціональної моделі «Фармація» є основні наукові напрями (підпроблеми), що впливають одна на одну. Мірою такого впливу (активністю) є вклад кожної підпроблеми в розвиток науки в цілому. Цей вклад можна посередньо виміряти науковим складом, кількістю публікацій, авторських свідоцтв, захищених робіт тощо з відповідних підпроблем.

## ЛІТЕРАТУРА

- Глушков В. М., В. кн.: Материалы IV Киевского симпозиума по научеведению и научно-техническому прогнозированию, ч. II и III, К., «Наукова думка», 1972, 3—8.—2. Росс Эшби, Введение в кибернетику, М., ИЛ, 1959.—3. Шураєва Т. К., Галенко Д. М., Фармацевтичн. журн., 1978, № 2, 72—77.

Надійшла 28.09. 1977 р.

## A METROLOGIC APPROACH TO INVESTIGATION THE TENDENCIES OF DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICS

T. K. SHURAYEVA and D. N. GALENKO  
Kiev Branch of Scientific Society of Pharmacists,  
Institute of Cybernetics, Acad. Sci. UkrSSR

Communication II  
Construction of a Model of Pharmaceutics

## SUMMARY

The authors propose a cybernetic approach to prognosing tendencies of development of pharmaceutic science permitting to carry out a systemic analysis of statistical data and qualitative hypotheses.

A procedure of modelling has been worked out which enables to correct the construction and realization of the proposed model and to perform precision experiments in science.

**УДОСКОНАЛЕННЯ ВАНТАЖОПЕРЕРОБКИ І ЗБЕРІГАННЯ  
МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ НА АПТЕЧНИХ СКЛАДАХ**

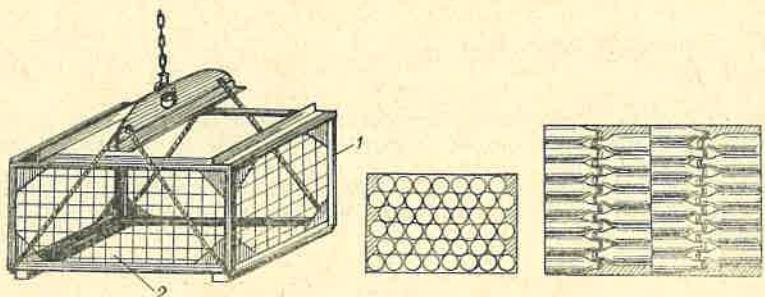
*В. В. СОЛОДУХІН, В. І. КРИКОВ  
Рязанський медичний інститут ім. акад. І. П. Павлова*

Однією з трудомістких робіт на аптечних складах є вантажопереробка мінеральної води у пляшках, що надходить у вагонах навалом. Для розвантаження мінеральної води здебільшого використовують ящики з гніздами, які в ряді випадків застосовуються і для наступного зберігання води на складах у вертикальному положенні, що призводить до змін якості води.

Для розробки більш раціональної організації вантажопереробки мінеральної води нами було детально вивчено виробничі процеси, зв'язані з розвантаженням води з вагонів, доставкою її в склади і розміщенням у складських приміщеннях. Дослідження проводили на ряді обласних аптечних складів, при цьому робили хронометричні заміри всіх виробничих процесів, експериментально перевіряли різні варіанти організації праці, визначали необхідне обладнання і засоби механізації. На основі проведеного дослідження нами розроблено, економічно обґрунтовано й апробовано більш раціональну організацію праці при вантажопереробці мінеральної води, а також запропоновано нове оснащення для транспортування і штабелювання мінеральної води в складському приміщенні. Весь процес пропонованої вантажопереробки мінеральної води представлений на схемі і складається з таких етапів:

1. Укладання вручну пляшок з мінеральною водою безпосередньо у вагоні в запропоновані нами спеціальні ящикові піддони (1), встановлені на вантажних візках (2). Одночасно заповнюються чотири ящикових піддони, встановлені на чотири візка, і роботу виконують шість укладальниць. Пропонований ящиковий піддон (рис.) для транспортування і штабелювання води в пляшках складається з каркасу, виготовленого з кутової сталі ( $20 \times 20 \times 4$  мм), стінки каркасу — з відходів металоштамповки (сталеві завтовшки 1—2 мм) або з сталевої дротяної сітки (дріт завтовшки 3—4 мм), розмір чарунки в якій не повинен перевищувати  $50 \times 50$  мм. Вага порожнього ящикового піддона становить приблизно 16—17 кг, приблизна вартість виготовлення його господарським способом — 8—10 крб. Внутрішні розміри ящикового піддона  $810 \times 576 \times 388$  мм. Місткість — 180 пляшок. За рахунок щільного горизонтального укладання пляшок коефіцієнт використання місткості ящикового піддона становить 0,9.

Проведені нами технічні випробування рекомендованих піддонів при транспортуванні пляшок з мінеральною водою на 400 км дали приблизно 0,6% бою, тоді як в дерев'яних чарункових ящиках він становив



Ящиковий піддон для транспортування і штабелювання мінеральної води:  
1 — каркас, 2 — стінки каркасу.

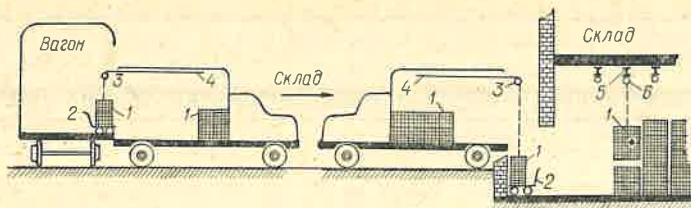


Схема процесу вантажопереробки мінеральної води:

1 — спеціальні ящикові піддононі, 2 — вантажні візки, 3 — підйомне устаткування, 4, 5 — дватаврові балки, 6 — таль.

понад 1 %. Такий досвід транспортування пляшок з різними напоями практикується в ряді зарубіжних країн. Так, у НДР при транспортуванні пляшок з напоями в ящикових напівпіддонах одержано значний економічний ефект (1).

Транспортування пляшок у картонних коробках без перегородок, що має місце в інших країнах, значно зменшило бой пляшок (2). Пляшки укладають в ящикові піддононі горизонтально в шість рядів у висоту, як показано на рис. Для зручності і переміщення у вагоні піддон перед заповненням встановлюється на візок.

Після заповнення двох ящикових піддононів пляшками з мінеральною водою на одному візку вантажник підкатує цей візок з піддононами до виходу з вагона. З допомогою вантажно-розвантажувального обладнання, вмонтованого в автофургон, вантажник проводить розстропування піддононів з пляшками і піднімає їх з візка на висоту не більше 2—3 см, залишає візок у вагоні з новопоставленими на нього пустими піддононами, переміщує заповнені піддононі по дватавровій балці в автофургон. Перемістивши піддононі в потрібне місце в автофургоні, вантажник опускає їх, провадить розстропування цих піддононів і повертається за новими заповненими піддононами. В такій послідовності вантажник розміщує в автофургоні в два яруси 12 піддононів загальною місткістю 2160 пляшок.

Розвантаження ящикових піддононів до місця зберігання на аптечному складі складається з кількох операцій: в автофургоні один вантажник провадить розстропування двох піддононів (1), піднімає їх з допомогою підйомного устаткування (3, 4) на висоту в межах 5 см від підлоги автофургона і переміщує по дватавровій балці (4), висунутій з автофургона; з допомогою механічного тала (3) він пропускає ці два піддононі на поданий другим вантажником візок; завантажений візок вкатують у приміщення складу під потрібну дватаврову балку (5), підвішену до стелі; з допомогою тала (6), підвішеного на роликах на цих балках, піддононі піднімають з візка, переміщують в потрібне місце сховища і штабеляють (див. схему).

Для більш точної установки тала у потрібній точці на дватавровій балці яскравою фарбою наносять мітки. Штабелювання рекомендованих ящикових піддононів з мінеральною водою провадять в п'ять ярусів загальною висотою штабеля 2,2 м (при висоті сховища не менше 3 м). На площині, що займає один піддон ( $0,51 \text{ м}^2$ ), встановлюють вертикально п'ять піддононів місткістю 900 пляшок, тоді як при існуючому методі складування на цій площині можна укласти тільки 480 пляшок (16 рядів по висоті на 30 пляшок, укладених в ряд). Отже, пропонований метод складування пляшок в піддонах майже на 50 % підвіщує коефіцієнт використання складської площині при зберіганні мінеральної води. Це в свою чергу дає можливість скоротити відносні витрати на спорудження складських будов та їх утримання. Таке складування забезпечує зберігання пляшок з мінеральною водою в горизонтальному положенні.

Для економічної оцінки пропонованої нами комплексної механізації

і більш раціональної організації робіт при вантажопереробці мінеральної води в пляшках було досліджено витрати робочого часу до і після впровадження відповідних рекомендацій. Розрахунки проводили на основі вантажопереробки одного вагона місткістю 38—40 тис. пляшок мінеральної води (див. табл. 1).

Таблиця 1

Середні витрати робочого часу на вантажопереробку одного вагона (38—40 тис. пляшок з мінеральною водою)

Об'єкти вантажопереробки	Робітники, зайняті на вантажопереробці одного вагона	Кількість робітників і витрачений час			
		до впровадження механізації в комплексі з раціоналізацією		після впровадження механізації в комплексі з раціоналізацією	
		чоловік	годин	чоловік	годин
Вагон на залізничній станції (розвантаження)	Вантажники Укладальници Шофери	4 6 6	16	2 6 4	9
Аптечний склад (розвантажування і штабелювання пляшок)	Вантажники Укладальніци	4 6	16	2 —	9
Кількість робітників і людино-годин		26	416 чол/год	14	126 чол/год

Як видно з даних, наведених в табл. 1, при впровадженні пропонованої організації праці значно скорочується кількість необхідних робітників і час, що витрачається на виконання робіт. Так, на розвантаженні одного вагона з мінеральною водою при існуючій організації праці в середньому зайнято на протязі 16 годин робочого часу 26 робітників. При розробленій нами організації праці на вантажопереробку одного вагона витрачається усього 9 годин робочого часу і зайнято на цих роботах тільки 14 чоловік. Замість чотирьох вантажників у вагоні працюють тільки два. Прискорення обертання автомашин дало можливість кількість зайнятих автомашин зменшити на дві. Тепер на розвантаженні машин на складі й укладанні пляшок з мінеральною водою в штабеля на один вагон витрачається в середньому праця 10 чоловік на протязі 16 годин робочого часу. При використанні ящикових піддонів і запропонованої механізації складування одного вагона здійснюють два вантажники за дев'ять годин робочого часу.

Використовуючи в розрахунках окремі рекомендації НДІ праці (3), а також наші контрольні заміри, ми прийшли до висновку, що пропонована механізація і раціональна організація робіт дає можливість скоротити чисельність робітників в 1,8 раза, а витрати в людино-годинах більш як у три рази.

Для визначення економічної ефективності було проведено розрахунки, в основу яких покладено дані, наведені в табл. 2.

Визначення поточних витрат по заробітній платі проводили, виходячи з розрахунку даних табл. 1, беручи за основу час, витрачений на вантажопереробку мінеральної води, що надійшла в одному вагоні. Отже, на переробку 1 млн. пляшок, тобто 25 вагонів у рік, час збільшиться у 25 разів. Знаючи погодинну зарплату (основну й додаткову) всіх робітників, зайнятих на вантажопереробці 1 млн. пляшок у рік, ми визначили загальну суму заробітної плати у рік. Потім було знайдено поточні витрати на вантажопереробку 1000 пляшок, які становлять відповідно 7,2 крб. і 2,24 крб. до і після впровадження рекомендованої механізації й організації праці.

Економічну ефективність від впровадження ящикових піддонів.

Таблиця 2

Поточні одноразові витрати на вантажопереробку 1000 пляшок  
з мінеральною водою при річному вантажообороті 1 млн. пляшок

Назва обладнання	До механізації в комплексі		Після механізації в комплексі	
	кількість	крб.	кількість	крб.
<i>Одноразові витрати у крб.</i>				
Транспортер	1	280	—	—
Механічні талі 0,5 т	—	—	6	168
Устаткування для підйому і штабелювання піддонів, що складаються з двотаврових балок № 14 (по 6 м)	—	—	6	240
Металеві чарункові ящики на 20 пляшок	600	3000	—	—
Візки «ТГ-400»	—	—	5	130
Ящикові піддононі на 180 пляшок	—	—	220	2200
Вантажно-розвантажувальне устаткування в автофургонах	—	—	4	438
Одноразові витрати $K_1$ і $K_2$	—	3280	—	3176
Одноразові витрати на 1000 пляшок вантажопереробки $K_1$ і $K_2$	—	3,28	—	3,17
<i>Поточні річні витрати в крб.</i>				
Річна поставка вагонів з мінеральною водою	25	—	25	—
Основна й додаткова зарплата за пророблений час на протязі року відповідно по об'єктах:				
вагони	—	4752	—	1903
склади	—	2448	—	337
Поточні витрати на вантажопереробку 25 вагонів (1 млн. пляшок) $Z_1$ і $Z_2$	—	7200	—	2240
Поточні витрати на 1000 пляшок вантажопереробки $Z_1$ і $Z_2$	—	7,20	—	2,24

підйомно-штабелюючого устаткування й організації праці можна визнати за формулою

$$E = (Z_1 + K_1 \times E_n) - (Z_2 + K_2 \times E_n) = (7,2 + 3,28 \times 0,2) - (2,24 + 3,17 \times 0,2) = 5 \text{ крб.}, \text{ де}$$

$E$  — економічний ефект на вантажопереробці 1000 пляшок у крб.,  
 $Z_1$  і  $Z_2$  — поточні витрати відповідно до і після впровадження механізації та організації праці на вантажопереробці 1000 пляшок, у крб.,  
 $K_1$  і  $K_2$  — одноразові витрати відповідно до і після впровадження механізації та організації праці, у крб.,

$E_n$  — міжгалузевий нормативний коефіцієнт, що дорівнює 0,2.

Таким чином, при вантажопереробці 1000 пляшок з мінеральною водою економічний ефект, за нашими розрахунками, становив приблизно 5 крб., а при річній вантажопереробці 1 млн. пляшок річний економічний ефект становитиме 5 тис. крб. ( $E_p = 5 \text{ крб.} \times 1000 = 5000 \text{ крб.}$ ).

Строк окупності впровадженої механізації і обладнання знайдений за формулою

$$O = \frac{K_2}{E_p} = \frac{3176}{5000} = 0,64 \text{ року, де}$$

$O$  — строк окупності в роках,

$K_2$  — одноразові витрати на механізацію, в крб.,

$E_p$  — річний економічний ефект від впровадження механізації та організації праці в крб.

Отже, за 234 дні окупляється витрати, зв'язані з впровадженням нового обладнання і засобів механізації. Значно більшого економічного ефекту можна досягти за умови безпосередньої доставки мінеральної води в основну кількість аптек міста (по районах) в межах 50% води, що надійшла у вагонах. Для цього необхідно збільшити одноразові витрати на виготовлення ящикових піддонів і впровадження підйомно-

штабельючого устаткування в цих аптеках. Питання раціональної доставки і зберігання мінеральної води в аптеках в даній статті нами не розглядаються.

## Висновки

1. Проведено аналіз існуючої організації праці при вантажопереробці мінеральної води, що надходить на аптечні склади.

2. Запропоновано механізацію в комплексі і більш раціональну організацію праці при вантажопереробці мінеральної води, впровадження якої дає можливість скоротити витрати людино-годин на ці роботи більш як у три рази.

3. Визначено економічний ефект від впровадження розроблених заходів, який становить при вантажопереробці у рік 1 млн. пляшок з мінеральною водою на одному складі приблизно 5 тис. крб.

4. Розраховано строк окупності одноразових витрат на впровадження механізації в комплексі, який становить приблизно 0,64 року для складу, що переробляє у рік 1 млн. пляшок з мінеральною водою.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Нормативы времени на внутрицеховую и межцеховую транспортировку сырья, полуфабрикатов, продукции и т. п., М., 1976, 40.—2. Тара и упаковка. Контейнеры, экспресс-информация ВИНИТИ.—3. Торговля за рубежом. Ежемесячный бюллетень Министерства торговли СССР, 1975, № 2, 46—48.

Надійшла 15.06. 1977 р.

## IMPROVEMENT OF LOAD PROCESSING AND STORAGE OF MINERAL WATER AT PHARMACY WAREHOUSES

V. V. SOLODUKHIN and V. I. KRIKOV

Riazan Medical Institute

## SUMMARY

The authors propose new organization of work using complex mechanization of processes in load processing of mineral water at pharmacy warehouses. Essential reserves have been found of reducing time and manpower expenses.

A technique has been developed and approved of determination of the economic effect from implementation of new organization of work.

## КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 615.12:54(075.8)(049.3)

Г. А. Мелентьева. «Фармацевтическая химия», М., «Медицина», 1976 р.

Підручник з фармацевтичної хімії Г. А. Мелентьєвої призначений для студентів фармацевтичних інститутів та факультетів медичних інститутів і складений відповідно до програми з фармацевтичної хімії, затвердженої Міністерством охорони здоров'я СРСР.

Друге видання підручника проф. Г. А. Мелентьєвої, значно перероблене й доповнене, є фундаментальною працею, що складається з передмової, вступу і трьох основних розділів: «Неорганічні сполуки», «Органічні сполуки» та «Делігі групи біологічно активних сполук, що застосовуються як лікарські речовини».

У переробленому «Вступі», крім чіткого визначення предмету і змісту фармацевтичної хімії, переконливо показано провідне місце цієї наукової дисципліни в комплексі інших фармацевтичних дисциплін, що формують спеціаліста з вищою фармацевтичною освітою. Поряд з цим вдало викла-

дено історію розвитку фармацевтичної хімії в дореволюційній Росії, Радянському Союзі і за рубежом, показано роль вітчизняних вчених у розробці методів синтезу й аналізу лікарських препаратів, а також висвітлено перспективні напрямки розвитку фармацевтичної хімії як наукової дисципліни.

Корисними для студентів є і такі включені у «Вступ» питання, як відомості про розвиток фармацевтичної промисловості в СРСР, джерела одержання лікарських препаратів, ступінь чутливості й точності фармакопейного аналізу, методи дослідження лікарських речовин.

Спеціальна частина підручника побудована на відповідно до програми. Включений у підручник матеріал значно оновлений, доповнений сучасними даними щодо одержання й аналізу лікарських препаратів, а також даними про нові лікарські препарати, що застосовуються у сучасній медичної практиці. При характеристиці більшості лікарських речовин, крім фармакопейних методів аналізу, наведено сучасні фізико-хімічні методи.

Достатньо повно згідно з сучасним ста-  
ном наукових даних описано автором під-  
ручника препарати неорганічних сполук

Характеристику їх наведено за періодичною системою Д. І. Менделєєва. В окремій главі розглянуто лікарські речовини, що містять радіоактивні ізотопи.

Описаннякої групи препаратів починається з загальної характеристики фізичних та хімічних властивостей сполук, що розглядаються, і загальних принципів їх аналітичного визначення. Потім наводиться відомості про окремі препарати, їх властивості та специфічні реакції, методи кількісного визначення. Такий порядок викладення від загального до часткового є методично правильним і дає можливість студентам при вивченні великого матеріалу курсу фармацевтичної хімії легко орієнтуватися у виборі методів аналізу лікарського препарату будь-якої будови.

У розділі «Неорганічні сполуки» допущено окремі неточності, зокрема, зазначено, що закис азоту зберігається в рідкому вигляді в стальніх балонах, пофарбованих у синій колір (том I, стор. 65), тоді як колір балонів сірий. На стор. 67 (том I) вказується на застосування для підшкірних ін'екцій тільки 1% розчину натрію нітрату, хоч відомо, що цей препарат слід застосовувати у вигляді 1 і 2% розчинів по 10—20 мл для внутрішньовенних ін'екцій при отруєнні ціанідами (М. Д. Машковський, «Лекарственные средства», М., 1972 р., т. 1, стор. 345; М. М. Туркевич, «Фармацевтична хімія», Київ, 1973, стор. 68—69).

Надто багато уваги, на наш погляд, приділяється такому відомому методу аналізу неорганічних препаратів, як комплекснометрія, теоретичні основи якого детально викладаються студентам фармацевтичних інститутів і факультетів на другому курсі з аналітичної хімії.

На стор. 103 (том I) йдеся про те, що в 20 і 25% розчинах магнію сульфату для ін'екцій проводиться дослідження на марганець, тоді як згідно з ДФ Х дослідження на марганець проводиться в препараті «Магнію сульфат» (ДФ Х, ст. 384), а не в розчинах препарату для ін'екцій.

В основу викладення матеріалу про лікарські препарати органічної природи покладено принцип хімічної класифікації, що поєднується з даними вітчизняної і зарубіжної літератури.

У цьому розділі оригінальним і сучасним є введення зовсім нової глави «Встановлення структури органічних речовин з застосуванням сучасних фізичних методів». До цього часу в жодному підручнику з фармацевтичної хімії як вітчизняному, так і зарубіжному це питання не висвітлювалося. Вже тепер, після перевидання підручника, видно, що викладені в ньому відомості по встановленню структури органічних лікарських речовин з застосуванням сучасних фізичних методів принесуть певну користь у засвоєнні курсу фармацевтичної хімії і розширенні світогляду в цьому питанні не тільки студентів, а й практичників працівників аптек і контролально-аналітичних лабораторій.

Новим і оригінальним є те, що автор підручника висвітлює один із сучасних ме-

тодів вишукування високоефективних лікарських препаратів і біологічно активних речовин з використанням «скринінга» (присковання через решето).

У цьому ж розділі значно перероблено й доповнено новими даними механізми реакцій, показано значення лікарських препаратів, в молекулі яких містяться складно-ефірні угрупування, введено реакцію визначення ідентифікації складних ефірів, що ґрунтуються на утворенні гідроксамових кислот, тощо. Описуючи окремі групи лікарських препаратів, проф. Г. А. Мелентьєва відзначає вклад вітчизняних вчених у вишукування сировинних джерел для одержання лікарських препаратів, у розробку методів аналізу, що сприяє патріотичному виховуванню студентів.

Однак і в другому розділі підручника є окремі неточності. Так, на стор. 309 (том I) є назва «блій стрептоцид», що не відповідає ДФ Х, де препарат має назву «стрептоцид». У розділі не наводиться схема синтезу такого препарату, як фторотан, та ін.

У розділі III «Деякі групи біологічно активних природних сполук, що застосовуються як лікарські речовини» проф. Г. А. Мелентьєва раціонально використовує змішану класифікацію, присвячуячи окремі глави речовинам, що мають сильну біологічну дію, а саме: алкалойдам, глікозидам, гормонам і гормоноподібним речовинам, антибіотикам з застосуванням хімічної класифікації сполук у кожній групі.

Значне місце в цьому розділі відведено залежності між хімічною будовою і біологічною активністю речовин.

У порівнянні з попереднім виданням в підручнику значно розширено розділ «Антибіотики».

Слід відзначити, що в третьому розділі підручника вдало відбито сучасний стан методів одержання й аналізу біологічно активних природних сполук, що застосовуються як лікарські препарати. Характеристика препаратів цієї групи супроводжується розкриттям фізико-хімічних властивостей.

Важливим є те, що в розділі по темі «Циклопентанпергідрофенантренові глікозиди» наводяться теоретичні основи конформації на прикладі вивчення агліконів глікозидів серцевої дії. Це, безумовно, підвищить знання студентів з питань залежності хімічної структури і фізіологічної дії сполук ряду стероїдів. Недоліком третього розділу, на наш погляд, є нечіткість висвітлення питання одержання гормональних препаратів стероїдної структури (кортизону ацетат, гідрокортизон та ін.). Нема чіткої відповіді і на те, як надалі вирішуватиметься питання одержання гормональних препаратів стероїдної будови.

Безумовно, висловлені в цій рецензії зауваження не є принциповими, вони в жодній мірі не знижують цінності великої праці проф. Г. А. Мелентьєвої в цілому і їх легко можна усунути.

Доцент Е. А. ТУКАЛО,  
Вітебський медичний інститут

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.281:547.551.525.211:1]074:543.422

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАДИМЕТОКСИНУ МЕТОДОМ ІНФРАЧЕРВОНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

О. К. СУХОМЛИНОВ, Н. В. БОРОВСЬКА, А. Г. ГОРБАНЮК,  
А. Ф. ПЕРЕПЕЛИЦЯ

Харківський фармацевтичний інститут

В арсеналі лікарських засобів чимале місце займають сульфаніламідні препарати. Для їх кількісного визначення Державна фармакопея СРСР Х видання (2) прийняла метод нітратометрії, який має ряд недоліків: процес діазотування відбувається в часі і тому знаходження еквівалентної точки утруднене; застосування таких індикаторів, як трофеолін 00 та його суміші з метиленовим синім, нейтральний червоний, не дає чіткої картини переходу забарвлення; треба проводити контрольний експеримент. У зв'язку з цим розроблення досконаліх методів аналізу сульфаніламідів є важливим завданням фармацевтичної хімії.

Метою цього дослідження було розробити методику кількісного визначення сульфадиметоксину в індивідуальному вигляді за допомогою ІЧ спектроскопії.

Метод ІЧ спектроскопії, відрізняючись високою чутливістю й швидкістю, з кожним роком чимраз ширше використовується в аналізі ряду лікарських препаратів (3—6), хоч для кількісних визначень він не відбивий у ДФ Х.

ІЧ спектри сульфадиметоксину в хлороформових розчинах міодержали на спектрофотометрі UR-20 (призма натрію хлориду) (див. рис. 1). Чистота препарату, використованого для побудови калібрувального графіка, відповідала вимогам ДФ Х.

Щоб побудувати калібрувальний графік  $D=f(C)$ , де  $D$  — оптична густина,  $C$  — концентрація сульфадиметоксину ( $\text{мг}/\text{л}$ ), використали три чіткі смуги вбирання 1605, 1370 та  $1170 \text{ см}^{-1}$ , що відповідають: перша смуга — деформаційним коливанням групи  $\text{NH}_2$ , друга — асиметричним валентним коливанням групи  $\text{SO}_2$ , третя — симетричним валентним коливанням цієї самої групи.

В інтервалі концентрацій 0—1  $\text{г}/\text{l}$  сульфадиметоксину зберігається прямолінійна залежність калібрувальних графіків (рис. 2). Графіки оброблено за методом найменших квадратів (1). Відносна помилка  $\pm 2\%$ .

За допомогою калібрувальних графіків можна кількісно визначати сульфадиметоксин в індивідуальному вигляді і в таблетках.

#### Методика аналізу

Для кількісного визначення сульфадиметоксину в індивідуальному вигляді зважували близько 0,005—0,01 г (точна наважка) препарату й розчиняли в 10  $\text{мл}$  хлороформу. Щоб зробити аналіз таблеток, які містили сульфадиметоксин спочатку розтирали в агатовій

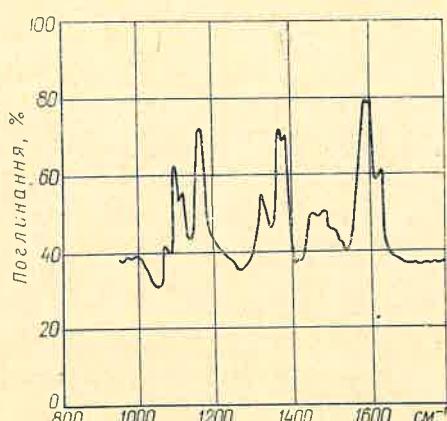


Рис. 1. ІЧ спектр сульфадиметоксину (хлороформовий розчин,  $C=1 \text{ г}/\text{l}$ )

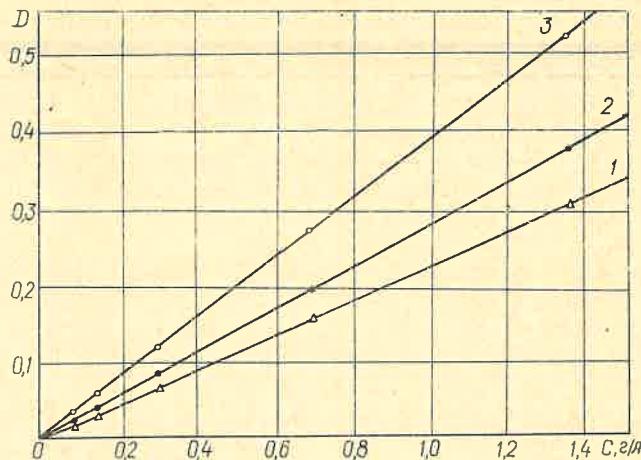


Рис. 2. Калібрувальні графіки для ІЧ спектрального визначення сульфадиметоксину:

1 — для спектральної смуги  $1370 \text{ см}^{-1}$ , 2 — для спектральної смуги  $1170 \text{ см}^{-1}$ , 3 — для спектральної смуги  $1605 \text{ см}^{-1}$ .

ступці 10 таблеток, брали зазначену вище наважку порошку, заливали 5 мл хлороформу і через 20—30 хв. після безперервного збовтування розчин відфільтровували від наповнювачів через скляний фільтр № 3 в мірну колбу на 10 мл. Фільтр і осад старанно промивали хлорофором, доводячи загальний об'єм до 10 мл.

ІЧ спектри знімали в зоні  $1000—1700 \text{ см}^{-1}$  (товщина кювети натрію хлориду 1,00 мм), виявляли процент пропускання, що відповідає максимуму інтенсивності однієї із смуг вбирання (1605, 1370 та  $1170 \text{ см}^{-1}$ ), і за калібрувальним графіком знаходили концентрацію сульфадиметоксину.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Батунер Л. М., Позин М. Е., Математические методы в химической технике, 1963.—2. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—3. Максютин Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. и др., Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм, «Здоров'я», 1976, 33—40.—4. Мынка А. Ф., Фармация, 1975, в. 2, 69—71.
- Веугтапп K., Röder E., Z. Analyt. Chem., 1967, 230, 5, 347—355.—
- Morris W. W., Wilkie J. B. et al., Analyt. Chem., 1962, v. 34, № 3, 381—384.

Надійшло 24.VI 1977 р.

УДК 615.281:615.451.2

#### ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ ФЕНОЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Д. В. РИБАЧУК, Ф. А. КОНЄВ, І. Н. КУРЧЕНКО

Харківський фармацевтичний інститут,  
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

#### ПОВІДОМЛЕННЯ II

Метод приготування стабільного розчину  
натрію пара-аміносаліцилату

Проведені досліди показали, що свіжі розчини різних серій натрію пара-аміносаліцилату, який відповідає вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання (1), відрізняються як інтенсивністю забарвлення, так і стабільністю. Це викликало необхідність продовжити дослідження в напрямі підвищення якості і стабільності препарату для ін'екцій.

## Експериментальна частина

Інтенсивність забарвлення свіжих розчинів натрію пара-аміносалілату у різних серій оцінювали на фотоелектроколориметрі ФЕК-56 М в кюветах з товщиною шару 10 мм, світлофільтр № 4, контроль — вода для ін'екцій. Встановлено, що вони мають світлопропускання від 95 до 86%. Розчини очищали рядом сорбентів, кращим з яких виявлено активоване вугілля марки А. Оптимальна його кількість 0,5%, що дає можливість одержати безбарвні розчини з світлопропусканням не менше 98%.

Було вивчено в комплексі вплив стабілізаторів натрію сульфіту з трилоном Б та умов ампулювання на стійкість розчинів при тривалому зберіганні. Розчини відповідно до прописів таблиці готували у звичайних умовах (2) і в середовищі вуглекислого газу (3), якого в запаяних ампулах повинно бути не менше 90%.

При зберіганні розчинів у звичайних умовах контролювали зміну забарвлення, величину pH, появу осаду, проводили кількісне визначення натрію пара-аміносалілату (1) (див. таблицю).

**Характеристика розчинів натрію пара-аміносалілату для ін'екцій**

Склад лікарської форми	До стерилізації			Після стерилізації			Зберігання в звичайних умовах				
	pH	світлопропускання, %	знайдено натрію пара-аміносалілату, %	pH	світлопропускання, %	знайдено натрію пара-аміносалілату, %	1 рік	pH	світлопропускання, %	знайдено натрію пара-аміносалілату, %	2 роки
Натрію пара-аміносалілату 30 г											
Натрію сульфіту 1 г	7,1	98,0	100,0	7,2	95,0	97,8	7,4	86,0	93,5	7,5	81,0
Трилону Б 0,02 г											
Води для ін'екцій до 1000 мл											
Натрію пара-аміносалілату 30 г											
Натрію сульфіту 1 г	6,1	98,0	100,0	6,4	97,0	100,0	6,9	97,0	99,7	7,1	97,0
Трилону Б 0,02 г											
Води для ін'екцій, насичено вуглекислим газом. до 1000 мл											

З даних, наведених в таблиці, видно, що в розчині 1, приготовленому у звичайних умовах, через два роки зберігання світлопропускання і вміст натрію пара-аміносалілату значно знизились і розчин виявився непридатним для ін'екцій.

Методом хроматографії, використовуючи хроматографічний папір марки М, систему розчинників н-бутанол — оцтова кислота (50:50), з насиченням камери парами аміаку, проявник УФ світло, в цьому розчині знайдено продукти розпаду натрію пара-аміносалілату, які мають Rf 0,00, 0,02, 0,74 (*m*-амінофенол).

У розчині 2, приготовленому в середовищі вуглекислого газу, світлопропускання, вміст натрію пара-аміносалілату, pH після двох років зберігання за тих же умов помітно не змінюються і продуктів розпаду не виявлено.

### Методика приготування стабільного 3% розчину натрію пара-аміносалілату

Воду для ін'екцій на протязі 15 хв. насичують вуглекислим газом (харчовий ГОСТ 8050-64) і в частині її розчиняють натрію пара-аміно-

саліцилат, у другій частині — натрію сульфіт і трилон Б. Розчини зливають у мірну колбу і доводять водою для ін'єкцій до мітки. До розчину додають активоване вугілля марки А (5 г на літр розчину), перемішують протягом 10 хв., фільтрують під вакуумом, потім через фільтр ХНДХФІ в стерильну посудину і насичують 20 хв. вуглекислим газом, швидкість подачі якого 2 л/хв.

Виміті ампули місткістю 250 мл стерилізують при 180° протягом 20 хв., вигискують з них повітря вуглекислим газом, наповнюють розчином, запають і стерилізують при 100° на протязі 45 хв. (1).

## Висновки

Одержано стабільний розчин натрію пара-аміносаліцилату для ін'єкцій, який має строк зберігання не менше двох років, і розроблено метод його приготування.

## Література

- Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968. — 2. Конев Ф. А., Бугрим Н. А., Пилиповский Н. А., Селецкий М. А., Ампулирование растворов для инъекций, М., «Медицина», 1967. — 3. Курченко И. Н., Конев Ф. А., Авторское свидетельство СССР, № 145711, Бюллетень изобретений, 1962, № 6.

Надійшло 12.07. 1977 р.

УДК 615.28.074:535

## ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕПРОМАРОНУ

П. П. ЛУЦКО, П. П. ПЕЧЕРСЬКИЙ, І. Г. ПОСТРИГАНЬ  
Запорізький медичний інститут

В медичній практиці фепромарон використовують як антикоагулюючий засіб (1). Кількісне визначення фепромарону проводять об'ємним (2) або спектрофотометричним (3) методами. Об'ємний метод є малоочутливим, а спектрофотометричний — не завжди можна використати в умовах контрольно-аналітичної лабораторії. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету розробити чутливий фотоелектроколориметричний метод кількісного визначення фепромарону, який можна було б використати для кількісного визначення цього препарату в лікарських формах.

Методика, яку ми пропонуємо для фотоелектроколориметричного визначення фепромарону, ґрунтуються на реакції взаємодії кумаринів з діазотованою сульфаніловою кислотою в лужному середовищі. В колбу на 50 мл вносять 1 мл розчину фепромарону в 0,1 н. розчині ідкого натру (від 0,2 до 2,0 мг препарату в пробі), 3 мл свіжоприготовленого розчину діазотованої сульфанілової кислоти і 6 мл 0,2 н. розчину ідкого натру. Рідину перемішують і нагрівають протягом 5 хв. із зворотним холодильником на водяному огрівнику. Після охолодження розчину до кімнатної температури визначають його оптичну густину за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56М (світлофільтр № 2, кювета 10 мм). Як розчин порівняння використовують суміш 3 мл розчину діазотованої сульфанілової кислоти і 7,0 мл 0,2 н. розчину ідкого натру.

Світловбирання забарвлених розчинів підлягає законові Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 0,2 до 2,0 мг препарату в пробі. Чутливість методу — 0,2 мг препарату в 10 мл кінцевого об'єму.

Для визначення фепромарону в препараті наважку фепромарону (блізько 0,1 г) розчиняли в 0,1 н. розчині ідкого натру і доводили

**Результати визначення фепромарону в препараті і таблетках**

Взято фепромарону, мг	Визначено фепромарону в препараті		Взято фепромарону, мг	Визначено фепромарону в таблетках	
	мг	%		мг	%
1,0	1,00	100,00	1,5	1,46	96,75
1,0	0,99	97,18	1,5	1,50	100,00
1,0	0,99	97,18	1,5	1,50	100,00
1,0	1,00	100,00	1,5	1,46	96,75
1,0	0,99	97,18	1,5	1,50	100,00
$\bar{X} = 98,31$	$\sigma = 1,545$	$I_p = 1,915$	$\bar{X} = 98,70$	$\sigma = 1,78$	$I_p = 2,19$
$\sigma_{\bar{X}} = 0,69$	$A = \pm 1,95\%$		$\sigma_{\bar{X}} = 0,79$	$A = \pm 2,21\%$	

0,1 н. розчином йодного натру до 100 мл. Для визначення брали 1 мл розчину.

З метою визначення фепромарону в таблетках наважку розтертих таблеток брали з таким розрахунком, щоб в 1 мл розчину йодного натру було розчинено 1,5 мг фепромарону. Розчин розтертих таблеток фепромарону фільтрували через скляний фільтр № 3. Перші порції фільтрату відкидали. З наступних брали 1 мл розчину і проводили кількісне визначення.

Кількість фепромарону в пробах визначали за калібрувальним графіком. Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин фепромарону, в 1 мл якого розчинено 1 мг препарату. В колбі на 50 мл вносили по 0,1, 0,4, 0,8, 1,0, 1,5, 2,0 мл стандартного розчину фепромарону, 3 мл діазотованої сульфанилової кислоти і доводили до 10 мл 0,2 н. розчином йодного натру, а далі поступали, як описано вище. Результати визначень фепромарону в препараті і таблетках наведено в таблиці.

Дані, наведені в таблиці, свідчать про те, що відносна помилка при визначенні фепромарону в препараті становить  $\pm 1,95\%$ , при визначенні фепромарону в таблетках —  $\pm 2,21\%$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., «Медицина», 1969, 2, 52.
2. МРТУ 42 № 3911-70, таблетки фепромарона.
3. Соломонова С. Г., Туркевич М. М., Курінна Н. В., Фармацевтичн. журн., 1972, № 5, 48.

Надійшло 5.07. 1977 р.

## ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

УДК 615.356:577.164.2].014

### Технологія деяких ліків з аскорбіновою кислотою

Rp. Настою кореня валеріани 6,0 200,0

Натрію броміду 4,0

Барбітал-натрію 2,0

Кислоти аскорбінової 1,5

Кодейну 0,12

По столовій ложці 3 рази на день.

Мікстура за цим прописом несумісна, оскільки під впливом аскорбінової кислоти барбітал-натрій розкладається з утворенням важкорозчинного у воді барбіталу (вероналу) (1 : 170), який буде в осаді. Щоб запобігти цьому процесу та забезпечити точне дозування барбітал-натрію, перед тим, як його розчинити, потрібно нейтралізувати аскорбінову кислоту натрієм гідрокарбонатом: на 1 г аскорбінової кислоти 0,48 г натрієм гідрокарбонату. Останній додають поступово до зникнення вуглекислого газу, який утворюється при цьому.

Виготовлена за такою технологією мікстура не змінюється на протязі 4—5 днів.

Rp. Розчину глюкози 40% 300,0

Натрію броміду

Барбітал-натрію по 6,0

Кислоти аскорбінової 3,0

По столовій ложці 3 рази на день.

У результаті взаємодії барбітал-натрію з аскорбіновою кислотою в осад випаде близько 5 г барбіталу. Для усунення несумісності потрібно, виходячи з вищезазначеного розрахунку, поступово нейтралізувати аскорбінову кислоту 1,44 г натрієм гідрокарбонату. Після цього розчиняють барбітал-натрій. Мікстура вже на другий день животі, причому згодом пожвотіння стає інтенсивнішим, що можна пояснити окисленням аскорбінової кислоти в лужному середовищі.

Щоб уникнути цієї несумісності, до виготовленої мікстури слід додати як стабілізатор-антіоксидант 0,05 г натрієм сульфіту.

Мікстура, виготовлена за цією технологією, зберігає прозорість та безбарвність на протязі п'яти діб при денному світлі та кімнатній температурі.

Rp. Розчину кальцію хлориду 5% 200,0

Натрію броміду 4,0

Натрію тіосульфату 5,0

Кислоти аскорбінової 1,5

По столовій ложці 3 рази на день.

При взаємодії натрію тіосульфату з аскорбіновою кислотою він розкладається з утворенням сіричного газу і сірки, яка випадає в осад. Тому мікстуру необхідно нейтралізувати перед тим, як додати натрію тіосульфат, з допомогою натрієм гідрокарбонату, як це зазначено вище.

Слід мати на увазі, що надлишок натрію гідрокарбонату може реагувати з кальцієм хлоридом з утворенням муті або осаду кальцію карбонату. Для стабілізації мікстури потрібно додати 0,05 г натрієм сульфіту.

Мікстура стійка не менше п'яти діб.

Rp. Кальцію хлориду 6,0

Натрію броміду

Натрію тіосульфату по 4,0

Димедролу 0,3

Кислоти аскорбінової 1,0

Води дистильованої 180,0

По столовій ложці 3 рази на день.

Як було зазначено вище, мікстура несумісна, бо натрію тіосульфат розкладається аскорбіновою кислотою. Однак запобігти цій несумісності за допомогою нейтралізації аскорбінової кислоти натрієм гідрокарбонатом не можна, оскільки в лужному середовищі димедрол-сіль розкладається з виділенням в осад димедрол-основи, розчинність якого у воді 1 : 1250. Тому, за згодою з лікарем, мікстуру слід готовувати без аскорбінової кислоти і димедролу, а з останніх двох препаратів треба виготовити 10 порошків по 0,03 г димедролу і 0,1 г аскорбінової кислоти в кожному.

Спочатку приймають ложку мікстури, а через 15—20 хв. один порошок.

Rp. Магнію сульфату 5,0

Натрію броміду 4,0

Кофеїну-бензоату натрію 1,0

Кислоти аскорбінової 1,2

Глюкози 15,0

Води дистильованої 180,0

По столовій ложці 3 рази на день.

У результаті взаємодії аскорбінової кислоти з натрієм бензоатом випадає в осад близько 0,4 г бензойної кислоти. Для усунення цієї несумісності кофеїн-бензоат натрію потрібно замінити на еквівалентну кількість кофеїну (0,38 г) або до додавання кофеїну-бензоату натрію нейтралізувати поступово аскорбінову кислоту натрієм гідрокарбонатом (0,58 г).

Мікстура, виготовлена за вищезазначену технологією, стійка на протязі 5—6 днів при зберіганні в темному і прохолодному місці.

Rp. Кислоти аскорбінової 4,0

Розчину глюкози 40% 200,0

Натрію броміду 4,0

Натрію нітриту 0,15

Настоїки валеріани 5,0

По столовій ложці 3 рази на день.

В кислому середовищі (аскорбінова кислота) натрію нітрат розкладається з виділенням окислів азоту, які окислюють аскорбінову кислоту, внаслідок чого мікстура жовтіє. Аскорбінова кислота при цьому інактивується.

Щоб запобігти несумісності, аскорбінову кислоту до розчинення натрію нітрату слід нейтралізувати за допомогою натрієм гідрокарбонату (1,92 г). Як антиоксидант використовують 0,05 г натрієм сульфіту.

Настойку валеріані додають до профільтрованого розчину.

Rp. Розчину натрію саліцилату 5,0 150,0  
Кофеїну-бензоату натрію 1,0  
Кислоти аскорбінової 2,0  
По столовій ложці 3 рази на день.

Під впливом аскорбінової кислоти розкладається натрію саліцилат (частково) і випадає в осад близько 1,5 г саліцилової кислоти. Крім того, мікстура швидко жовте внаслідок окислення натрію саліцилату й аскорбінату натрію киснем повітря.

Для усунення зазначених процесів потрібно готувати роздільно два розчини:

а) до 50 мл 10% розчину натрію саліцилату додають 10 мл 10% розчину кофеїну-бензоату натрію і дистильовану воду до 100 мл;

б) 2 г аскорбінової кислоти розчиняють у 50 мл дистильованої води і поступово, при збовтуванні, нейтралізують розчин 0,96 г натрію гідрокарбонату. Цей розчин злегка підігрівають до виділення вуглеводного газу і додають 0,05 г натрію сульфіту як антиоксидант. Обидва розчини змішують. Мікстура зберігає прозорість та безбарвність на протязі 5—6 діб.

Rp. Розчину сульфацил-натрію 30% 10,0  
Кислоти аскорбінової 0,2  
Очні краплі.

Щоб запобігти розкладу сульфацил-натрію під впливом аскорбінової кислоти та випадінню в осад сульфату, розчинність якого у воді 1:200, а також попередити пожовтіння розчину внаслідок окислення цих препаратів киснем повітря, потрібно приготувати два окремих розчини, які потім змішують, а саме:

а) 3 г сульфацил-натрію розчиняють у 5—6 мл води для ін'екції при слабому підігріванні, після чого додають 0,05 г сульфіту натрію як антиоксидант;

б) в 1—2 мл води для ін'екції розчиняють 0,2 г аскорбінової кислоти і поступово для її нейтралізації додають 0,1 г натрію гідрокарбонату. Обидва розчини фільтрують в асептичних умовах у склянку для відпуску. Лійку промивають 2—3 рази невеликими порціями води і доводять об'єм розчину до 10 мл.

Одержані за цією технологією очні краплі прозорі, безбарвні і стійкі протягом тривалого часу.

Rp. Розчину натрію броміду 6,0 200,0  
Натрію нітрату 0,6  
Кислоти аскорбінової 4,0  
По столовій ложці 3 рази на день.

Щоб уникнути розкладу натрію нітрату аскорбіновою кислотою (див. вище), потрібно готувати два розчини:

а) до 30 мл 20% розчину натрію броміду додають 0,6 г натрію нітрату і 100 мл дистильованої води;

б) аскорбінову кислоту розчиняють у 20 мл води і поступово, невеликими порціями додають 1,92 г натрію гідрокарбонату. Розчин злегка підігрівають для ви-

ділення вуглеводного газу. По охолодженні цього розчину до його додають як антиоксидант 0,1 г натрію сульфіту. Обидва розчини змішують і доводять об'єм до 200 мл.

Одержана мікстура безбарвна, прозора, без запаху і не змінює свого зовнішнього вигляду на протязі 5—6 днів.

Rp. Розчину глукози 5% 200,0

Новокаїну 0,1

Тіаміну броміду

Кислоти аскорбінової по 0,05

Для внутрішньовенного введення.

Після стерилізації розчин жовтіє внаслідок взаємодії тіаміну броміду з аскорбіновою кислотою — сильним відновником. Поряд з цим у присутності глукози можливе зниження анестезуючих властивостей новокаїну за рахунок приєднання глукози до вільної аміногрупи новокаїну та утворення N-глікозиду. Щоб забезпечити добре якісність ін'єкційного розчину за вищевказаним прописом, доцільно до виготовленого за Державною фармацевтичною СРСР Х виданням 5% розчину глукози, перед самим впорскуванням хворому, додати через прокол пробки по 1 мл 5% розчину тіаміну броміду і 5% розчину аскорбінової кислоти та 10 мл 1% розчину новокаїну.

Rp. Платифіліну гідротартрату 0,025

Натрію нітрату 0,25

Кислоти аскорбінової 2,5

Води дистильованої 180,0

По столовій ложці 3 рази на день.

Мікстуру за цим прописом слід готувати так: платифіліну гідротартрат і аскорбінову кислоту розчиняють у воді і поступово, при змішуванні, додають 1,2 г натрію гідрокарбонату для нейтралізації аскорбінової кислоти та зв'язаної з платифіліном гідротартратної кислоти. Рідину злегка підігрівають для відокремлення вуглеводного газу. Після охолодження розчину в ньому розчиняють натрію нітрат.

Платифілін-основа, що виділяється під час нейтралізації, не осаджується завдяки добрий розчинності у воді (1:40) і незначній кількості платифіліну гідротартрату.

Rp. Кислоти аскорбінової 1,2

Вітаміну Р 0,75

Натрію гідрокарбонату 3,0

Води дистильованої 180,0

По столовій ложці 3 рази на день.

Вітамін Р і аскорбінову кислоту розчиняють у воді, після чого поступово додають натрію гідрокарбонат, 0,05 г натрію сульфіту і доводять об'єм мікстури водою до 180 мл. Мікстура не змінює свого зовнішнього вигляду протягом п'яти днів.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,02

Новокаїну 0,1

Риб'ячого жиру 10,0

Для зовнішнього вживання.

Оскільки обидва препарати не розчиняються в риб'ячому жирі, цю суміш готову-

чоть у вигляді емульсії, а саме: новокайн аскорбінову кислоту розчиняють у ступці у 5—6 краплях дистильованої води, додають 0,2—0,3 г безводного ланоліну і ретельно розтирають, після чого додають 9,5 г риб'ячого жиру, знову добре перемішують до одержання однорідної емульсії.

На склянку з емульсією наклеють етикетку з написом: «Зберігати в темному та прохолодному місці. Перед вживанням збивувати».

Rp. Кислоти аскорбінової 0,1

Амідопірун

Еуфіліну по 0,15

Кофеїну-бензоату натрію 0,05

По 1 порошку 3 рази на день.

Вже через кілька годин виготовлені порошки забарвлюються в блідо-кремовий колір. При цьому відбувається окислення аскорбінової кислоти під впливом лужно-реагуючих препаратів суміші, особливо еуфіліну.

Несумісності інгредієнтів цієї суміші можна уникнути, якщо, за згодою з лікарем, замінити еуфілін на еквівалентну кількість теофіліну (0,12 г), а кофеїн-бензоат натрію на кофеїн (0,02 г).

Порошки за новим прописом стійкі протягом 10 днів за умови їх зберігання в темному місці.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,2

Еуфіліну 0,1

По 1 порошку 3 рази на день.

Між інгредієнтами наведеної суміші мають місце такі процеси:

а) взаємна нейтналізація (еуфілін лужної реакції) з утворенням етилендіамінової солі аскорбінової кислоти;

б) окислення аскорбінової кислоти в лужному середовищі. Продукти її окислення бурого кольору. У зв'язку з цим порошки майже відразу після їх виготовлення жовтіють, а пізніше буріють.

Для усунення несумісності цих порошків потрібно замінити еуфілін на еквівалентну кількість теофіліну (0,08 г).

Порошки, виготовлені за зміненим прописом, стійкі протягом тривалого часу за умови їх зберігання в темному місці.

Rp. Прозерину 0,015

Папаверину гідрохлориду 0,02

Кислоти аскорбінової 0,1

По 1 порошку 3 рази на день.

Виготовлені за цим прописом порошки поступово мокріють внаслідок взаємодії прозерину з аскорбіновою кислотою та утворення суміші, більш гігроскопічної ніж ці розтерті препарати кожний зокрема. При відносній вологості повітря 40—45% порошки не змінюють своїх властивостей протягом п'яти днів.

Отже, відпускаючи такі порошки, слід попередити, що їх слід зберігати в сухому місці.

Rp. Платифіліну гідротартрату 0,0025

Натрію нітрату 0,025

Кислоти аскорбінової 0,25

Виготовити 10 таких порошків.

Натрію нітрат взаємодіє з аскорбіновою кислотою з виділенням окислів азоту і води. Тому порошки мокріють і жовтіють.

Щоб уникнути несумісності цих інгредієнтів, потрібно, за згодою з лікарем, виготовити та відпустити мікстуру, склад і технологія виготовлення якої аналогічні наведений вище мікстурі з платифіліну гідротартратом.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,2

Еуфіліну 0,15

Рутину

Дібазолу по 0,02

Фенобарбіталу 0,025

Виготовити 10 таких порошків.

Відразу після виготовлення порошки мокріють і перетворюються спочатку в грудкоподібну, а потім в мокру масу темно-гірчичного кольору.

Для усунення несумісності, за згодою з лікарем, слід замінити еуфілін на еквівалентну кількість теофіліну (0,12 г).

Порошки, виготовлені з теофіліном, не змінюють своїх властивостей протягом 10 днів, якщо їх зберігати навіть при відносній вологості повітря 75—80%.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,1

Рибофлавіну 0,02

Натрію гідрокарбонату 0,2

Етилморфіну гідрохлориду 0,01

Виготовити 10 таких порошків.

Внаслідок взаємодії аскорбінової кислоти з натрію гідрокарбонатом виділяється вода і порошки мокріють.

Усунути несумісність можна, якщо відкримити натрію гідрокарбонат і відпустити його у вигляді 10 порошків по 0,2 г в кожному.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,2

Темісалу 0,5

Приготувати 10 таких порошків.

При відносній вологості повітря 40—45% порошки не змінюють своїх властивостей на протязі 3—4 днів, а при відносній вологості 70—75% вони мокріють, перетворюються в грудки і забарвлюються в блідо-кремовий колір.

Відпускаючи порошки, слід попередити, щоб їх зберігали в сухому місці.

За згодою з лікарем темісал можна замінити на еквівалентну кількість теоброміну (0,25 г). Такі порошки стійкі і при відносній вологості повітря 75—80% протягом 10 днів.

Порошки з аскорбіновою кислотою слід зберігати в темному місці.

Rp. Кислоти аскорбінової 0,1

Вітаміну Р 0,075

Цукру 0,3

Приготувати 10 таких порошків.

Порошки за цим прописом не змінюють свого вигляду на протязі п'яти днів при відносній вологості повітря 40—45%. При більш високій вологості вони перетворюються в грудки і значно темнішають. Відпускаючи ці порошки, потрібно попередити, що їх слід зберігати в сухому місці.

Професор Г. А. ВАЙСМАН

## РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ

УДК 547.85.856.298

**Синтез и свойства  $\alpha$ -гетерил- $\alpha$ -аминогетерилкарбоновых кислот и их производных.** Мазур И. А. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 23—26.

На основе 2-амино-, 4-аминопirimидинов, хиназолонов-4 и 4-хлорхиназолинов осуществлен синтез пиримидил(хиназолил)-уксусной, N-(4-хиназолил)- $\alpha$ -аминокарбоновых кислот и их эфиров. Получена серия их амидов, гидразидов и гидразонов.

Библиогр. 11.

УДК 547.789

**Производные 1,4-(тиазолидиндион-2',4'-ил-3')**бутана. Салама Х. М., Владимира Е. В. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 26—29.

К-тиазолидиндион-2,4 реагирует с 1,4-дibромбутаном в ДМФА и образует бициклическое производное тиазолидина, в молекуле которого гетероциклы связаны триметиленовым мостиком. Полученный 1,4-ди(тиазолидиндион-2',4'-ил-3')-бутан входит в реакцию конденсации с оксосоединениями с образованием 5'-моно- и 5',5"-дизамещенных производных, которые могут быть разделены на основании лучшей растворимости первых соединений в органических растворителях.

Табл. 1, библиогр. 3.

УДК 547.963.1:582.757.2

**Получение и исследование свойств индивидуальных компонентов лектинов экстракта семян клещевины. Панасюк Е. Н., Луцик А. Д.** «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 29—33.

Предложена схема фракционирования и получено три индивидуальных лектина экстракта семян клещевины обыкновенной (*Ricinus communis L.*). Проведено их сравнительное исследование с помощью различных вариантов электрофореза в поликарбамидном геле и установлено значительное сходство в строении молекул этих белков. Полученные результаты сравниваются с данными литературы. Все три препарата обладают выраженным цитотоксическим и противоопухолевым действием, гемаглютинирующей активностью, проявляют выраженное средство к галактозосодержащим элементам клеточных мембранных.

Табл. 1, библиогр. 21.

УДК 547.78.66:28

**Изучение реакции цианэтилирования арильных производных 2-тиоимидазола.** Багрий А. К., Василенко Т. Е. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 33—36.

Изучена реакция цианэтилирования арильных производных 2-тиоимидазола.

Установлено, что в зависимости от природы и положения арильных заместителей могут быть получены как S-, так и N-цианэтильные производные имидазолов.

Библиогр. 12.

УДК 615.217.32.074:543.544

**Количественное определение платифилли на гидратартарата в лекарственных смесях методом хроматографии на бумаге.** Каган Ф. Е., Митченко Ф. А., Кириченко Л. А., Когет Т. А. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 36—39.

Использован метод бумажной хроматографии для отделения платифиллина гидратартарата от ряда лекарственных препаратов, с которыми его обычно приписывают — папаверина гидрохлорида, дигазола, теобромина, фенобарбитала, бромкамфорной глюкозы.

Количественное определение платифилли на гидратартарата в семи лекарственных смесях проводится после хроматографического разделения компонентов непосредственно на хроматограмме по площади пятен.

Табл. 1, библиогр. 8.

УДК 615.31:547.814.5.074.535.24

**Спектрофотометрическое определение флавонOIDов с применением 2-аминоэтилового эфира дифенилборной кислоты.** Мишель Илья Эль-Коммос, «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 39—43.

Описан спектрофотометрический метод количественного определения флавонолов и их гликозидов (рамнетин, кверцимеритрин и гиперозид), флавонов (лютеолина) и халконовых гликозидов (изосалипурпизид). Метод основан на реакции комплексообразования флавонида с 2-аминоэтаповыми эфирами дифенилборной кислоты в присутствии ацетатного буферного раствора.

Приведены экспериментальные данные по определению максимумов поглощения в видимой области спектра и представлены кривые спектров поглощения комплексов исследуемых флавонOIDов. Найдено, что удельный показатель поглощения ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ) комплексного соединения рамнетина составляет 499,6, гиперозида — 342,6, кверцимеритрина — 409,4, лютеолина — 795,2 и изосалипурпизида — 574,7. Для количественного определения представлены калибровочные кривые для исследованных флавоноидных соединений.

Метод является чувствительным, простым и специфичным для количественного определения флавонолов и флавонов, содержащих гидроксильные группы в 3' и 4'-положениях и халконов со свободной или гликозидированной гидроксильной группой в 6'-положении. Относительная ошибка метода не превышает  $\pm 2,33\%$ .

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 9.

УДК 615.216.84.074:546.15

**Количественное полумикро- и микропр<sup>o</sup>деление пилокарпина гидрохлорида через образование полийодидных комплексов.**

**Супрун П. П.** «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 43—47.

0,1 н. раствор йода при 1,5—2,2-кратном избытке в водной (I) или 1,5—2,5-кратном избытке в уксусно-acetатной буферной (рН 5,8—6,8) (II) средах количественно осаждает пилокарпин в виде комплексного пентайодида, а при 3,6—4-кратном избытке в водном растворе натрия хлорида при ≈5 н. концентрации (III) — в виде комплексного эннайодида. Время взаимодействия — от 20 минут (III) либо от 1 часа (I, II) до 20 часов. Чувствительность реакции в условиях I — 0,02 мг/мл, в условиях II, III — 0,015 мг/мл. На этой основе предложены полуумиро-(I, II) и микрометодики (III) йодометрического определения пилокарпина гидрохлорида. Грамм-эквивалент препарата

M

в первом случае равен  $\frac{7}{7}$  и во втором слу-

M  
чае  $\frac{M}{8}$ .

Выделены ранее не описанные полийодиды состава  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot H_1 \cdot I_4$  (I, II) и  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot H_1 \cdot I_8$  (III).

Рис. 3, табл. 2, библиогр. 6.

УДК 615.281.074:535.65

**Определение тиоацетазона в биологическом материале.** Свинчук В. С., Крамаренко В. Ф., Орлинский М. М. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 48—50.

Предложен фотоэлектроколориметрический метод определения тиоацетазона в биоматериале, основанный на реакции взаимодействия препарата с осмиевой кислотой.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 32.

УДК 615.392:582.949.2].015.4:616.36-002-092-036.1

**Влияние препарата из чистца вздутого на протекание экспериментального гепатита у крыс.** Савченко В. Н., Хворостинка В. Н. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 50—53.

Установлено, что у животных, которых лечили препаратом из чистца вздутого, отмечалось более мягкое течение экспериментального гепатита, о чем свидетельствовала нормализация различных функций печени, морфологические показатели ее срезов.

Данные, полученные авторами, дают возможность рекомендовать препарат из чистца вздутого для лечения заболеваний гепатобилиарной системы у человека.

Табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.224.012

**Изучение процессов комплексообразования К-страфантина-β с ионами кальция и влияние этих процессов на кардиотонический эффект сердечных гликозидов.** Горчакова Н. А., Бударин Л. И., Сучкова Р. В., Чекман И. С. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 53—56.

Показано комплексообразование К-страфантина-β с ионами кальция и определены константы устойчивости комплексов этого гликозида с ионами кальция при помощи юн-селективного электрода, которые оказались равными  $657 \pm 121$ .

Предполагается, что первичная фармако-

логическая реакция К-страфантина-β реализуется путем комплексообразования препарата с ионами кальция и увеличения концентрации свободного кальция.

Рис. 3, табл. 1, библиогр. 11.

УДК 615.273:582.962.074:543.544

**Химический состав и гипохолестеринемическое действие некоторых препаратов из листьев подорожника большого.** И. Полифенольные соединения. Максютина Н. П., Никитина Н. И., Липкан Г. Н., Горин А. Г., Войтенко И. Н. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 56—61.

Методом двумерной хроматографии на бумаге в системах n-бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5) и 2% раствор уксусной кислоты в водных извлечениях листьев подорожника большого обнаружено 22—24 соединения полифенольной природы: в препарате ПН-1 — 15, в препарате ПН-2 — 16.

Качественный состав полифенольных соединений в водных извлечениях изменяется в зависимости от времени экстракции листьев подорожника горячей водой. Нагревание в течение двух часов приводит к разрушению 9 природных полифенолов и появление 11 продуктов вторичных превращений. В препаратах ПН-1 и ПН-2 содержится по 10 природных полифенолов и 5—6 (соответственно) вторичных продуктов деструкции.

Определение биологической активности препарата ПН-2 по методу Аничкова показало, что гипохолестеринемическая активность препарата ПН-1 в 2 раза, а ПН-2 в несколько раз ниже активности листьев подорожника.

Рис. 4, табл. 2, библиогр. 31.

УДК 615.451.13

**Коэффициенты увеличения объема для растворов и суспензий некоторых лекарственных веществ.** Бондаренко А. И., Осипович А. П. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 62—64.

Экспериментально установлены коэффициенты увеличения объема для ряда лекарственных веществ: сухих экстрактов-концентратов, веществ, растворимых в спирте, и веществ, нерастворимых ни в воде, ни в спирте. Предлагается расчетный способ определения количества растворителя при изготовлении микстур-настоев, спиртовых растворов, а также спиртовых и водных микстур-суспензий.

Табл. 3, библиогр. 4.

УДК 615.454.2:615.212

**Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм. 2. Получение и биофармацевтическое исследование прессованных суппозиториев с бутадионом.** Слободянюк Н. Н., Головкин В. А., Грошовский Т. А. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 64—69.

Приведены результаты исследования по выбору оптимального состава суппозиторной массы и технологии формирования суппозиториев с бутадионом с помощью планирования эксперимента. Методом латинского квадрата дана качественная характеристика

вспомогательных веществ, использованных при технологии прессованных суппозиториев с бутадионом. Используя ротатабельное планирование эксперимента, авторы разработали оптимальный состав и условия получения прессованных суппозиториев с бутадионом.

Проведена сравнительная биофармацевтическая оценка прессованных и литых суппозиториев, а также таблеток с бутадионом. Показано, что кинетика его всасывания зависит от вида лекарственной формы, технологии ее изготовления и путей введения.

Табл. 4, библиогр. 9.

УДК 615.012.1.002.5

Применение системы Си в технологии лекарств. Борзунов Е. Е., «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 69—73.

Кратко представлен опыт кафедры технологии лекарств Киевского института усовершенствования врачей по применению в расчетах наиболее часто используемых единиц других систем, различных внесистемных единиц и образованных из них производных, кратных, дольных единиц единицами системы Си.

Табл. 2, библиогр. 3.

УДК 615.12.001.18

Наукометрический подход к изучению тенденций развития фармации. Шуралева Т. К., Галенко Д. Н. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 73—79.

Предложен кибернетический подход к исследованию с целью прогнозирования тенденций развития фармацевтической науки.

позволяющий всесторонне учитывать достоверные данные и качественные гипотезы. Описан метод построения структурно-функциональной модели «Фармация», элементами которой являются основные научные направления в области фармации. Процедура моделирования дает возможность эффективно корректировать построение и реализацию модели и целенаправленно организовывать специальные экспериментальные исследования в науке.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 3.

УДК 615.327.004.3:614.27

Совершенствование грузопереработки и хранения минеральной воды на аптечных складах. Солодухин В. В., Криков В. И. «Фармацевтический журнал», 1978, № 4, стр. 80—84.

Проведен детальный анализ существующей организации труда при грузопереработке минеральной воды, поступающей на аптечные склады. Разработана более рациональная организация труда и предложена комплексная механизация грузопереработки минеральной воды, позволившая сократить затраты человека-часов на эти работы более чем в 3 раза.

Определен экономический эффект от внедрения разработанных мероприятий, составивший при грузопереработке в год 1 млн. бутылок с минеральной водой на одном складе примерно 5 тыс. руб.

Рассчитан срок окупаемости единовременных затрат на внедрение механизации, который составляет для склада, перерабатывающего 1 млн. бутылок в год, примерно 0,6—0,7 года.

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 3.

## «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

(на украинском языке)

© Фармацевтический журнал, 1978.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР, год издания 33-й, июль—август, № 4, Киев, 1978 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. печ. л. 8,4, учетно-изд. л. 9,6, тираж 14313. Цена 40 коп. Редактор відділу Т. К. Семенюк.

Коректор В. П. Чміль

Здано до набору 22.VI 1978 р. Підписано до друку 7.VIII 1978 р. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,6. Тираж 14313. БФ 09804. Зам. К-83. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: 252032 Київ-32, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80. Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

Фармацевтичний журнал, 1978, № 4, 1—96.

74522