

ISSN 0367 - 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

I
1979

АБРАМОВА О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЄССЮ. В. (Запоріжжя),
ГЕОРГІЄВСЬКИЙ В. П. (Харків),
ДЗЮБА Н. П. (Харків),
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк),
КОВАЛЬЧУК Т. В. (Київ),
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів),
КУДЕЛИЧ В. О. (Полтава),
ЛІТВІНЕНКО В. І. (Харків),
МОСКОВЕЦЬ Н. С. (Ворошиловград),
ПЕТЮНІН П. О. (Харків),
РОДІОНОВ П. В. (Київ).



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я
УРСР

СІЧЕНЬ—ЛЮТИЙ
ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1979

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 1

ЗМІСТ

Постанову про народну охорону здоров'я — у житті

3

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

Туркевич М. М. Роль фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я

8

Кудрін О. М. Про дальший розвиток фармації і підготовку фармацевтів (провізорів) у сучасних умовах

10

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Каленюк Т. Г., Грошовий Т. А. Оптимізація фармацевтичних досліджень методами планування експерименту

14

Максютіна Н. П. Наукові дослідження в галузі синтетичних і природних лікарських препаратів

20

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Мінка А. Ф., Туркевич М. М. Інфрачервоні спектри вибрання лікарських препаратів, що відносяться до групи карбонових кислот та їх похідних

27

Петлична Л. І. Кислотний гідроліз тіофосфамідних модифікацій берберину

31

Олейовська М. С., Бєсядецька О. І., Крилова Е. Л., Лозюк Л. В. Синтез похідних 6-бром-1,2-нафтохіону

34

Мужановський Е. В., Бейкін С. Г., Седов А. І. УФ спектри вибрання і кількісне визначення галоперидолу

37

Перцев І. М., Пімінов О. Х., Аврущенко Н. М., Башура Г. С., Гончаров О. І., Дедух Н. Г., Десенко В. Ф., Задорожний Б. А., Ковалченко Н. Д., Оліфіренко В. П., Пеньков М. О., Пчеліна О. І., Сало Д. П., Тімашева І. М., Халеєва Л. Д., Холуп'як І. Ю. Мазі. XII. Поліміксинова мазь на водорозчинній основі

39

CONTENTS

Implementing the Decision on Public Health Care into Life

On the Problem of Further Increase of the Role of Pharmacy Workers in the Public Health System

Turkevich M. M. On the Role of Pharmacists in Solving the Main Tasks of Public Health

Kudrin O. M. On Further Development of Pharmaceutics and Education of Pharmacists in Modern Conditions

SURVEYS

Kaleniuk T. G. and Groshovyi T. A. Optimization of Pharmaceutical Investigations by Methods of Experiment Design

Maksutina N. P. Scientific Investigations in the Domain of Synthetic and Natural Drugs

ORIGINAL PAPERS

Mynka A. F. and Turkevich M. M. Infrared Absorption Spectra of Drugs Belonging to the Group of Carbonic Acids and Their Derivatives

Petlichna L. I. Acid Hydrolysis of Thiophosphamide Berberin Modifications

Oleyovska M. S., Besiadetska O. I., Krylova E. L. and Loziuk L. V. Synthesis of 6-brom-1,2-naphthoquinon Derivatives

Muzhanovsky E. B., Beikin S. G. and Sedov A. I. UV-Absorption Spectra and Quantitative Determination of Galoperidol

Pertsev I. M., Piminov O. H., Avrushchenko N. M., Bashura G. S., Goncharov O. I., Dedukh N. G., Desenko V. F., Zadorgozhny B. A., Kovalchenko N. D., Olifirenko V. P., Penkov M. A., Pchelina O. I., Salo D. P., Timashova I. D., Khaleyeva L. D. and Kholupiak I. Yu. Ointments. XII. Polymyxin Ointment on Watersoluble Base

- Кондратєва Т. С., Кузьміна Л. І., Борисова Г. А. Застосування цетилпіridинію хлориду для консервування очних крапель клофеліну
- Рудюк В. Ф., Кабачний П. І., Чорнобай В. Т. Залежність активності лікарського препарату «Ораза» від частоти сировини і технології одержання
- Антонюк В. О., Луцік М. Д., Балушак І. М. Зміни аміноциклотичного складу соку каланхое пірчастого і каланхое дегремона в процесі фотосинтезу і консервування рослин
- Самура Б. А., Логвін П. А., Ліненко В. І. Виготовлення та фармакологічне дослідження олеогелів з дипрофіліном
- Бережна Л. О., Пшуков Ю. Г., Куйянцева О. М. Про виробництво витяжки трави горицвіту екстрагуванням з подрібненням сировини у водному середовищі
- Комісаренко В. П., Нечаєва К. Б., Трубников В. І., Гасанов С. Г., Шевченко О. В., Коновалова Л. В. Вивчення хімічного складу та біологічної активності препарату «Спленин»
- Сіренко Г. Т., Ладигіна К. Я. Морфолого-анатомічне вивчення плодів з зонтиками смовді гірської (*Peucedanum oreoselinum* (L.) Moench)
- Ходаков М. Б., Корецька Ж. А., Загоровська Л. Т., Захарченко Г. М. Деякі аспекти профілактики лікарської залежності
- Гореньков В. П., Урванцев І. Ф., Ельяшевич О. Г. Про взаємозв'язок витрат обігу з обсягом товарообороту, продуктивністю праці, фондом заробітної плати в аптеках
- 46
- 48
- 51
- 55
- 59
- 62
- 66
- 72
- Kondratyeva T. S., Kuzmina L. I., and Borisova G. A. Use of Cetylpyridinium Chloride for Preservation of Clophelin Eye Drops
- Rudiuk V. F., Kabachny P. I., and Chornobai V. T. Dependence of the Activity of Drug "Orase" on Raw Material Samples and Technology of Production
- Antonuk V. O., Lutsik M. D., and Balushchak I. M. Changes of the Aminoacid Content of Kalanchoe pinnata and digremontiana in the Course of Photosynthesis and Preservation of Plants
- Samura B. A., Logvin P. A., and Zinenko V. I. Preparation and Pharmacological Examination of Oleogels with Diprophyllin
- Berezhna L. O., Pshukov Yu. G., and Kuyantseva A. M. Extraction of Adonis Herb Using Fragmentation of Raw Material in Water Medium
- Komisarenko V. P., Nechayeva K. B., Trubnikov V. I., Gasanova S. G., Shevchenko O. V., and Konovalova L. V. A Study of the Chemical Composition and Biological Activity of the Drug "Splenin"
- Sirenko G. T., and Ladygina K. Ya. Morphologo-Anatomical Study of Fruit with Umbels of *Peucedanum creoselinum* (L.) Moench.
- Khodakov M. B., Koretska J. A., Zagorovska L. T., and Zakharichenko G. M. Some Aspects of Prophylaxis of Drug Addiction
- Gorenkov V. P., Urvantsev II. F., and Elyashevich O. G. On the Relationship of Turnover Expenses with Commodity Circulation Volume, Labour Productivity, Fund of Wages, in Pharmacies

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

BOOK REVIEWS

«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

(на українском языке)

© Фармацевтичний журнал, 1979.

Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР. год издания 34-й, январь—февраль, № 1, Киев, 1979 год.

Адрес редакции: Киев, ул. Коминтерна, 16. Телефон 25-42-80. Издательство «Здоров'я», Киев, ул. Кирова, 7. Типография издательства «Київська правда», Київ, ул. Ленина, 19. Печ. л. 5, усл. печ. л. 7, учетно-изд. л. 8,3, тираж 14164. Цена 40 коп. Редактор видавця Т. К. Семенюк.

Коректор В. П. Чміль.

Здано до набору 22.XII 1978 г. Підписано до друку 6.II 1979 р. Формат 70×108^{1/16}. Фізичний друк. арк. 5. Умовних друк. арк. 7. Обліково-видавничих арк. 8,3. Тираж 14164. БФ 10585. Зам. К-177.

Адреса редакції: 252032 Київ-32, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.
Друкарня видавництва «Київська правда», Київ, вул. Леніна, 19.

Нещодавно у Талліні відбулася нарада керівників головних аптечних управлінь міністерств охорони здоров'я союзних республік разом з начальниками всесоюзних промислових об'єднань і управлінь Міністерства медичної промисловості СРСР. Вона підсвітила підсумки роботи, що провадиться по виконанню постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я», сконцентрувала увагу на нерозв'язаних проблемах, накреслила програму дальших дій.

У роботі наради також взяли участь інструктор Відділу науки та навчальних закладів ЦК КПРС Н. В. Аліменко, завідуюча Відділом науки і навчальних закладів ЦК Компартії Естонії Е. Р. Гречкіна, заступник Голови Ради Міністрів Естонської РСР А. К. Грен, Міністр охорони здоров'я Естонії В. І. Рядсен, заступники міністрів — охорони здоров'я СРСР П. І. Герасимов, медичної промисловості СРСР Н. М. Шмаков, секретар ЦК профспілки медичних працівників СРСР С. М. Кулагін та інші відповідальні працівники.

Нижче ми публікуємо огляд матеріалів наради.

ПОСТАНОВУ ПРО НАРОДНУ ОХОРОНУ ЗДОРОВ'Я — У ЖИТТЯ

Понад рік минуло з моменту прийняття постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я», в якій було визначено конкретні завдання по розвитку виробництва аптечної служби країни, по підвищенню якості і культури роботи аптек. На нараді керівників головних аптечних управлінь міністерств охорони здоров'я союзних республік і начальників всесоюзних промислових об'єднань і управлінь Міністерства медичної промисловості СРСР, що відбулася в Талліні, було розглянуто хід виконання вищезазначеної постанови з питань медикаментозного забезпечення населення нашої країни.

Учасників наради привітала завідуюча Відділом науки і навчальних закладів ЦК Компартії Естонії Е. Р. Гречкіна.

Відкрив нараду заступник Міністра охорони здоров'я СРСР П. І. Герасимов. Він відзначив, що лікарську допомогу населенню в нашій країні надають більш як 25,5 тисячі госпрозрахункових аптек, 522 аптечних магазини, 90 фармацевтичних фабрик і підприємств, 265 аптечних складів та баз. Контроль за якістю ліків здійснюють понад 280 контролально-аналітичних лабораторій, близько 30 тисяч аналітичних кабінетів та столів.

У постанові ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню народної охорони здоров'я», — сказав П. І. Герасимов, — визначено завдання по збільшенню виробництва ефективних лікарських засобів для лікування серцево-судинних, нервово-психічних захворювань, препаратів, що застосовуються в дитячій практиці, півсинтетичних антибіотиків та інших. У наступній п'ятирічці передбачається повне задоволення потреби охорони здоров'я в перев'язочних засобах.

Проте зростає не тільки виробництво, але й потреба в медикаментах. По ряду найважливіших позицій вона задовольняється не повністю: не вистачає валідолу, папаверину, еуфіліну, раунатину, жовчогінних, ендокринних та ферментних препаратів, антибіотиків широкого спектра дії.

У своїй доповіді заступник Міністра медичної промисловості СРСР Н. М. Шмаков відзначив, що темпи росту медичної промисловості у десятій п'ятирічці значно вище планових. Лише в 1978 році

освоєно випуск 30 нових ефективних лікарських засобів для лікування нервово-психічних розладів, дитячі лікарські форми, кровотамувальні препарати.

За роки десятої п'ятирічки передбачено побудувати, розширити або реконструювати 26 підприємств, 5 науково-дослідних інститутів, 4 заводи по виробництву перев'язочних засобів. Це дасть можливість виробляти деякі хіміко-фармацевтичні препарати в кількостях, більших, ніж передбачені контрольні цифри. Обсяг поставок за цей час зросте більш як на 30%.

По всіх напрямах йде удосконалення якості продукції. За 1978 р. було переглянуто більш як 400 технічних умов. У них введено більш високі показники якості. До двох і більше років продовжено строки придатності 90 назив лікарських препаратів. Успішно здійснюється програма метрологічного забезпечення продукції медичної промисловості.

Н. М. Шмаков відмітив недоліки, що мають місце в роботі підприємств медичної промисловості СРСР. Це перш за все невиконання рядом підприємств поставок, наявність відстаючих підприємств, неритмічність роботи підприємств, технологічні неполадки, систематичні недопоставки необхідних видів сировини і матеріалів тощо.

Міністерство вживає заходів щодо дальнього зміцнення планової дисципліни, підвищення рівня організації виробництва, ліквідації дозвущеного відставання окремих підприємств, а також прискорення темпів будівництва об'єктів галузі і забезпечення своєчасного введення їх в експлуатацію.

Начальник всесоюзного промислового об'єднання «Союзантбиотики» Л. Н. Телегін присвятів свою доповідь питанням виробництва і споживання антибіотиків та лікарських форм на їх основі у нас в країні. Він відзначив, що за двадцять останніх років виробництво антибіотиків та їх лікарських форм збільшилось у сім разів. Накреслено плани організаційних заходів по виконанню постанови, передбачено збільшити випуск ряду антибіотиків за рахунок розширення діючих і створення нових потужностей.

У своїй доповіді начальник Управління збути медичної продукції Міністерства медичної промисловості СРСР І. О. Дмитрієв зупинився на важливому питанні якісної перебудови роботи, зв'язаної з задоволенням заявок охорони здоров'я на лікарські засоби. Про це свідчить суворий оперативний облік реалізації договорів і зобов'язань. Цей контроль здійснюється за допомогою АСУмедпром. Кожні десять днів Управління збути та інші служби Міністерства медичної промисловості СРСР одержують інформацію про наявні відставання.

Передбачено ввести декадну оперативну інформацію про надходження дефіцитної продукції. Уніфіковану номенклатуру лікарських і перев'язочних засобів погоджено з Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я СРСР. З її врахуванням встановлено фонди на 1979 рік. Це забезпечить тісний взаємозв'язок між АСУмедпром і АСУміністерства охорони здоров'я і більш суворий контроль за поставками.

Доповідач відзначив, що заявики Міністерства охорони здоров'я СРСР, на основі яких складаються замовлення Міністерства медичної промисловості СРСР, нерідко змінюються. Це негативно відбувається на складанні планів виробництва, матеріально-технічного забезпечення, зводить нанівець зусилля колективів по випуску тієї або іншої продукції. Іноді аптечні управління порушують встановлені строки розподілення фондів. На зазначені, а також на ряд інших недоліків слід звернути особливу увагу і якнайшвидше подолати їх.

Розвітку аптечної служби країни присвятив свій виступ начальник

Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР М. О. Клюєв. Поряд з іншими питаннями доповідач приділив велику увагу питанням спорудження аптечних складів.

У 1979 р. передбачено ввести понад 70 тис. кв. м. складських приміщень. Однак в ряді випадків будівництво аптечних складів не набрало ще потрібних темпів. Прискорити будівництво допомагає створення типових проектів для аптечних складів з різним товарооборотом. Так, нещодавно закінчено розробку робочих креслень типового проекту аптечного складу з річним товарооборотом до 10 млн. крб. Є технічна документація для складів з річним товарооборотом в 20 млн. крб. У 1978—1981 роках буде закінчено робочі креслення типових проектів центральних районних аптек, а також аптек, що входять до складу торгового центру житлової зони, сільських аптек тощо.

У 1978 р. Державний комітет Ради Міністрів СРСР по справах будівництва затвердив нові форми проектування госпрозрахункових аптек і аптек лікувально-профілактичних закладів. У них передбачено збільшення виробничих приміщень, а також площ для зберігання лікарських засобів.

Рік у рік поліпшується забезпечення аптечних установ спеціалізованим комплексним, а фармацевтичних фабрик — технологічним обладнанням. У 1978 р. розроблено норми оснащення аптечних установ автотранспортом. Важливо, щоб в усіх випадках він використовувався лише за цільовим призначенням.

Одним з важливих завдань аптечної служби є поліпшення культури і якості лікарського забезпечення населення. Саме на це спрямовано соціалістичне змагання, рух за комуністичне ставлення до праці, конкурси на звання «Кращий за професією», ідейне і моральне виховання аптечних працівників. У цих питаннях слід рівнятися на кращі аптечні колективи країни. Переходні Червоні прапори Міністерства охорони здоров'я СРСР і ЦК профспілки медичних працівників СРСР у 1978 р. завоювали аптечні управління Алтайського крайвиконкуму, Київського міськвиконкуму, Мінського, Свердловського, Брестського та Алма-атинського облвиконкомів. За підсумками огляду ефективності виробництва Почесних грамот удостоєні хіміко-фармацевтична фабрика «Санітас», фабрики Владивостока, Ростова-на-Дону, Куйбишева, Тернополя, Алма-Ати.

М. О. Клюєв вказав на недоліки, що мають місце в розподіленні і використанні ресурсів лікарських засобів і перш за все дефіцитних препаратів. Так, нерідкі випадки, коли хворим відмовляють у відпуску лікарських препаратів, потреба на які цілком задовольняється. Міністерства охорони здоров'я союзних республік та їх головні аптечні управління все ще не приділяють належної уваги обґрутованому визначенню поточної та перспективної потреби в лікарських засобах. А це призводить до неточного складання річних заявок на медикаменти.

Поряд із збільшенням ресурсів лікарських засобів велике значення для поліпшення лікарської допомоги населенню має підвищення культури і якості обслуговування населення, підвищення професійної відповідальності аптечних працівників.

Проведені перевірки аптечних установ і лікувально-профілактичних закладів ряду республік, країв та областей показали, що в деяких місцях контроль за призначенням і правильним використанням лікарських засобів у ряді випадків ведеться формально. Не створено відповідних комісій, немає належної вимогливості в цьому питанні у головних лікарів і завідуючих відділеннями. В результаті трапляються випадки використання гостродефіцитних препаратів без призначення лікаря, без зазначення в журналі обліку номера історії хвороби або прізвища хворого, для якого вписано ліки. Нерідко їх видають на кіль-

ка прийомів уперед. Хворі, що перебувають на лікуванні в стаціонарах, користуються препаратами, принесеними родичами або придбаними в аптеках без призначення лікаря. Відсутня однаковість в обліку витрати гостродефіцитних і дорогих препаратів.

Нешодавно виданим наказом Міністра охорони здоров'я СРСР передбачено створення в усіх аптеках громадських комісій з фармацевтів, лікарів і представників населення, які систематично розглядають питання поліпшення роботи аптеки, правильного відпуску ліків, особливо дефіцитних. З першого січня 1979 р. в усіх лікувальних за кладах і аптечних установах введено кількісний облік на значну кількість лікарських засобів вітчизняного та імпортного виробництва.

Начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я БРСР С. Г. Шамruk у своїй доповіді зупинився на питаннях удосконалення складання заявок на медикаменти.

Резерви аптечної служби Білорусії криються, перш за все, в раціональному розподіленні і використанні лікарських засобів, у поліпшенні якості заявок на предмети медичного асортименту.

Одним з найвідповідальніших моментів у роботі аптечної служби є складання заявок. З допомогою ЕОМ ми одержуємо інформацію про витрату і залишки медикаментів не тільки на складах, але і в усій аптечній мережі. Розроблено спеціальну форму карток для обласних аптечних управлінь, у картку заносяться заявка, фонд, витрати, залишок за п'ять років.

Для Головного аптечного управління нагромаджуються такі дані: заявка по роках за три роки, витрати по кожній назві за той же час, залишок на початок поточного року, фонд поточного року по кварталах, недовантаження і відвантаження за межі області, строк придатності і норми відвантаження. Поки всі ці дані заносяться в картки вручну, але при складанні заявок вони значно полегшують роботу.

Заявки, що надходять з областей, старанно аналізуються в Головному аптечному управлінні. До цієї роботи залучають головних спеціалістів Міністерства охорони здоров'я БРСР і провідних спеціалістів.

Під час розгляду заявок провадиться перерозподіл запасів всередині республіки. У разі коли перерозподілити препарат, що є в надлишку, не можна, то та або інша область є його постачальником на майбутній рік. Усе це допомагає вдосконалити якість заявок на медикаменти, що подаються медичній промисловості.

Майже 40% лікарських засобів становлять препарати з рослинної сировини. Най актуальнішим завданням сьогодення є раціональне використання багатої природної флори. Питання використання резервів дикорослої лікарської сировини висвітлив у своїй доповіді начальник «Союзлекраспрома» А. М. Задорожний. Про організацію заготівлі лікарської рослинної сировини аптеками розповів заступник начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР Т. Г. Шакіров. Він відзначив, що за останні десять років аптечні управління збільшили збирання лікарських трав майже у 2,5 раза. Однак і це не розв'язало проблем повного забезпечення населення лікарськими рослинами.

У комплексі заходів по поліпшенню контролю за вживанням ліків особливе місце належить наказу Міністра охорони здоров'я СРСР від 27.12.1976 р. «Про порядок виписування рецептів для амбулаторних хворих і відпуску по них ліків». Тут чітко регламентовано взаємовідношення лікарів і фармацевтів. Про впровадження в дію цього наказу аптеками Російської федерації доповів заступник начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я РРФСР А. Д. Апазов.

Постійне розширення асортименту лікарських засобів висунуло на перший план інформаційну службу. Цьому питанню було присвячено доповідь начальника Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР В. А. Ткачука.

Доповідач відзначив, що інформаційна служба на Україні являє структуру систему, яка забезпечує цілеспрямовану інформацію медичних працівників і населення.

Особливу увагу у своїй доповіді В. А. Ткачук приділив новій прогресивній формі роботи з лікарями, яку провадять працівники кабінетів фармацевтичної інформації у поліклінічних відділеннях. Нині в УРСР діє 130 таких мікроцентрів інформації, а перший кабінет було організовано десять років тому аптекою № 27 при поліклінічному відділенні лікарні № 22 м. Києва.

У довідкову службу для населення входять 140 бюро. З впровадженням безвідмовного методу лікарського забезпечення населення їх діяльність дещо змінилася. Наприклад, змінено організацію роботи довідкового бюро аптеки № 36 Севастополя, яке працює тепер під назвою АІСТ (автоматична інформаційна служба по телефону). Воно оснащено автоматичною установкою на чотири канали за типом міжнародної, а також міським телефоном і розміщено на Головпоштamtі. Все це дає можливість забезпечити швидкий зв'язок населення з бюро, а бюро — з аптеками.

На будь-якій ділянці роботи успіх справи забезпечують люди і перш за все висококваліфіковані спеціалісти. Темпи підготовки спеціалістів з вищою освітою відстають від потреби аптечної мережі. Недостача провізорів становить 31,6 тис. чоловік. Постановою про народну охорону здоров'я передбачено здійснення програми розширення підготовки спеціалістів і удосконалення лікарів, провізорів, середніх медичних та фармацевтичних працівників. Буде створено фармацевтичні факультети в медичних інститутах Киргизії, Туркменії та ін. Про те, як здійснюється програма підготовки провізорів, повідомили начальники головних аптечних управлінь Казахської РСР К. У. Ушбаєв, Туркменської РСР Е. С. Сахатов, Молдавської РСР І. П. Мохоря та ін.

Про комплексне планування заходів по охороні й оздоровленню умов праці аптечних працівників розповів секретар ЦК профспілки медичних працівників СРСР С. М. Кулагін.

Головним вченим секретарем Всесоюзного наукового товариства фармацевтів СРСР Р. С. Скульковою було повідомлено про заходи ВНТФ на 1979 р. по виконанню завдань, поставлених постановою про народну охорону здоров'я.

У заключному слові начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР М. О. Клюєв зупинився на питаннях зберігання товарно-матеріальних цінностей в аптечній мережі, на виконанні наказу Міністра охорони здоров'я СРСР «Про порядок виписування рецептів для амбулаторних хворих і відпуску по них ліків», наказу Міністра охорони здоров'я СРСР «Про дальнє удосконалення управління установами й органами охорони здоров'я і впровадження в їх роботу більш ефективних методів організації праці персоналу»; на питаннях інформації, на перспективах постачання перев'язочними і дезінфекційними засобами; на роботі по заготівлі лікарської рослинної сировини, на контактах Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР з заводами тощо.

На нараді керівників головних аптечних управлінь і постачальниць медичної продукції було накреслено конкретні заходи по усуненню недоліків, що мають місце у постачанні і збути медикаментів, вигріблено програму дальших дій, спрямовану на поліпшення лікарського обслуговування населення.

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

У 1977—1978 рр. редакція «Фармацевтичного журналу» проводила обговорення питання про дальнє підвищення ролі фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я. В обговоренні взяли участь науковці з різних фармацевтичних вузів, керівники аптечною справою країни і союзних республік, працівники аптечних установ.

Учасники дискусії висебічно обговорили актуальні проблеми, які стоять перед радянськими фармацевтами у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я, дальнішого поліпшення підготовки фармацевтів з вищою освітою і висунули ряд цінних пропозицій.

По матеріалах обговорення в цьому номері журналу ми публікуємо підсумкові статті проф. М. М. Туркевича і проф. О. М. Кудріна.

УДК 615.15:037

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТІВ У РОЗВ'ЯЗАННІ ОСНОВНИХ ЗАВДАНЬ ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

М. М. ТУРКЕВИЧ
Львівський медичний інститут

У 1974 р. у «Фармацевтичному журналі» було опубліковано мою статтю про завдання, які можуть бути виконані фармацевтами у розв'язуванні основних проблем охорони здоров'я. Ця стаття викликала значний інтерес у працівників аптек і у вчених, про що свідчить ряд статей, листів та відгуків, які редакція помістила на сторінках журналу. Одночасно було порушено ряд питань про фармацевтичну освіту в СРСР та фармацевтичну номенклатуру, що значно пожавило дискусію про стан радянської фармакії.

У своїй критичній статті проф. Т. І. Тольцман («Фармацевтичний журнал», № 3, 1977 р.) детально зупинилася на ролі фармацевта як організатора фармацевтичної справи, тому що зазначене питання недостатньо висвітлено в моїй статті. Це зауваження цілком правильне, бо основна частина випускників фармацевтичних інститутів або факультетів направляються на роботу в аптечну мережу. Одночасно проф. Т. І. Тольцман порушила питання спеціалізації фармацевтів для випуску спеціалістів більш вузьких напрямів: технологів, фармакогностів, організаторів і т. д.

Найширший відгук викликала моя пропозиція щодо підготовки клінічних фармацевтів та фармацевтів-інформаторів, яку підтримали проф. О. М. Кудрін (журнал № 5, 1977), провізор Д. С. Волох (№ 3, 1977), доц. Е. Л. Таракайвічус (№ 4, 1977), проф. Г. І. Кудимов (№ 4, 1977), провізор П. І. Заєрко (№ 3, 1978), доц. Ю. В. Бартоломеєв (№ 3, 1977), провізор А. Є. Волосюк (№ 4, 1977), доц. О. І. Палін (№ 4, 1977) та інші автори. Найбільш яскраво питання підготовки клінічних фармацевтів висвітлили проф. П. О. Петюнін та проф. О. К. Сухомлинов (№ 4, 1977). Вони підкреслили, що фармацевти-фахівці потрібні не тільки для роботи в аптеках, але й для інших закладів охорони здоров'я.

Проте, незважаючи на схвалення наміченої спеціалізації у галузі організації, технології та фарманалізу як широкими колами фармацевтів СРСР, так і Всесоюзною нарадою у П'ятигорську, спеціалізацію не здійснено, а на V курсі навчання впроваджено дещо розширену програму з окремих дисциплін, неправильно названу «спеціалізацією широкого профілю». Крім того, обмежено прогресивний та повністю

віправданий захист дипломних робіт (замість традиційних випускних заменів): захищати дипломні роботи можуть лише випускники, які залишаються у вузах науковими працівниками. Отже, дипломні роботи практично ліквідовано. Слід сподіватися, що це положення буде в найближчі роки віправлено.

Що ж до підготовки фармацевтів-інформаторів, то проф. В. Г. Бєліков (№ 1, 1978) правильно відмітив, що в межах існуючої програми підготовки і спеціалізації студентам необхідно дати при викладенні фармацевтичної хімії загальні відомості про найновіші ефективні препарати, способи їх дослідження і застосування. Розширення програма з фармакології на V курсі навчання не може заповнити цієї прогалини, бо мета навчання фармакології зовсім інша.

Важливим питанням, яке вимагає впорядкування, є фармацевтична номенклатура. Так, за Великою Медичною Енциклопедією фармація є комплексом наук. А в цей же час «організацію фармацевтичної справи» названо в останній час «організацією фармації», хоч, як відомо, такий термін є невіправданим, штучним. Очевидно, цю назву створено на основі неправильного перекладу з англійської або французької мови, де слова *pharmacy*, *pharmacie* означають аптеку.

Спеціалізацію з фармацевтичної хімії названо неправильно спеціалізацією з фарманалізу. В той же час до важливих завдань фармацевтичної хімії належить і фармацевтична інформація про нові ліки, а також їх синтез. Правильно висвітлили це проф. П. О. Петюнін і О. К. Сухомлинов (№ 4, 1977), які написали: «Якщо з фармацевтичної хімії вилучити синтез, то вона, образно кажучи, перестає бути наукою. Під час викладання фармацевтичної хімії синтез залишається як метод побудови біологічно активних сполук, як основа для обрання методу їх аналізу».

Гостро назріло питання про заміну застарілої назви «провізор» для фармацевтів з вищою освітою. У своїй статті (№ 5, 1977) проф. О. В. Владізмірська дала глибокий науковий розгляд цієї назви, яка означає «постачальник» і вказує, що праця радянського фармацевта з вищою освітою зводиться не тільки до постачання ліків, але охоплює значно ширшу діяльність, необхідну для дальнього розвитку охорони здоров'я в СРСР.

Цікаві пропозиції відносно заміни назви «провізор» на іншу дали проф. М. П. Єлінов та доц. Е. Л. Тарасявічус (№ 4, 1977). Про необхідність заміни цієї назви висловився також доц. О. Й. Палін та інші автори.

Неправильних фармацевтических термінів багато і всі вони мають бути замінені. Наприклад, не можна лікарські засоби називати товаром і говорити про план товарообороту в аптекі, бо аптека є медичною установовою системою охорони здоров'я, як це правильно відмічає провізор В. А. Романько (№ 1, 1976).

Усі ці питання можна було б легко вирішити, якщо був би створений центр фармацевтических наук при АМН СРСР, без якого, на думку проф. Т. І. Тольцман (№ 3, 1977), фармація 1990—2000 років не зможе успішно розвиватися. Зрозуміло, що одного місяця з біофармації в АМН СРСР (чл.-кор. А. І. Тенцова) недостатньо, якщо взяти до уваги, що тільки для однієї з лікарських дисциплін, а саме фармакології, виділено багато таких місць, а цілий ряд важливих фармацевтических наук їх не має.

Широка дискусія з питань ролі фармацевтів у розв'язанні основних завдань охорони здоров'я є, безумовно, дуже важливою для дальнього успішного розвитку радянської фармації.

**ПРО ДАЛЬШІЙ РОЗВИТОК ФАРМАЦІЇ І ПІДГОТОВКУ ФАРМАЦЕВТІВ
(ПРОВІЗОРІВ) У СУЧASНИХ УМОВАХ**

О. М. КУДРІН

1 Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

Розвиток будь-якої науки і відповідної практичної спеціальності, а також удосконалення програм навчальних закладів, що формують спеціалістів галузі, є неминучим процесом. Стратегія розвитку будь-якої спеціальності завжди включає велику кількість цільових завдань, що об'єктивно виникають як результат зміни змісту практики даної спеціальності, а також внаслідок зростаючих потреб суміжних спеціальностей і все зростаючої уваги всього суспільства з його різноманітними запитами до даної спеціальності.

Фармація є складовою частиною медицини і займає в ній значне місце, оскільки жодна лікувальна медична спеціальність не може обходитися без медикаментів і знань про їх вміле використання.

У період розвинутого соціалістичного суспільства в нашій країні відбулися великі прогресивні зміни в усіх сферах матеріального і духовного життя людини. Повсюдно: серед інтелігенції, робітничого класу і трудівників сільського господарства зростає інтерес до медицини та фармації. Цьому сприяє і мода на лікарські засоби, яка збільшилась у результаті реклами їх як для лікарів, так і для населення.

Але лікарі і тим більше населення не передбачали наступних серйозних труднощів, зв'язаних з використанням лікарських засобів.

Ще в далекий від нас час було відомо, що негативний вплив лікарського засобу на людину, який проявляється в різних формах і з різною силою, спостерігається не тільки при перебільшенні прийнятої дози, але може виникнути від малих доз. Таке явище негативного впливу звичайних і навіть малих доз лікарських засобів на людей лікарі раннього письмового періоду розвитку медицини і фармації називали терміном «ідіосинкразія».

У наступні тривалі періоди розвитку суспільства, медицини та фармації і до 50-их років ХХ ст. явища ідіосинкразії не викликали тривоги в лікарів, фармацевтів і населення, оскільки вони спостерігалися приблизно в 3% осіб, що вживали лікарські засоби.

У 50-их роках ХХ ст. різні негативні явища, зв'язані з вживанням лікарських засобів, стали зростати, прийняли різноманітніші форми зовнішнього виявлення і стали більш важкими для людей аж до смертельних кінцівок і стійкого ураження внутрішніх органів. Збільшення негативних явищ при вживанні ліків у 50-их роках відбулося спочатку в економічно розвинутих капіталістичних країнах Європи і США, а згодом поширилося в усіх країнах світу.

На протязі попередніх 20—25 років кількість випадків і форм негативного впливу лікарських засобів на людей різного віку в країнах світу зростала. До середини 70-их років ХХ ст. у країнах Європи і США вона досягла приблизно 35—40%. При цьому в половині випадків виниклі хворобливі зміни настільки серйозні, що вимагають госпіталізації і наступного лікування, а іноді навіть настає смерть або стійка інвалідізація. Така небажана ситуація при введенні в організм лікарських засобів, що тепер відома лікарям, фармацевтам і, більш того, широким верствам населення з різним ступенем культури і відповідно до цього з різною думкою про причини поширення негативних явищ, вперше виникла в історії розвитку фармації та медицини і породила дискусії та нові форми організаційних рішень у фармації та медицині, яких раніше не існувало. В 60—70-х роках ХХ ст. у нашій країні на різних симпозіумах лікарів, конференціях і з'їздах фармацевтів почали обговорювати проблему негативного впливу ліків.

→ Організував на своїх сторінках дискусію про шляхи розвитку ап-
тичної служби і напрями у підготовці провізорів через систему вищої
фармацевтичної освіти в сучасних умовах з врахуванням перспектив
розвитку нашої країни і «Фармацевтичний журнал».

Основне цільове завдання дискусії випливало з рішень ХХV з'їз-
ду КПРС, спрямованих на підвищення якості і ефективності в науково-
вій і виробничій діяльності, і полягало у виявленні основних шляхів
та організаційних форм у практичній діяльності провізорів та їх під-
готовці, необхідних для підвищення ефективності медикаментозного
лікування і максимального зниження негативного впливу лікарських
засобів на організм людини. Зазначені народногосподарські проблеми
мають тісний науковий зв'язок. Їх успішне розв'язання включає про-
блему фармакокінетики (руху лікарських речовин в організмі), мета-
болізму (zmіни речовин), фармакодинаміки (механізму дії), суміснос-
ті організму з лікарськими речовинами, чутливості і реактивності ор-
ганізму на лікарську речовину.

В основі різних видів негативного впливу лікарських засобів
(НВЛЗ) на організм є кілька розрядів явищ. Найчастіше НВЛЗ вик-
ликає підвищення кількості лікарських речовин у крові. Такий стан
виникає від багатьох причин, зокрема, від швидкого надходження лі-
карських речовин у кров з введених лікарських форм: абсолютноого пе-
ревищення стандартної дози — так званого «відносного передозуван-
ня», коли при введенні звичайної стандартної дози людям з захворю-
ванням головних органів виділення (нирок) і метаболізму (печінки) в
крові створюється висока концентрація лікарської речовини.

Наслідком підвищеного вмісту лікарської речовини в крові є два
види НВЛЗ, перший — фармакодинамічна дія на інші, здорові органи
(побічна дія), другий — токсична дія на всі органи. Усунення цих ви-
дів дії можливо при визначені концентрації лікарської речовини у
водній та неводній частинах крові. Кількість речовини у водній частині
крові є потенціально активною, оскільки речовина з неї переходить
у клітини і тканини і здійснює там свою дію. Кількість речовини в не-
водній частині крові, знаходячись у зв'язаному стані з білками та ін-
шими її частинами, являє депо і зумовлює тривалість дії препарату.

Визначення кількості речовини в крові, сечі, слизі та інших ріди-
нах організму дастє можливість встановити адекватну дозу лікарської
речовини для даної особи, введення якої забезпечить найкращий ліку-
вальний ефект і захистить людину від негативного впливу лікарських
засобів. З допомогою фармакокінетичних досліджень речовини (всмок-
тування в кров, розподілення в крові, органах виділення) можна буде
створити сучасні наукові принципи індивідуального дозування лікарсь-
ких препаратів і саму науку про раціональне дозування. З усією оче-
видністю звідси випливає необхідність підготовки спеціаліста, що ово-
лодів методами фармакокінетичних досліджень і визначенням метабо-
літів лікарських речовин у людей в крові та інших рідинах. Спеціаліст
обізнаний з методами визначення речовин у рослинних і тваринних
тканинах та рідинах, необхідний для судовохімічних лабораторій, у
різних підрозділеннях санітарно-гігієнічної служби, харчовій промисловості
і в лабораторіях системи сільського господарства. Спеціаліст
такого профілю повинен вміти виділяти індивідуальні речовини з рос-
линної і тваринної сировини, готової продукції харчової промисловості,
а також з крові, рідин і виділень людини і тварин. Крім цього, такий
спеціаліст повинен вміти визначати кількість екстрагованих речовин.
Одночасно з цим йому слід засвоїти методи виділення і визначення ен-
догенних речовин і знати вплив на їх показники (цукор, холестерин,
гормони, іони та ін.) застосовуваних лікарських препаратів і ток-
сичних речовин. Спеціаліста з вищою освітою в галузі аналізу тва-
ринних тканин і рідин доцільно готувати на нововідкритому лабора-

горному відділенні фармацевтичних факультетів за спеціальною програмою з п'ятирічним строком навчання, включаючи в нього і виконання випускної дипломної роботи. Такий спеціаліст, що володіє теорією і практикою аналізів і аналітичною апартурою, може не тільки кваліфіковано виконувати аналітичну роботу, але і вдосконалювати далі створену на сучасній науковій і технічній основі аналітичну службу. Провізор (фармацевт) аналітичного медичного і біологічного профілю працюватиме у відділеннях клінічної фармакії при лікарнях і в біохімічних або клінічних лабораторіях лікарень. Такого спеціаліста можна йменувати провізор (фармацевт) лабораторної служби медико-біологічного профілю.

Однак підготовкою спеціаліста аналітичного профілю неможливо усунути всі труднощі в забезпеченні населення лікарським засобами та їх раціональному використанні. За кордоном в останні 10—15 років стали готувати на фармацевтичних факультетах клінічного фармацевта. Цей новий спеціаліст має знання з фармакії, фармакології та медицини. Він призначений для підвищення ефективності і безпечності фармакотерапії. Клінічний фармацевт є консультантом лікаря по раціональному вибору і застосуванню всього арсеналу лікарських засобів. Він також консультує хворих, медичний персонал про правильне і безпечно використання лікарських засобів, прописаних лікарями різних спеціальностей. Клінічний фармацевт (провізор) працює в штаті лікарняних відділень, поліклініках, а також в аптечних управліннях і великих аптеках у галузі інформації про лікарські засоби та їх раціонального використання. Він дає кваліфіковане роз'яснення про синоніми лікарських препаратів, допомагаючи лікарям і хворим розібратися в стихії термінів (їх більше 50 тисяч), а також поради їм про заміну одного препарату іншим. Клінічні фармацевти, маючи знання з фармакокінетики, фармакодинаміки взаємодії лікарських речовин з їжею, соками організму, одне з одним, а також вміючи запобігти несумісності (непереносності) лікарських речовин з організмом, покликані подавати реальну допомогу лікарям у галузі лікознавства і брати активну участь у подоланні труднощів на цій ділянці роботи. За кордоном було проведено дослідження практичної діяльності і користі клінічного фармацевта. В позитивній його ролі впевнилися соціологи-дослідники, лікарі і населення.

В СРСР та в інших соціалістичних країнах клінічний фармацевт, що має знання з хімії, фармакології та біології, повинен виконувати істотну роботу серед населення про раціональне застосування засобів хімії у побуті і в охороні оточуючого середовища від забруднення його токсичними продуктами виробництва і сучасного ведення господарства. Для підготовки клінічного фармацевта на спеціальному відділенні фармацевтичного факультету підготовлено навчальний план з п'ятирічним строком навчання*. Підготовку клінічного фармацевта спочатку можна провадити додатково через систему інститутів спеціалізації і удосконалення провізорів з числа осіб загальної кваліфікації, краще з тих, що працюють у системі інформації про лікарські засоби.

На різних конференціях і в пресі висловлювалися думки про те, щоб у вузі проводили навчання по окремих спеціальностях традиційної фармакії, випускаючи організатора, технолога, аналітика лікарських форм і речовин, фармакогноста. Після всебічного обговорення, беручи до уваги внутрішню логіку розвитку цих фармацевтичних спеціальностей і практичну діяльність аптеки в період сучасної науково-технічної революції, коли виробнича діяльність аптеки по виготовленню екстемпоральної рецептурі скоротилася, така спеціалізована

* Кудрин А. Н., Прокопишин В. И., Ряженов В. В. Фармация, 1978, № 1.

підготовка є нераціональною і передчасною. Зазначеніх та інших вузькоспеціалістів у галузі фармації можна з успіхом готувати в інститутах спеціалізації і підвищення кваліфікації провізорів. Розгляд сучасної ситуації у галузі фармації та медицини дає можливість зробити висновок, що через систему вищої фармацевтичної освіти слід готувати спеціалістів, яких потребує вся система охорони здоров'я і фармація. В розряді спеціальностей з широкою потребою в кадрах вищої кваліфікації лишається традиційна спеціальність — провізор (фармацевт) загального профілю. Для його підготовки необхідно складання нового навчального плану і нових програм, в яких враховано зміни в науці і відбито потреби аптечної практики. Для дальнішого успішного розвитку лікознавства і створення сучасної наукової фармакотерапії і раціонального забезпечення населення медикаментозними засобами назріла невідкладна необхідність у підготовці на фармацевтичних факультетах, крім провізора загального профілю, двох нових спеціальностей — провізора лабораторної служби медико-біологічного профілю і клінічного провізора.

Аналіз різних етапів розвитку лікознавства і розгляд шляхів виходу з утрудненого стану в галузі медикаментозного лікування дає всі наукові підстави говорити про те, що в наш час відбувається процес переходу емпіричної фармакотерапії в наукову. В основі сучасної науки — фармакотерапії, що тепер формується, лежать два комплекси наук. Один з них включає клінічну фармацію, експериментальну загальну й окрему фармакологію, клінічну фармакологію, фармакогенетику, другий — складається з біології розвитку людини з її генотипічними і фенотипічними властивостями, загальною й окремою патологією і терапією. Цілком очевидно що фармакотерапія проводиться як самостійний метод лікування, так і включається в комплекс лікування, поєднуючись з іншими методами терапії: фізіотерапією, дієтотерапією, кліматотерапією, психотерапією, хірургією та іншими методами лікування. Немає нічого дивного в тому, що фармакотерапія проходить тепер період свого наукового сучасного становлення, оскільки наукова медицина надто молода — вона налічує тільки 150 років свого розвитку. Джерела наукової фармакотерапії як самостійної науки створювалися на протязі цього часу, і тепер стало необхідним об'єднати їх в загальні й окремі наукові закономірності, на їх основі виробити правила, які в змозі гарантувати ефективне й безпечне медикаментозне лікування лікарями різних практичних спеціальностей. Для наукового керівництва всією величезною роботою в галузі сучасної фармації і фармакотерапії раціонально мати науковий державний центр. Таким формуванням спочатку могло бстати створення у складі Академії медичних наук СРСР відділення фармації. Для наукового удосконалення фармакотерапії, як невід'ємної частини діяльності практичних лікарів, у складі клінічного відділення зазначеної академії доцільно мати спеціалістів у галузі клінічної фармації. Проблеми наукового безпечної застосування лікарських засобів не втратять своєї актуальності протягом тривалого часу. Тому успішність їх розв'язання а, отже, охорона здоров'я людей і нащадків буде тим ефективнішою для держави, чим раніше буде створено адекватні форми наукового керівництва для розробки насущних проблем у межах усієї країни. Створення нових форм наукового керівництва допоможе подолати певне організаційне відставання фармації у системі медицини.

Таким чином проведена дискусія націлила фармацевтів на розв'язання нових завдань у галузі фармації і медицини, які мають народно-господарське значення.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.454.2:615.212

ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МЕТОДАМИ ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Т. Г. КАЛЕНЮК, Т. А. ГРОШОВИЙ

Львівський медичний інститут, Запорізький медичний інститут

Після публікації огляду (60) по застосуванню методів планування експерименту (МПЕ) у фармації у цій галузі одержано ряд нових результатів (25, 72, 93, 113, 122, 147, 149). Значно розширилася сфера застосування МПЕ. Швидше ніж за три роки відбувається подвоєння публікацій, які висвітлюють застосування МПЕ для розв'язання найрізноманітніших завдань (1, 120, 121). Найбільша кількість робіт припадає на долю хімії та хімічної технології (46). В деяких колективах близько 80% робіт виконується із застосуванням МПЕ (112).

Тільки на протязі 1971—1976 років вийшли у світ посібники, в тому числі учебні, по застосуванню МПЕ в хімії та хімічній технології (2, 8, 24, 37, 57, 67, 96, 130, 132), медицині та біології (9, 129, 146), промисловості та економіці (38, 44, 45, 142).

За останні роки опубліковано кілька оглядів по застосуванню методів планування експерименту в окремих галузях фармації (13, 30, 33, 125, 154). Досвід застосування цих методів у фармації узагальнено в монографіях (18, 127). Широко застосовуються МПЕ при виконанні дисертаційних робіт на здобуття вченого ступеня кандидата (23, 48, 55, 65, 77, 81, 99, 138, 143, 150, 153) і доктора фармацевтичних наук (12, 69, 126).

З великої кількості планів, класифікація яких наведена в роботі А. Н. Лисенкова (78), у фармації найчастіше застосовуються плани дисперсійного і багатофакторного аналізу та плани для вивчення ділянки оптимуму. Нижче наведено огляд вітчизняних публікацій 1971—1976 рр., в яких описано застосування МПЕ у фармацевтичній хімії, технології ліків та фармакогнозії.

Плани дисперсійного аналізу

На першому етапі наукового дослідження дуже часто виникає потреба оцінити якісні фактори і виділити найбільш важливі з них. З цією метою використовують дисперсійний аналіз. Даним методом оптимізовано умови алкалоїдоутворення культурами тканин насіння дурману індійського і коріння скополії гімалайської (137).

Використовують також повністю або частково збалансовані блок-схеми (BIB- та PBIB-схеми) і ланцюгові блок-схеми (83, 84, 85, 89, 91, 94), латинські і гіпер-греко-латинські квадрати, куби, прямокутники і паралелепіпеди (86, 88, 90, 95, 152) та комбіновані плани, побудовані на основі латинських планів і факторних експериментів (87).

Вибір плану залежить від числа рівнів і кількості досліджуваних факторів (85). Для однакового числа рівнів двох факторів рекомендують BIB- та PBIB-схеми. Так, за PBIB-схемою досліджено вплив допоміжних речовин на швидкість розпадання таблеток фенобарбіталу продовженої дії (50).

При трьох факторах придатні симетричні блок-схеми з додатковим обмеженням і латинські квадрати. Найширше плани типу латинських

квадратів застосовують у технології ліків. Саме так виявлено оптимальні умови екстракції лікарської рослинної сировини (21, 106, 109), вивчені умови таблетування суміші мебетизолу і левоміцептину (80) та екстракту беладонни з антацидами (144), розроблено на основі ацетилфталілцелюлози оптимальний склад кишковорозчинної плівки для покриття таблеток (51). Дослідження стоматологічних матеріалів здійснювали за допомогою латинських квадратів 5×5 (41).

При чотирьох факторах застосовують греко-латинські квадрати і латинські куби першого порядку. Гіпер-греко-латинські квадрати і гіпер-латинські куби першого порядку придатні для планування експерименту з п'ятьма і більше факторами. В усіх зазначених вище випадках кількість рівнів кожного фактора повинна бути однаковою.

Якщо необхідно провести експеримент з різною кількістю рівнів кожного фактора, то застосовують ланцюгові блок-схеми, латинські прямокутники і паралелепіпеди, латинські і греко-латинські куби другого порядку, комбіновані плани, побудовані на основі латинських планів і факторних експериментів. За схемою латинського прямокутника встановлено оптимальні технологічні параметри, які впливають на кінстику росту плівкового покриття і якість полімерної оболонки на таблетках (56). Суміщенням греко-латинського квадрату 4×4 з дробною реплікою $2^6 - 2$ одержано високий вихід преднізолону (68). Аналогічно досліджено супозиторні маси (43) і розроблено оптимальний плівкоутворюючий склад на основі етилцелюлози для захисного покриття таблеток у псевдорозрідженному шарі (49). Процес ізомеризації третинного ацетиленового карбіну вдалося оптимізувати поєднанням латинського прямокутника 2×4 з повним факторним експериментом 2^3 (36).

Планы багатофакторного аналізу

Планы багатофакторного аналізу застосовують для оцінки лінійних ефектів і ефектів взаємодії багатьох факторів. Планування, проведення експерименту й опрацювання результатів складається з таких етапів: кодування факторів, складання матриці плану, перевірки відтворення й адекватності лінійної моделі, оцінки коефіцієнтів. Дальнім етапом є круте сходження, тобто рух до ділянки оптимуму. Для перевірки статистичних гіпотез застосовують регресійний аналіз, невід'ємною частиною якого є метод найменших квадратів.

Останній застосовано при розрахунку показників світловбирання лікарських засобів (61, 119), спектрофотометричному аналізі багатокомпонентних ліків без попереднього розділення (62—64), при вивченні динаміки екстракції коріння ехінопанаксу високого (53).

Серед симетричних дворівневих планів багатофакторного аналізу найуживаніші повний факторний експеримент та його частини, так звані дробові репліки; серед несиметричних багаторівневих — плани, побудовані на основі латинських планів і факторних експериментів. У роботі Є. В. Маркова і Ю. П. Адлер (92) розглянуто можливі ситуації при проведенні експерименту по планах багатофакторного аналізу.

Повний факторний експеримент. За допомогою цього класу планів знайдено оптимальні умови синтезу натрієвої солі 1,2-етандисульфокислоти із застосуванням діброметану і дихлоретану. В першому випадку реалізовано лише вісім дослідів по матриці планування і доведено вихід продукту до 99,1%, у другому — вісім дослідів по матриці планування та чотири досліди по кругому сходженню і доведено вихід до 98,9% (117). Таким же чином збільшено вихід 4-метил-5-(β -оксіетил)-тіазолу з 71 до 85% (116), ергостерину із дріжджового коагуляту на стадії гідролізу з 65 до 98% (118) та аніліду 9-флуоренон-4-карбонової кислоти з 90,3 до 97,5% (140).

Повний факторний експеримент використано для вивчення оптимальних умов синтезу дисульфаміду бутадіону (3) та електрохімично-

го окислення діацетон-L-сорбози (97). Вихід дисульфаміду бутадіону збільшено у два рази, тривалість електрохімічного окислення діацетон-L-сорбози скорочено в 1,6 раза.

Широко застосовується повний факторний експеримент у фармацевтичному аналізі. Цим методом встановлено оптимальні умови утворення забарвленої сполуки пірилену з роданідом молібдену (27) та гідразиду ізонікотинової кислоти з 1,4-нафтохіоном в лужному середовищі (115), умови фотометричного визначення спазмолітину (66) та ізоніазиду (156), проведено аналіз новокайну гідрохлориду (10), стрептоміцину (11), амізилу (26), натрію оксибутирату (76), сульфетрону (131) та новокайнаміду (139).

За схемою повного факторного експерименту оптимізувалась реакція осадження динезину хлоридним ацидокомплексом талію в умовах фототурбідиметрії (123) та ціаніднова реакція в аналізі флавоноїдів (134).

За допомогою повного факторного експерименту вивчено вплив режиму екстрагування кори крушини (47), коріння валеріани і листя беладонни (54), трави скополії (98) та коріння і кореневищ солодки уральської (103) на якість одержуваних витяжок. Повний факторний експеримент застосовано для вивчення оптимальних умов таблетування піперазину адіпінату (59).

Дробові репліки. Вихід новокайну в одному з дослідів проведених за планом дробової репліки, становив 92,2% замість 78% по раніше опрацьованій технології (35); вихід β-(5-нітрофуріл-2)-акролеїну доведено до 64% (42), L-сорбози — до 77% (148). Цим методом опрацьовано раціональну методику аналізу калію оксибутирату (75), кверцетину в рослинній сировині (79) та напівпродуктів синтезу вітаміну В₆ (145).

Дробові репліки використано для оптимізації екстракції надземної частини скополії тангутської (7), рутки аптечної (100), коріння ехінопанаксу високого (101, 102), коріння солодки (105), трави і коріння алтею (151) та плодів амі зубної (157). Цим методом вивчено умови покриття таблеток плівкою з оксипропілметилцелюлози в псевдорозрідженному шарі (52, 124) та одержання цинкової мазі з поліпшенюю протизапальною дією (128). Методом насиченого планування вивчено вплив допоміжних речовин на пресування суміші амідопірину й анальгіну (114).

Плани для вивчення ділянки оптимуму

Плани для вивчення ділянки оптимуму застосовують у тих випадках, коли лінійна модель стає неадекватною. Добре описують ділянку оптимуму із значною кривизною плані другого порядку.

Композиційні плани другого порядку. Цим методом вивчено умови амонолізу 3-піколіну (29), режим конденсації діпроксиму, при якому вихід підвищується на 19%, а тривалість процесу скорочується вдвое (74), вплив складу поживного середовища на біосинтез стрептоміцину (58) та збільшено вихід оксафенаміду до 82,5% (34). Центральні композиційні ротатабельні плани другого порядку використано для знаходження оптимальних умов диференціального спектрофотометричного визначення етимізолу та нафтозину (71), бутадіону (110), антипірину, амідопірину та анальгіну (111).

Методом композиційних планів другого порядку знайдено також оптимальні умови екстрагування листя дурману звичайного (104), математичну модель процесу одержання спансул (107) та однакової кількості гранул різного діаметра (108). В роботі В. В. Бірюкова (22) розглянуто найхарактерніші помилки, які зустрічаються при плануванні експерименту з кількісними факторами.

Метод симплексів. Основною особливістю цього методу є одночасне вивчення ділянки оптимуму і рух по ній. За допомогою симплекс-планування вивчено оптимальні умови екстракційно-фотометричного визначення нанофіну і лобеліну гідрохлориду (16), димекарбіну (73) та метацину (82). Симплекс-планування застосовано для опрацювання умов визначення мексаміну (4), фторафуру (14), хлорацізину (15), оксафенаміду (17), синестролу (19), нанофіну (20), дийодтирозину і бетазину (133), аміназину і дипразину (135), динезину (136), похідних саліцилової кислоти (141) та бемосату (155).

Інші методи

Як уже відзначалося, наведені вище методи у фармації найужитковіші. Плани адаптаційної оптимізації, вивчення механізму явищ та побудови діаграм склад—властивість на сьогоднішній день ще не знайшли широкого застосування. В науковій фармацевтичній літературі зустрічаються лише поодинокі приклади застосування цих методів. Так, досвід адаптаційної оптимізації у виробництві сульфадимезину і стрептоміцину вдалося перенести на інші хімічні та біохімічні періодичні процеси (28).

Симплекс-решітчастий план Шеффе застосовано для вивчення впливу складу емульсійної основи на швидкість її висихання. Процес описується рівнянням, з допомогою якого можна розрахувати швидкість випаровування й оптимальну кількість інгредієнтів в емульсійних основах типу в/о (5, 6). Кореляційний аналіз і орієнтовані графи застосовано для вивчення взаємодії складного комплексу факторів при одерженні ацетилсаліцилової кислоти (39), кристалічну структуру якої встановлено методом узагальненого портрета (40).

Комбінуючи формалізовані експерименти на першому етапі досліджень з евристичною програмою на кінцевому етапі, вдалося значно підвищити продуктивність виробництва при високому виході гідрату діацетон-2-кето-L-гулонової кислоти (32).

Як видно з наведених в огляді даних, у фармації найчастіше застосовуються прості і добре апробовані плани. Аналіз публікацій, в яких описано застосування методів планування експерименту, показує, що таким способом можна більш чітко сформулювати мету роботи (70), значно скоротити кількість дослідів та представити одержані результати в стислій формі. Застосовуючи методи планування експерименту, можна підвищити культуру досліджень (31), обрати оптимальну стратегію вивчення процесів, одержати додаткову інформацію про ефективні взаємодії факторів і пояснити їх суперечливий вплив.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адлер Ю. П., Грановский Ю. В., Обзор прикладных работ по планированию эксперимента, М., МГУ, 1972.— 2. Адлер Ю. П., Маркова Е. В., Грановский Ю. В., Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий, М., «Наука», 1976.— 3. Аронзон М. Е., Молдавер Б. Л., Хим.-фарм. ж., 1971, 5, № 8, 57.— 4. Арчинова Т. Ю., Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н., Фармация, 1976, № 6, 23.— 5. Астахова В. Т., Круглицкий Н. Н., Штейнгарт М. В., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 21.— 6. Астахова В. Т. и др., В кн.: Физико-химическая механика и лиофильность дисперсных систем, К., «Наукова думка», 1975, 7, 169.— 7. Астаханова Т. В., Минина С. А., Кузьмина Н. М., Материалы II Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 157.— 8. Ахназарова С. Л., Кафаров В. В., Статистические методы планирования и обработки экспериментов, М., 1972.— 9. Ашмарин И. П., Васильев Н. П., Амбросов В. А., Быстрые методы статистической обработки и планирования эксперимента, Л., ЛГУ, 1975.— 10. Бабилев Ф. В., I съезд фармацевтов Молдавии (тезисы докладов), Кишинев, «Тимпул», 1976, 88.— 11. Бабилев Ф. В., Браду И. А., Фармация, 1974, № 3, 33.— 12. Беликов В. Г., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. докт. фарм. наук, М., 1970.— 13. Беликов В. Г., В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и фармации, М., 1971, 112.—
2. Фармацевтический журнал, № 1, 1979 р.

14. Беликов В. Г., Алфимова Г. В., Фармация, 1976, № 2, 71.— 15. Беликов В. Г., Годяцкий В. Е., Сичко А. И., там же, 1971, № 3, 30.— 16. Беликов В. Г., Коковкин-Щербак Н. И., Степанюк С. Н., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 146.— 17. Беликов В. Г., Коковкин-Щербак Н. И., Тираспольская С. Г., Фармация, 1972, № 1, 31.— 18. Беликов В. Г., Пономарев В. Д., Коковкин-Щербак Н. И., Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации, М., «Медицина», 1973.— 19. Беликов В. Г., Соловей Н. В., Коковкин-Щербак Н. И., В кн.: Актуальные вопросы фармации, вып. 2, Ставропольское книжное издательство, 1974, 130.— 20. Беликов В. Г., Степанюк С. Н., Фармация, 1974, № 4, 37.— 21. Бирюк В. А., Чорнобай В. Т., Фармацевтический журнал, 1975, № 3, 72.— 22. Бирюков В. В., Хим.-фарм. ж., 1971, № 9, 43.— 23. Бобylev P. B. Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, М., 1971.— 24. Бондарь А. Г., Статюха Г. А., Планирование эксперимента в химической технологии, К., «Вища школа», 1976.— 25. Бродский В. З., Многофакторные регуляторные планы, М., МГУ, 1972.— 26. Бубон Н. Т., Дуксина С. П., В кн.: Современное состояние и дальнейшее развитие исследования лекарственных веществ и некоторые другие вопросы фармации, М., 1972, 93.— 27. Бубон Н. Т., Стержакова Т. В., Дуксина С. Г., Фармация, 1975, № 5, 27.— 28. Быков Ю. М. и др., Хим.-фарм. ж., 1972, 6, № 2, 45.— 29. Быков Ю. М. и др., там же, 1972, 6, № 8, 30.— 30. Векслер М. А., ЦБНТИ медпром, обзоры, информ., серия «Хим.-фарм. пром.», 1974, 3.— 31. Векслер М. А. и др., Хим.-фарм. ж., 1971, 5, № 8, 48.— 32. Векслер М. А. и др., там же, 1975, 9, № 6, 35.— 33. Векслер М. А., Книжник А. З., Сенов П. Л., Фармация, 1971, № 5, 77.— 34. Векслер М. А. и др., Хим.-фарм. ж. 1972, 6, № 8, 55.— 35. Векслер М. А., Матвеева Н. Ф., там же, 1971, 5, № 3, 48.— 36. Векслер М. А. и др., там же, 1972, 6, 11, 56.— 37. Винарский М. С., Лурье М. В., Планирование эксперимента в технологических исследованиях, К., «Техника», 1975.— 38. Вознесенский В. А., Статистические методы планирования эксперимента в технико-экономических исследованиях, М., «Статистика», 1974.— 39. Герасимова М. Ф. и др., Хим.-фарм. ж., 1971, 5, № 9, 46.— 40. Герасимова М. Ф. и др., там же, 1972, 6, № 2, 28.— 41. Гернер М. М., Рапопорт Р. М., Иванова А. М., там же, 1973, 7, № 10, 43.— 42. Гиллер С. А. и др., там же, 1974, 8, № 2, 29.— 43. Головкин В. О., Грошевый Т. А., Слабоянук М. М., Фармацевтический журнал, 1976, № 4, 51.— 44. Горский В. Г., Адлер Ю. П., Планирование промышленных экспериментов, М., «Металлургия», 1974.— 45. Грановский Ю. В., Основы планирования экспериментального эксперимента для оптимизации многофакторных технологических процессов, М., 1971.— 46. Грановский Ю. В., Страхов А. Б., В кн.: Информационные материалы научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР, М., 1970, вып. 8, 127.— 47. Громова Н. А. и др., Материалы II Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 143.— 48. Грошевый Т. А. Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, Львов, 1973.— 49. Грошевый Т. А., Фармацевтический журнал, 1976, № 2, 65.— 50. Грошевый Т. А. и др., Материалы I съезда фармацевтов Казахстана, Алма-Ата, 1975, 188.— 51. Грошевый Т. А. та же, Фармацевтический журнал, 1971, № 4, 56.— 52. Джумаев М. А., В кн.: Актуальные вопросы фармации, вып. 2, Ставропольское книжное издательство, 1974, 263.— 54. Дюкова В. В., Белова О. И., Материалы II Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, 145.— 55. Житомирский З. С., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, Л., 1975.— 56. Житомирский З. С. и др., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 55.— 57. Зедгинидзе И. Г. Планирование эксперимента для исследования многофункциональных систем, М., «Наука», 1976.— 58. Иванкова Т. А. и др., Хим.-фарм. ж., 1970, 4, № 11, 32.— 59. Ищенко В. И., там же, 1975, 9, № 10, 31.— 60. Каленюк Т. Г., Фармацевтический журнал, 1971, № 4, 20.— 61. Каленюк Т. Г., там же, 1975, № 2, 41.— 62. Каленюк Т. Г., Бокшан Е. В., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 122.— 63. Каленюк Т. Г., Пиняжко Р. М., Фармацевтический журнал, 1971, № 1, 44.— 64. Каленюк Т. Г., Позднякова В. Т., там же, 1976.— 65. Карпова Л. К., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, М., 1971.— 66. Карпова Л. К., Векслер М. А., Шемякин Ф. М., Фармация, 1971, № 3, 33.— 67. Кафаров В. В. Методы кибернетики в химии и химической технологии, М., «Химия», 1971.— 68. Климонтович Н. Н., Маркова Е. В., Рыжкова В. М., Хим.-фарм. ж., 1973, 7, № 1, 20.— 69. Книжник А. З., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. докт. фарм. наук, М., 1972.— 70. Книжник А. З., Векслер М. А., Сенов П. Л., Известия вузов, серия «Химия и хим. технология», 1971, 14, № 8, 1205.— 71. Компаниева Е. В., Коковкин-Щербак Н. И., Фармация, 1974, № 1, 35.— 72. Круг Г. К., В кн.: Планирование и автоматизация эксперимента в научных исследованиях, М., «Советское радио», 1975.— 73. Куль И. Я., Кечатова Л. Е., Фармация, 1976, № 2, 23.— 74. Лаздыньш А. и др., Хим.-фарм. ж., 1973, 7, № 2, 38.— 75. Лебеденко В. Я. и др., Материалы II съезда фармацевтов УССР, К., 1972, 526.— 76. Лебеденко В. Я., Векслер М. А., Сенов П. Л., Фармация, 1975, № 5, 23.— 77. Леван Тхуань. Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм.

зук, Л., 1972. — 78. Лисенков А. Н., Маркова Е. В., Адлер Ю. П. В кн.: Информационные материалы научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР, М., 1970, вып. 8, 21.— 79. Литвиненко М. М., Борисов М. И., Материалы II съезда фармацевтов УССР, К., 1972, 798. — 80. Лиходед В. О. Фармацевтичн. журн., 1974, № 6, 73.— 81. Лиходед В. А., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, Львов, 1975. — 82. Лук'янчикова Г. И., Фармацевтичн. журн., 1973, № 1, 58. — 83. Маркова Е. В., Зав. лаб. 1970, 36, № 7, 819. — 84. Маркова Е. В., Неполноблочные планы, М., МГУ, 1970. — 85. Маркова Е. В., В кн.: Информационные материалы научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР, М., 1970, № 8, 82.— 86. Маркова Е. В., Зав. лаб., 1971, 37, № 10, 1216. — 87. Маркова Е. В., там же, 1971, 37, № 1, 60.— 88. Маркова Е. В. Руководство к применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами, Челябинск, Южно-Уральское книжное изд-во, 1971. — 89. Маркова Е. В., Зав. лаб., 1971, 37, № 7, 807. — 90. Маркова Е. В., там же, 1972, № 3, 318. — 91. Маркова Е. В., там же, 1972, 38, № 5, 584. — 92. Маркова Е. В., Адлер Ю. П., В кн.: Информационные материалы научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР, М., 1970, № 8, 63. — 93. Маркова Е. В., Лисенков А. Н., Планирование эксперимента в условиях неоднородностей, М., «Наука», 1973. — 94. Маркова Е. В., Путилина С. Н., Борисенко И. С., Зав. лаб., 1972, 38, № 10, 1234. — 95. Маркова Е. В., Путилина С. Н., Борисенко И. С., там же, 1973, 39, № 1, 73.— 96. Маркова Е. В., Рохвагер А. Е., Математическое планирование химического эксперимента, М., «Знание», 1971.— 97. Меллер М. Э. и др., Хим.-фарм. ж., 1973, 7, № 11, 33. — 98. Минина С. А. и др., Материалы I съезда фармацевтов Узбекистана, Ташкент, «Медицина УзССР», 1975, 120. — 99. Молохова Л. Г. Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук, Л., 1974. — 100. Молохова Л. Г., Назаров Б. В. Фармация, 1974, № 1, 23. — 101. Муравьев И. А., Джумаев М. А., там же, 1972, № 4, 20. — 102. Муравьев И. А., Джумаев М. А., Сысоева М. И. В кн.: Актуальные вопросы фармации, вып. 2, Ставропольское книжное изд-во, 1974, 261. — 103. Муравьев И. А., Зюбр Т. П., Хим.-фарм. ж., 1972, 6, № 12, 47. — 104. Муравьев И. А. и др., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 88. — 105. Муравьев И. А., Маняк В. А. В кн.: Актуальные вопросы фармации, вып. 2, Ставрополь, Ставропольское книжное изд-во, 1974, 235. — 106. Муравьев И. А., Пономарев В. Д., Фармация, 1974, № 3, 22.— 107. Муравьев И. А., Пономарев В. Д., Асланов Г. К., там же, 1972, № 3, 40. — 108. Муравьев И. А., Пономарев В. Д., Асланов Г. К., там же, 1974, № 1, 16. — 109. Муравьев И. А., Ядрев Б. Н., Материалы I съезда фармацевтов Узбекистана, Ташкент, «Медицина УзССР», 1975, 110. — 110. Мацуева С. Х., Белков В. Г., Коковкин-Шербак М. И. Фармацевтичн. журн., 1972, № 6, 35. — 111. Муцуева С. Х., Супрунов В. В., Фармация, 1974, № 3, 40. — 112. Налимов В. В., В кн.: Информационные материалы научного совета по комплексной проблеме «Кибернетика» АН СССР, 1970, № 8, 5. — 113. Налимов В. В., Теория эксперимента, М., «Наука», 1971. — 114. Осинова И. Д. и др., Фармация, 1973, № 4, 22. — 115. Павлюченкова Л. П., Векслер М. А., там же, 1974, № 1, 29. — 116. Пассет Б. В., Воликова Н. Г., Кошелева Н. А., Хим.-фарм. ж., 1975, 9, № 3, 37. — 117. Пассет Б. В., Воликова Н. Г., Уйбо Н. В., там же, 1975, 9, № 1, 35. — 118. Пассет Б. В. и др., там же, 1971, 5, № 9, 41. — 119. Пиняжко Р. М., В кн.: Современное состояние и дальнейшее развитие исследования лекарственных веществ и некоторые другие вопросы фармации, М., 1972, 44.— 120. Планирование эксперимента (указатель литературы на русском и украинском языках), М., Госбиблиотека СССР им. В. И. Ленина, 1972. — 121. Планирование эксперимента (библиография прикладных работ за 1969—1970 гг.), М., Госбиблиотека СССР им. В. И. Ленина, 1974.— 122. Планирование оптимальных экспериментов, сб. под. ред. М. Б. Малютова, М., МГУ, 1975. — 123. Плигин С. Г., Сизова Н. М. Фармация, 1974, № 3, 51. — 124. Позднякова В. Т., и др., Материалы I съезда фармацевтов Молдавии, Кишинев, «Тимпур», 1974, 131. — 25. Пономарев В. Д., В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и фармации, М., 1971, 105.— 126. Пономарев В. Д., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. докт. фарм. наук, Тбилиси, 1972. — 127. Пономарев В. Д., Экстрагирование лекарственного сырья, М., «Медицина», 1976. — 128. Пономарев В. Д., Куянцева А. М., Инжечик Т. В., Фармация, 1975, № 5, 9. — 129. Рефалес-Ламарка Э. Э., Николаев В. Г., Некоторые методы планир. и мат. анализа биолог. эксп., 1971. — 130. Рузинов Л. П., Статистические методы оптимизации химических процессов, М., «Химия», 1972. — 131. Рыженкова А. П., Векслер М. А., В кн.: Современное состояние и дальнейшее развитие исследования лекарственных веществ и некоторые другие вопросы фармации, М., 1972, 50. — 132. Саутин С. Н., Планирование эксперимента в химии и химической технологии, Л., «Химия», 1975. — 133. Сенов П. Л., Трофимов А. Р., Хим.-фарм. ж., 1972, 6, № 4, 50. — 134. Симонян А. В. и др., там же, 1973, 7, № 2, 59. — 135. Сичко А. И., Белков В. Г., Годяцкий В. Ю., Фармацевтичн. журн., 1971, № 5, 44.— 136. Сичко А. И., Беликов В. Г., Годяцкий В. Е., Фармация, 1972, № 3, 28. — 137. Смородин А. В.,

Смородин В. В., Березнеговская Л. Н., Хим.-фарм., ж., 1974, 8, № 2
46. — 132. Соловей Н. В., Автореф. диссертации на соиск., уч. степ. канд. фарм. наук. Ставрополь, 1971. — 139. Старостенко В. Е., Бубон Н. Т., Материалы II Всесоюзного съезда фармацевтов, Рига, 1974, 155. — 140. Степнова Г. М., Тригубенко В. А., Мартыненко О. Н., Хим.-фарм., ж., 1972, 6, № 7, 43. — 141. Тираспольская С. Г., Фармация, 1973, № 2, 75. — 142. Тихомиров В. Б., Планирование и анализ эксперимента, М., «Легкая индустрия», 1974. — 143. Травин Л. А., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук., М., 1974. — 144. Тракман Ю. Г., Конюка Т. Г., Фармация, 1974, № 1, 20. — 145. Трубников В. И., и др., Хим.-фарм. ж., 1973, 7, № 8, 58. — 146. Урбах В. Ю., Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях, М., «Медицина», 1975. — 147. Федоров В. В., Теория оптимального эксперимента, М., «Наука», 1971. — 148. Фондаренко А. В., Векслер М. А., Яковлев В. А., Хим.-фарм. ж., 1974, 8, № 3, 28. — 149. Химмельбау Д., Анализ процессов статистическими методами, М., «Мир», 1973. — 150. Хоменок В. С., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук., Харьков, 1975. — 151. Хрещенюк С. И. и др., Материалы II съезда фармацевтов УССР, К., 1972, 335. — 152. Штаркман Б. П. и др. Зав. лаб., 1971, 37, № 3, 316. — 153. Штейнгарт М. В., Автореф. диссертации на соиск. уч. степ. канд. фарм. наук., М., 1969. — 154. Штейнгарт М. В., Осицова И. Д., Левченко В. И., Материалы II съезда фармацевтов УССР, К., 1972, 167. — 155. Шумакович И. Е., Кошелева Л. И., Кульянин Е. Г., Фармация, 1975, № 5, 31. — 156. Чекрышкина Л. А., там же, 1974, № 4, 44. — 157. Щепилов Н. С., Макаренко П. Н., Черняк А. С., Хим.-фарм. ж., 1972, 6, № 4, 39.

УДК 615.21/26.012

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГАЛУЗІ СИНТЕТИЧНИХ І ПРИРОДНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Н. П. МАКСЮТИНА
Київський інститут уdosконалення лікарів

XXV з'їзд Комуністичної партії Радянського Союзу і XXV з'їзд Компартії України поставили перед працівниками охорони здоров'я відповідальне завдання по дальшому поліпшенню лікарського обслуговування населення. Турбота про здоров'я радянських людей є одним з важливих завдань нашої медицини.

У медичній науці в наш час відбуваються глибокі зміни, оскільки замість якісних методів дослідження приходять кількісні, а на місце боротьби з симптомами хвороби — методи встановлення дійсних її причин. Незважаючи на надзвичайну складність живого організму, медицина перетворюється в цей період в точну природну науку. Найскладніші проблеми медицини, що висуваються життям, частіше розв'язуються комплексно — об'єднаними зусиллями вчених різних спеціальностей: медиків, біологів, хіміків, математиків та інших спеціалістів.

Радянськими вченими досягнуто значних успіхів у розв'язанні ряду актуальних проблем медицини, що мають відношення до створення нових ліків, а саме: в пізнанні молекулярних основ життя, у розшифровці загальних принципів життєдіяльності організму людини, у вивченні структури біологічно активних біополімерів, розробці проблем імунітету, у вивченні різних рецепторів, структури клітинних мембрани, механізмів синтезу нуклеїнових кислот, синтезу білків, одержання ферментів, коферментів та ін.

Велика роль у розвитку радянської охорони здоров'я належить фармації. Медикаментозні способи боротьби з різними захворюваннями займають поки провідне місце в медицині, тому пошук нових високо-ефективних лікарських засобів є найважливішою державною справою для науковців, що працюють у галузі фармації.

Наукові колективи вчених України у співдружності з науковими колективами медичних і фармацевтичних працівників усієї нашої країни вносять гідний внесок у загальну справу поліпшення медикаментозного лікування хворих і розширення арсеналу способів боротьби з найважчими захворюваннями.

Великих успіхів досягла фармацевтична наука за роки Радянської влади в галузі вишукування нових синтетичних і природних лікарських препаратів. Створено потужну вітчизняну медичну промисловість, розроблено методи синтезу і технології одержання нових хімічних груп органічних речовин; одержано і вивчено хімічну будову сотень і тисяч нових природних фізіологічно активних речовин; у багатьох групах речовин вивчено взаємозв'язок між хімічною структурою і біологічною дією, що дає можливість здійснювати цілеспрямованій синтез лікарських речовин і цілеспрямований пошук їх серед речовин природного походження.

Дослідженнями в галузі синтетичних і природних лікарських засобів займаються чимало інститутів нашої країни на різних рівнях, починаючи від інститутів Академії наук СРСР і академічних інститутів союзних республік до інститутів та факультетів фармацевтичного профілю республіканських міністерств охорони здоров'я. Серед інститутів АН СРСР і союзних республік фундаментальні дослідження в галузі прогнозування вишукування нових груп лікарських речовин проводяться в інститутах органічної хімії ім. М. Д. Зелінського, біохімії ім. О. М. Баха, органічного синтезу й органічної хімії Академії наук Латвійської, Молдавської, Української, Вірменської та інших республік.

Цими та іншими найбільшими науковими інститутами країни досягнуті значні успіхи у пізнанні процесів, що проходять у живій клітині, зокрема, у вивченні найскладніших макромолекулярних комплексів, хімічного синтезу біологічно активних білків, поліпептидів, нуклеїнових кислот, мембрально-активних речовин, регулюючих іонний транспорт в організмі, тощо.

На протязі останнього п'ятиріччя дістали розвитку дослідження по з'ясуванню структури таких важливих компонентів живої клітини, як ліпіди і вуглеводи. Вивчення цих речовин необхідно для розуміння процесів регенерації і передачі енергії у клітині, процесів імунітету і сприйняття сигналів оточуючого середовища.

У цих інститутах створено передумови для успішного розвитку досліджень по з'ясуванню ролі білків і нуклеїнових кислот в передачі спадкової інформації і встановленню причин спадкових хвороб. Уже можна говорити про штучний синтез найпростіших елементів спадкового апарту — генів.

Розширяються дослідження по встановленню молекулярно-генетичних механізмів злоякісних трансформацій клітин. Радянськими і болгарськими вченими встановлено структуру і вивчено біологічну дію препарату (АБ-речовини) нового типу, що виділений з бактерій і має сильну протиракову дію в живих організмах.

Розширяються дослідження по вивченню напрямленого впливу біологічно активних речовин на енергетику клітини, для розуміння механізму інтегральної діяльності мозку і знаходження шляхів ефективного втручання в його функції.

Передбачено велике коло досліджень з фізіологічних, морфологічних і біохімічних основ пам'яті для вивчення можливостей впливу на неї різних лікарських засобів з метою управління нею.

Практичний інтерес являють дослідження шляхів напрямленої зміни генетичного апарату, так звана «генна інженерія».

Продовжуються дослідження по розробці нових методів профілак-

тики, діагностики і лікування захворювань нервової, серцево-судинної систем, імунітету, вірусних інфекцій і т. д.

На базі досліджень, проведених в інститутах Академії наук, можна прогнозувати напрями досліджень пошуку і створенню нових лікарських засобів в науково-дослідних та навчальних інститутах міністерств охорони здоров'я і медичної промисловості СРСР.

Багато всесоюзних інститутів міністерств охорони здоров'я і медичної промисловості СРСР, а також інститутів міністерств охорони здоров'я союзних республік проводять більш поглиблене дослідження по синтезу й одержанню з природних джерел окремих груп хімічних сполук і засобів для лікування певних захворювань. Наприклад, Всесоюзний інститут антибіотиків розробляє лікарські засоби з групи антибіотиків, Всесоюзний науково-дослідний вітамінний інститут — вітамінів, Дніпропетровський науково-дослідний інститут гастроентерології — лікарських засобів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту і т. д.

У багатьох інститутах, у тому числі в ряді інститутів України, ведуться комплексні дослідження по створенню нових лікарських речовин аж до впровадження їх в медичну практику. З кожним роком обсяг досліджень по створенню нових лікарських засобів збільшується у зв'язку з усе зростаючими вимогами, що ставляться Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР.

Великий обсяг біологічних випробувань по визначенням специфічності активності і нешкідливості, а також значний обсяг робіт по синтезу, технології й аналізу нових лікарських засобів вимагає участі у розробці цих проблем все більш значної кількості дослідників для оперативного впровадження результатів робіт у практику. Такі дослідження під силу тільки спеціалізованим інститутам та інститутам, що мають дослідні бази (або дослідні заводи) для наробітку препаратів і забезпечення клінік достатньою кількістю нового лікарського препарату.

Розглядаючи питання про шляхи створення нових ліків, можна констатувати, що до цього часу склалося чотири основних напрями в пошуку нових лікарських засобів.

Перший напрям. Вивчення хімічної структури біологічно активних природних сполук, виявлення найбільш важливих функціональних груп, відповідальних за їх фізіологічну дію.

Другий напрям. Синтез замінників природних біологічно активних речовин з більш простою хімічною структурою.

Третій напрям. Синтез нових лікарських речовин на основі фармакологічного скринінга.

Четвертий напрям. Одержання нових лікарських речовин на основі вивчення обмінних процесів організму людини в нормі і патології.

Перші два напрями є найбільш вивченими і традиційними. Вони включають вивчення природної лікарської сировини, такої, як рослини, культура тканин лікарських рослин, органи і виділення тварин, бактерій, мікробі та ін. З цих видів сировини одержано і впроваджено в практику сотні лікарських речовин, що відносяться до груп антибіотиків, алкалоїдів, глікозидів, гормонів, кумаринів, поліфенолів тощо.

Дуже цінним досягненням останніх років є відкриття такого нового виду лікарської сировини, як культура тканин лікарських рослин. Дослідження, проведені в цьому плані Ленінградським хіміко-фармацевтичним інститутом, Томським медичним інститутом та іншими, показують, що можна вирощувати в штучних умовах будь-яку живу тканину будь-якої лікарської рослини, наприклад, тканину кори раувольфії, кореня женьшеню, листа наперстянки і т. д. Цей вид лікарської сировини, очевидно, в недалекому майбутньому одержить права громадянст-

за і використовуватиметься промисловістю для одержання цінних лікарських препаратів.

Культура тканин лікарських рослин має істотні переваги перед заготівлею і вирощуванням лікарських рослин у природних умовах. Культура тканин може здійснюватися в регламентованих умовах і, отже, сировина при цьому повинна мати більш сувері критерії якості. Вона не залежить ні від погодних умов, ні від місця зростання. Кількість і якість її можна буде суверо регламентувати.

Вивчення залежності між хімічною будовою і біологічною дією в природних лікарських речовинах дало можливість одержати дуже цінні групи синтетичних замінників, таких, як місцевоанестезуючі засоби, синтетичні і півсинтетичні антибіотики, анальгетичні засоби, замінники алкалоїдів та ін.

Ці два традиційних шляхи пошуку дають вельми відчутні результати і на протязі багатьох десятків років не втратили актуальності.

Третій напрям — напрям фармакологічного скринінга дістав широкого поширення в останні два десятиріччя. Цей шлях вимагає біологічної перевірки величезної кількості новосинтезованих речовин на ряд біологічних тестів. Виявлення високоактивної хімічної сполуки приводить у наступному до створення цілої групи близьких за хімічним складом і біологічною дією лікарських речовин. Прикладом таких груп є похідні фенотазину, бенздіазепіну, барбітурової кислоти, ди- β -хлоретиламіну, етиленіміну, гідразиди ізонікотинової кислоти та ін. Цей шлях одержання нових лікарських засобів усе ширше використовується в останні роки, особливо у з'язку із створенням спеціалізованого науково-дослідного інституту по біологічних випробуваннях хімічних сполук, що розробляє спеціальні методи біологічних тестів. Проте він має один істотний недолік: одержувані препарати відносно високо токсичні, оськільки більшість з них є чужорідними для організму речовинами і для них важко прогнозувати віддалені результати побічної дії, особливо на добре відпрацьовані в результаті еволюції ферментні та імунітетні процеси організму людини.

Четвертий напрям — пошук готових лікарських засобів на основі вивчення обмінних процесів організму людини в нормі і патології — найбільш прогресивний, дає можливість одержувати нові препарати, дія яких спрямована на усунення дійсних причин захворювань, а не на боротьбу з їх симптомами.

Вивчення обмінних процесів в організмі, яке стало можливим завдяки впровадженню в наукові дослідження сучасних методів (ізотопних, полярографічних, хроматографічних, біохімічних і т. д.), дало можливість переглянути ставлення лікарів, хіміків і фармацевтів до таких груп речовин, як амінокислоти, білки, вуглеводи і ліпіди, по-новому оцінити мікроелементи, вітаміни та інші речовини. Ці групи речовин ще до недавнього часу вважалися в основному джерелами енергії і використовувалися тільки як харчові продукти. Тепер при інтенсивному дослідженні їх на різних рівнях з'ясовано роль в організмі людини, багатьох амінокислот, коферментів, ферментів, поліпептидів, вуглеводів, ліпідів та інших сполук, якими інтенсивно поповнюється арсенал нових ефективних лікарських речовин. Так, наприклад, дуже інтенсивно поповнюються препарати з групи ферментів (трипсин, хімотрипсин, тромболетин, терилітин, гігролітин, фібринолізин, стептоліаза, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, лідаза, ронідаза, колагеназа, абомін, панзинорм, пеніциліназа, панкреатин та ін.).

В останні роки увагу багатьох країн привертають ферменти, успішно застосовувані не тільки в допоміжній і замісній терапії, а й для лікування пухлинних захворювань, наприклад, аспарагіназа, що застосовується при лейкозі, лейциндегідраза, глутаміназа, аргіназа та ін.

Слід відмітити, що за останні 10—15 років у галузі ферментології відбулася справжня революція. В основу нової ферментної технології покладено новий спосіб поводження з ферментами — їх імобілізація, тобто закріплення на твердому носії. Імобілізовані форми ферментів мають пролонговану дію і більш стабільні. Вони знаходять практичне застосування, наприклад, в одержанні 6-АПК-скелета пеніцилінів (Всесоюзний науково-дослідний інститут антибіотиків, Таллінський політехнічний інститут, Московський державний університет, заводи медичних препаратів у Ризі і в Саранску).

Імобілізовані ферменти вивчаються в лабораторіях усього світу. Список ферментів, які вдалося імобілізувати, безперервно зростає. Вже відомо більше ста ферментів. Застосування їх у майбутньому перспективно не тільки в медицині, а й у збереженні природного середовища (наприклад, отруйні стічні води, що містять фенол, можна знешкодити пропусканням через фільтри з імобілізованою фенолоксидазою).

З'ясовано роль в організмі багатьох амінокислот — глутамінової, метіоніну, гамма-аміномасляної, цистеїну, гістидину та ін., які вже широко застосовуються як лікарські речовини. Цінною їх якістю є те, що вони не токсичні для організму. Будучи природними продуктами обміну речовин і компонентами їжі людини, амінокислоти і в найближчому майбутньому інтенсивно і з успіхом використовуватимуться як найнешкідливіші ліки.

Перспективними є дослідження по одержанню і використанню в медицині поліпептидів, білків і гідролізатів білків. Білковий препарат інтерферон — один з найперспективніших лікарських засобів для лікування профілактики вірусних захворювань і підвищення захисних сил організму.

Поліпептидні препарати типу контрикалу — дуже активні інгібітори ряду ферментів і з великим успіхом використовуються для лікування захворювань підшлункової залози.

Гідролізат білка — церобролізин — активний лікарський засіб для лікування захворювань нервової системи.

Гідролізат білка з малим вмістом фенілаланіну — гіпофенат — один з найефективніших засобів для лікування спадкового захворювання ЦНС — фенілкетонурії.

Відкриття в організмі людини деяких пептидів зі сноторвними властивостями послужило поштовхом до досліджень по одержанню сноторвних засобів на основі поліпептидів.

Перспективними напрямами в пошуку нових ліків стали дослідження по коферментах. При вивченні обмінних процесів в організмі було встановлено, що багато вітамінів, особливо гетероциклічної структури (тіамін, рибофлавін, піридоксин, кобаламін та ін.), при введенні в організм людини фосфорилюються з утворенням відповідних коферментів. Фосфорилювані вітаміни (або коферменти), наприклад, кокарбоксилаза, рибофлавін-мононуклеотид, флавін, адемін динуклеотид, фосфорилюваний піридоксин, кобаламін та ін. мають не адекватну відповідним вітамінам дію і застосовуються або застосовуватимуться в медицині як самостійні лікарські препарати при різних хворобах обміну — ліпідного, вуглеводного або білкового. Коферменти в організмі використовуються для синтезу відповідних ферментів, завдяки дії яких і проявляється терапевтичний ефект при їх застосуванні. Багато цінних властивостей виявлено також у полімерних сполук, особливо у бактеріальних і рослинних полісахаридів і пектинів. Зокрема, висувається гіпотеза (Москва, Державний інституту удосконалення лікарів, З. В. Єрмольєва) про загальнобіологічну захисну функцію полісахаридів.

Експериментально встановлено, що деякі вуглеводи є активними інгібіторами ряду злойкісних пухлин, активаторами ліпопротеїдліпази, протекторами при променевій хворобі, детоксикаторами деяких лікар-

ських речовин, індукторами інтерферону, активаторами і стабілізаторами деяких білків тощо.

Ряд полісахаридів знайшов практичне застосування в медицині як лікарські засоби (пірогенал, продигіозан, плантаглюцид, мукалтин та ін.). Деякі полісахариди використовуються як основа для створення лікарських форм (глюкан, манан, карбоксиметилцелюлоза та ін. в мазях, очних краплях, ін'екційних розчинах, супозиторіях). Вельми перспективним напрямом є також використання полісахаридів для створення нових лікарських препаратів пролонгованої дії і полісахаридів для півсинтезу нових ліків. Ця галузь дослідження ще мало вивчена, але дуже перспективна.

Вивчення обмінних процесів в організмі дало можливість виявити ряд ліпідних речовин з великою біологічною активністю. Так, в усіх природних тканинах і рідинах організму виявлено ненасичені циклічні похідні жирних кислот — простагландини, які носять назгу клітинних гормонів. На відміну від пептидних і стероїдних гормонів, що виробляються зализами внутрішньої секреції, клітинні гормони — простагландини — виробляються на поверхні клітинних мембрани різних органів тварин і людини. В організмі вони є в невеликих кількостях, але відіграють значну роль в обмінних процесах. Установлено, що простагландини беруть участь у цілому ряді основних життєвих процесів і тому дуже перспективно використання їх як лікарських речовин. Ряд простагландинів уже знаходить практичне застосування в акушерській практиці. Виявлено також простагландини, ефективні для лікування бронхіальnoї астми, тромбозів, виразок шлунка та інших захворювань. Встановлено, що деякі відомі речовини, наприклад ацетилсаліцилова кислота, проявляють дію через простагландиновий апарат.

Дослідження в галузі синтезу і застосування простагландинів у медицині проводяться в ряді науково-дослідних інститутів Радянського Союзу (Інститут біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна АН СРСР, I Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова, Інститут органічного синтезу АН Латв. РСР, ВНДІ фармації та ін.).

До оцінки біологічної ролі ліпідів, особливо полярних (фосфоліпіди, сфінголіпіди, гліколіпіди), останнім часом підходять з позиції їх участі в побудові і функціонуванні клітинних мембрани. Використовуються біомолекулярні ліпідні мембрани для скринінга біологічно активних сполук.

Припускається, що фосфоліпіди виконують певну роль у механізмі передачі нервового імпульсу, в біосинтезі білка, беруть участь у роботі головного мозку, зору, впливають на процеси кровотворення тощо. Ліпіди виконують різноманітні функції в організмі людини і роль їх, очевидно, більш значна, ніж припускали раніше.

Все частіше і частіше в пошуку нових ліків використовується півсинтез. Виявилися цілі групи півсинтетичних пеніцилінів (метицилін, оксацилін, клоксацилін, броксил, ампіцилін), тетрациклінів (морфоциклін, глікоциклін, рондоміцин), цефалоспоринів (цефорин). Нині вони застосовуються в медицині частіше, ніж природні антибіотики, оскільки є більш стійкими і мають меншу побічну дію.

Міцно ввійшов у практику також відносно новий спосіб біосинтезу лікарських речовин з допомогою ґрутових грибів. Стероїдні гормональні препарати стали доступними для практичного використання в медицині завдяки цьому оригінальному методу.

Заслуговує на увагу і новий спосіб створення ліків шляхом силіловання, який розробляється в Інституті органічного синтезу АН Латв. РСР.

Колективами інститутів Міністерства охорони здоров'я УРСР, а також Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (Міністерства медичної промисловості СРСР) і Київського інсти-

туту удосконалення лікарів (Міністерства охорони здоров'я СРСР) проведено велику роботу по створенню нових лікарських препаратів. Більше за останні десять років на Україні створено більш як 60 нових лікарських засобів. Налагоджено серійне виробництво близько 20 з них (дийодбензотеф, біосед, етоній, димексид, декаметоксин, флакарбін, ліквіритон, мукалтин, орангелін та ін.). Більше 10 препаратів затверджено Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР до медичного застосування і промислового випуску (стахірен, стахіглен, фенікоберан, мефенаміну натрієва сіль та ін.), більше 40 препаратів проходить клінічну апробацію.

Створювані на Україні лікарські препарати використовуються здебільшого для лікування злюкісних пухлин, ендокринних і серцево-судинних захворювань, захворювань шлунково-кишкового тракту. Найкращих результатів у галузі створення нових синтетичних лікарських засобів досягли в Київському науково-дослідному інституті фармакології і токсикології, колективу авторів якого (проф. Ф. П. Трінусу, проф. Л. Д. Проценко, Ф. Р. Родіонову) присуджено республіканську премію.

Активно провадяться дослідження по проблемі «Пошук і вивчення нових фармакологічних засобів» у Харківському науково-дослідному інституті ендокринології та хімії гормонів, Дніпропетровському науково-дослідному інституті гастроenterології, Львівському медичному (проф. М. М. Туркевич з співробітниками) і Харківському фармацевтичному (проф. П. О. Петюнін з співробітниками) інститутах.

У Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті, Київському інституті удосконалення лікарів і Запорізькому медичному інституті на протязі ряду років інтенсивно провадяться дослідження по створенню нових лікарських препаратів з рослин. У цих інститутах створюються нові лікарські препарати з групи серцевих глікозидів, полісахаридів, поліфенолів, алкалоїдів та інших сполук. Успішно ведуться дослідження у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті по півсинтезу серцевих глікозидів і стероїдних агліконів з алкалоїдами.

Вивчення рослинної лікарської сировини і створення нових лікарських препаратів з рослин і культури тканин набуває все більш важливого значення у зв'язку з різким збільшенням лікарських хвороб, що викликаються, в основному, широким використанням синтетичних лікарських речовин і антибіотиків. Численні дослідження, проведені з хімічного мутагенеза, дають можливість говорити про генетичну небезпечності деяких синтетичних лікарських препаратів, особливо цитостатичних засобів.

Підводячи підсумки дослідженням по створенню нових лікарських засобів, можна констатувати, що розвиток медичної хімії, фармації і фармакології, удосконалення хімічного виробництва здійснили по суті революцію у фармакотерапії. Стероїдні гормони і серцеві глікозиди, психо-фармакологічні засоби, судинно-активні речовини, антибіотики, місцевоанестезуючі, протитуберкульозні та інші засоби відіграли важливу роль у профілактиці і лікуванні багатьох важких захворювань.

Дальший розвиток фармації у галузі створення нових лікарських засобів завжди має базуватися на розвитку таких фундаментальних наук, як хімія, біохімія, біологія.

Турбота про здоров'я радянських людей — одне з найважливіших завдань нашої медицини, складовою частиною якої є і фармація. Розв'язання цього завдання, як це було ще раз підкреслено на XXV з'їзді КПРС, сприятиме гармонічному розвитку людини, продовженню тривалості життя і збереженню на тривалий період її активної діяльності.

УДК 547.569.2:547.631.7

ІНФРАЧЕРВОІ СПЕКТРИ ВБИРАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТИВ, ЩО ВІДНОСЯТЬСЯ ДО ГРУПИ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ІХ ПОХІДНИХ

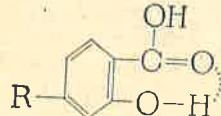
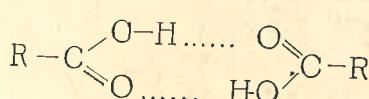
А. Ф. МИНКА, М. М. ТУРКЕВИЧ

Львівський медичний інститут

Інфрачервоні спектри лікарських засобів широко використовуються у фармацевтичному аналізі. Їх застосування описано в Державній фармакопеї СРСР X видання (2). З'явилося ряд атласів, де розглядаються ІЧ спектри лікарських препаратів. Проте в них немає віднесення окремих смуг до відповідних коливань, що важливо для встановлення структури молекул речовини та з'ясування зв'язку між хімічною структурою та фармакологічною дією препарату. Це можна пояснити тим, що до недавнього часу ряд смуг вбирає не вдавалося ідентифікувати.

Нами вивчено дев'ять препаратів, що містять карбоксильну групу (бензойна, саліцилова, ацетилсаліцилова, холева, нікотинова, фолева, глутамінова і *n*-амінобензойна кислоти, метіонін), три солі (натрію саліцилат, кальцію лактат і глуконат) і один лактон (аскорбінова кислота). Ці лікарські засоби характеризуються високо інтенсивними та середньо інтенсивними смугами вбирання в ділянці 1340—1303 см⁻¹ та вбиранням різної інтенсивності в ділянці 1050—1018 см⁻¹ (для пара-аміносаліцилової кислоти смуга ледве помітна), 870—832, 708—600 см⁻¹. На жаль, усі чотири характерні смуги не відносяться до окремих коливань, а є результатом накладання δ і ν коливань циклів, νC—O, νCOO⁻, δOH, ρCH, ωCH.

Бензойна, ацетилсаліцилова, холева, нікотинова та фолева кислоти виявилися димерами (I), про що свідчить наявність дуже інтенсивних коливань $\nu C=O$ при 1714—1686 см⁻¹ та νOH в ділянці 3025—2465 см⁻¹. Саліцилова та пара-аміносаліцилова кислоти — це внутрішньомолекулярні сполуки (II) з $\nu C=O$ при 1670—1641 см⁻¹ та νOH при 3402—2878 см⁻¹.



На наявність складноефірних угруповань в молекулах ацетилсаліцилової та аскорбінової кислот вказують інтенсивні смуги при 1755 або відповідно 1752 см^{-1} .

Метіонін та глютамінова кислоти характеризуються сильними смущальними властивостями.

гами, які відповідають амонієвим солям $R-\overset{\oplus}{\text{NH}_3}\text{CH}-\overset{\ominus}{\text{C}(=\text{O})\text{O}}$, а саме

νNH при 3075 і 2940 см^{-1} (або відповідно 3070 — 2940 см^{-1} і 2495 см^{-1}), $\delta_{\text{as}}\text{NH}$ при 1642 см^{-1} (для глютамінової при 1640 см^{-1}) та $\delta_s\text{NH}$ при 1526 см^{-1} (для останньої 1518 см^{-1}). Крім груп NH_3^+ , в молекулах цих речовин є іони $\text{--C}(=\text{O})^-$, наявність яких показують сильні

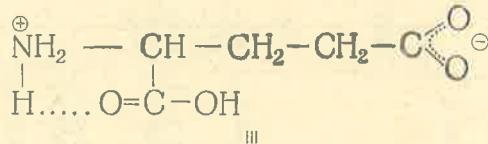
Чиселні вирази в спектрі вибраних карбонових кислот та їх похідних в таблицях броміду калію (см⁻¹)

Кислоти				Кислоти		Кислоти		Кислоти					
бензойна	саліцилова	анети- саліцилова	Нагрію саліцилат	Кашкью лактат	Кальціо глюконат	Холева	нікотинова	Метонін	глутаміно- ва	фолева	шара-аміно- саліцилова	асторбіно- ва	
706 с.	698 с.	700 с.	700 с.	690 сл.	675 ср. 700 сл.	630 ср. 690 сл.	683 ср. 695 сл.	675 ср. 705 сл.	685 сл. 705 сл.	675 сл. 702 сл.	706 сл.	690 ср.	
760 с.	756 ср. 791 сл.	743 с.	715 сл. 734 ср.	715 сл. 734 ср.	778 сл. 782 сл.	757 ср. 782 ср.	748 с.	791 сл. 812 сл. 832 сл.	750 сл. 740 сл. 803 ср. 857 ср. 895 сл.	750 сл. 760 сл. 765 сл. 782 сл. 809 сл. 867 сл.	735 сл. 754 сл. 768 сл. 782 сл. 820 сл. 840 сл.	724 сл. 760 сл. 770 сл.	724 сл. 760 сл.
810 ср. 856 сл.	804 ср. 860 сл.	810 сл. 852 сл.	860 ср. 860 сл.	841 ср.	866 ср.	812 сл. 860 сл.	880 сл.	803 ср. 857 ср. 895 сл.	809 сл. 867 сл.	820 сл. 840 сл.	810 сл. 830 сл. 860 сл. 888 сл.	822 сл. 870 сл.	822 сл. 870 сл.
891 ср.	918 с.	903 ср.	900 ср.	903 сл.	900 сл.	903 сл.	903 сл.	915 сл.	913 сл.	916 сл.	915 сл.		
937 с.	956 сл. 996 сл.	971 ср. 990 с.	984 с. 990 с.	953 сл. 990 сл.	937 ср. 990 сл.	930 ср. 946 ср.	929 сл. 951 ср. 983 сл.	955 ср. 951 ср. 1012 с.	948 ср. 980 сл. 970 с.	947 ср. 980 сл. 970 с.	945 сл. 972 сл. 1002 сл.	974 ср.	991 ср.
1000 сл. 1028 ср.	1032 ср. 1072 ср.	1014 ср. 1041 ср.	1041 ср.	1030 ср. 1083 ср.	1053 ср. 1065 сл. 1083 ср.	1018 ср. 1065 сл. 1083 ср.	1016 сл. 1045 с.	1035 ср. 1042 сл. 1083 ср.	1022 сл. 1046 ср. 1058 ср.	1025 сл. 1041 ср. 1078 ср.	1044 ср. 1050 сл. 1060 сл.	1050 сл. 1050 сл. 1080 сл.	1030 с.
1100 сл. 1128 ср.	1095 сл. 1109 сл.	1104 сл. 1126 сл.	1126 сл.	1104 сл. 1103 сл.	1080 с. 1100 сл.	1080 с. 1114 сл.	1103 сл.	1125 сл. 1155 сл. 1177 сл.	1126 сл. 1126 сл. 1150 сл. 1164 сл. 1175 сл. 1196 сл.	1127 сл. 1136 сл. 1150 сл. 1162 сл. 1163 сл. 1180 сл.	1102 сл. 1130 сл. 1150 сл. 1165 сл. 1169 сл. 1190 сл.	1102 сл. 1130 сл. 1150 сл. 1165 сл. 1169 сл. 1192 сл.	1050 сл. 1050 сл. 1080 сл.
1182 сл. 1210 сл.	1188 с. 1218 ср.	1182 сл. 1203 ср.	1188 с. 1218 ср.	1182 сл. 1203 ср.	1182 сл. 1212 ср.	1182 сл. 1212 ср.	1182 сл. 1212 сл.	1187 сл. 1228 сл. 1245 сл.	1187 сл. 1238 сл. 1260 сл.	1189 сл. 1214 сл. 1238 сл. 1260 сл.	1189 сл. 1214 сл. 1238 сл. 1260 сл.	1192 сл. 1200 сл. 1229 сл. 1246 сл.	1192 сл. 1200 сл. 1223 сл. 1243 сл.
1223 сл. 1292 с.	1248 с. 1294 с.	1257 сл. 1295 с.	1247 сл. 1295 с.	1247 сл. 1295 сл.	1276 сл. 1270 с.	1276 сл. 1270 с.	1276 сл. 1295 сл.	1245 сл. 1275 сл. 1295 сл.	1245 сл. 1275 сл. 1295 сл.	1230 сл. 1250 сл. 1260 сл.	1230 сл. 1250 сл. 1260 сл.	1229 сл. 1246 сл. 1260 сл.	1223 сл. 1243 сл. 1276 сл.
1324 с.	1324 ср.	1315 с.	1316 ср. 1365 сл.	1316 ср. 1365 сл.	1333 ср.	1303 ср.	1304 с. 1323 с.	1305 ср. 1310 ср. 1323 с.	1305 ср. 1310 ср. 1352 ср.	1292 с. 1303 с. 1340 ср.	1292 с. 1303 с. 1350 сл.	1324 с.	1362 с. 1388 с. 1392 сл.
1384 сл.	1371 ср.	1375 с.	1378 с.	1376 сл.	1376 сл.	1376 сл.	1376 сл.	1384 с.	1384 с.	1384 с.	1384 с.		

1423 c.	1404 сл.	1418 ср.	1403 ср.	1414 сл.	1417 с.	1421 ср.	1412 ср.	1421 ср.	1412 ср.	1460 ср.					
1442 c.	1443 c.	1460 ср.	1467 с.	1425 с.	1430 ср.	1425 с.	1430 ср.	1437 сл.	1445 сл.	1448 с.	1460 ср.				
1442 c.	1443 c.	1460 ср.	1474 ср.	1484 с.	1479 ср.	1479 ср.	1470 сл.	1466 сл.	1450 сл.	1485 с.	1502 ср.				
1494 ср.	1484 с.	1521 сл.	1580—	1596 сл.	1594 с.	1542 сл.	1545 сл.	1526 с.	1548 сл.	1548 сл.	1557 сл.	1566 сл.	1572 сл.	1594 с.	1506
1581 ср.	1580 ср.	1596 сл.	1594 с.	1586 с.	1620 с.	1620 с.	1620 с.	1582 сл.	1585 ср.	1583 сл.	1583 сл.	1572 сл.	1572 сл.	1594 с.	1607 с.
1600 ср.	1611 с.	1604 с.	1647 сл.	1652 сл.	1620 с.	1647 сл.	1652 сл.	1655 с.	1642 ср.	1600 ср.	1640 сл.	1641 с.	1641 с.	1640 сл.	1641 с.
1618 с.	1660 с.	1670 с.	1692 с.	1755 с.	1810 сл.	1810 сл.	1810 сл.	1692 сл.	1680 ср.	1680 ср.	1695 с.	1695 с.	1695 с.	1672 с.	1752 ср.
1821 сл.	1912 сл.	1968 сл.	1915 сл.	1915 сл.	1900 с. III.	1900 с. III.	1900 с. III.	1708— 1714 с.	1923 ср.	1923 ср.					
1985 сл.	2083 сл.	2377 сл.	2401	2465 ср. ш.	2492 сл.	2495 сл.	2495 сл.	2465 ср. ш.	2492 сл.	2495 сл.	2400 сл.	2400 сл.	2400 сл.	2270 сл. III.	2100 сл.
2356 ср.	2532 с.	2550 сл.	2550 сл.	2640 сл.	2465— 2507 ср.	2620 сл.	2665 сл.	2665 сл.	2640 сл.	2640 сл.	2572 сл.	2572 сл.	2572 сл.	2360 сл.	2375 сл.
2576 с.	2612 с.	2675 сл.	2680 сл.	2675— 2695 сл.	2695 сл.	2640 сл.	2685 сл.	2685 сл.	2647 сл.	2647 сл.	2578 сл.	2578 сл.	2578 сл.	2542 сл.	2550 сл.
2680 сл.	2701 сл.	2760— 2775 сл.	2775 сл.	2795 сл.	2870 с.	2890 сл.	2840 сл.	2780 сл.	2750 сл.	2750 сл.	2685 сл.	2685 сл.	2685 сл.	2640 сл.	2750 сл. III.
2855 с.	2870 с.	2838 сл.	2880 сл.	2795 сл.	2870 с.	2830 ср. ш.	2840 сл.	2800 сл.	2850 сл.	2850 сл.	2800 сл.	2800 сл.	2800 сл.	2921 сл.	2921 сл.
3020	3020 с.	3025 сл.	3064 сл.	3020— 3320	3075 сл.	3075 сл.	3075 сл.	2946 сл.	2944 с.	2940 сл.	2932 сл.	2932 сл.	2932 сл.	3018 сл.	3040 сл. III.
3078	3070 с.	3025 сл.	3064 сл.	3020— 3320	3075 сл.	3075 сл.	3075 сл.	2984 сл.	2932 сл.	2925 сл.	2970 сл.	3070 сл.	3070 сл.	3120 сл. III.	3120 сл. III.
3245 с.								3170 с. III.	3080 сл.	3076 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3335 сл.	3240 сл.
								3354 с.	3395 ср. ш.	3076 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3335 сл.	3230 сл.
								3425 с.	3480 ср.	3080 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3075 сл.	3480 сл.	3324 сл.
														3402 сл.	3418 сл.
															3580 сл.

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ: с.—сильні, ср.—середні, сл.—широкі, сл.—слабі смуги вібрації.

смуги $\nu_{as}COO^-$ при 1585 см^{-1} (і відповідно 1593 см^{-1}) та ν_sCOO^- при 1421 см^{-1} . Глютамінова кислота належить до моноамінодикарбонових кислот. Наявність двох карбоксильних груп зумовлює виявлення $\nu C=O$ при $1765-1750 \text{ см}^{-1}$ (як мономер) або при $1720-1710 \text{ см}^{-1}$ (як димер). Проте в цих ділянках відсутні будь-які вибрання. Можливо, що досить інтенсивна смуга при 1640 см^{-1} відповідає не тільки антисиметричним коливанням (характерним для амонієвих солей), але є результатом накладання зазначених вибрань з вибраннями, які відповідають водневим зв'язкам $C=O \dots H=N$, що описано в хімічній літературі (3). Інакше можна пояснити відсутність вільних карбонильних груп в молекулах кристалічної глютамінової кислоти. Можливо, що структура цієї лікарської речовини відповідає формулі III.



Залишок глютамінової кислоти знаходиться в молекулі фолієвої кислоти, проте сильна смуга при 1640 см^{-1} у випадку другої речовини майже зникає у зв'язку із значним зниженням основності групи NH (амінна група переходить в аміду).

У спектрах солей (натрію саліцилату, кальцію лактату і глуконату) відсутні коливання $\nu C=O$, а з'являються сильні смуги вибрання $\nu_{as}COO^-$ (4) у ділянці $1620-1580 \text{ см}^{-1}$ та ν_sCOO^- при $1403-1375 \text{ см}^{-1}$. Ряд коливань ν і δ циклів, ν , γ і δOH , δ , ω , ρ і τCH , $\nu C=C$ підтверджують структуру досліджуваних речовин (див. таблицю).

^{13}C спектри знімали на спектрофотометрі UR-20 в ділянці $3700-700 \text{ см}^{-1}$, в таблетках броміду калію, а для деяких речовин у хлорформових розчинах. Чистота препаратів відповідала вимогам ДФХ.

Висновки

1. Бензойна, ацетилсаліцилова, холева, нікотинова та фолева кислоти являють собою в кристалічному вигляді димери, а саліцилова і пара-аміносаліцилова — внутрішньомолекулярні сполуки, про що свідчать розміщення $\nu C=O$ і νOH .

2. На основі розміщень νNH , δNH , ν_{as} і $\nu_s COO^-$ можна твердити, що метіонін та глютамінова кислота є амонієвими солями цвітеріонної структури.

ЛІТЕРАТУРА

- Арзамасцев А. П., Яскина Д. С., Ультрафіолетовые и инфракрасные спектры лекарственных веществ, М., «Медицина», 1975.
- Беллами Л., Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул, М., «Мир», 1971.
- Брайд Дж., Эглинтон Г., Применение спектроскопии в органической химии, М., «Мир», 1967.
- Гордон А., Форд Р., Спутник химика, М., «Мир», 1976.
- Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.

Надійшла 4.II 1977 р.

INFRARED ABSORPTION SPECTRA OF DRUGS BELONGING TO THE GROUP OF CARBONIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

A. F. MYNKA and M. M. TURKEVICH
Lviv Medical Institute

SUMMARY

The authors studied the IR-spectra of 13 drugs which belong to the group of carbonic acids and their derivatives and carried out a correlation of the main absorption frequencies. Spectral data confirm that benzoic, acetylstalycilic, cholic, nicotinic, folic acids are dimers in the crystalline form while salycilic acid, PAS are intramolecular compounds.

КИСЛОТНИЙ ГІДРОЛІЗ ТІОФОСФАМІДНИХ МОДИФІКАЦІЙ БЕРБЕРИНУ

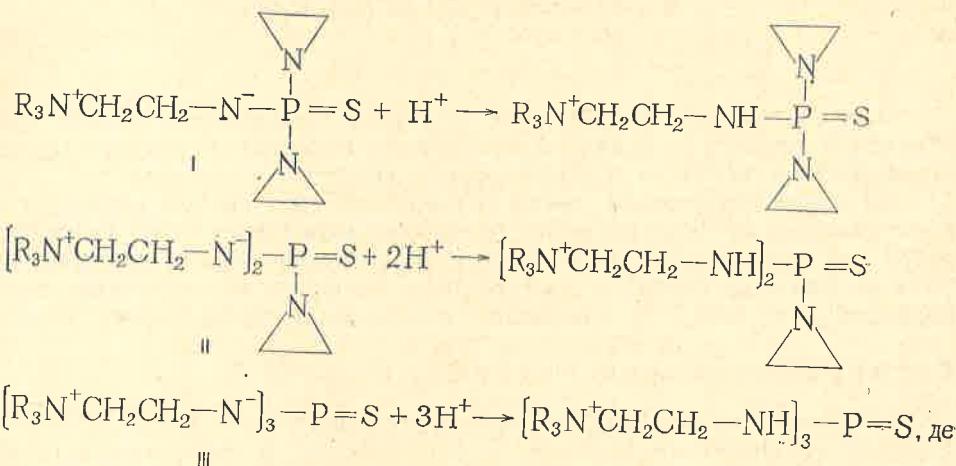
Л. І. ПЕТЛИЧНА

Львівський медичний інститут

Для синтезованих раніше тіофосфамідних похідних берберину та ацетонілберберину (5, 6) характерна виражена противухлинна активність в експерименті (4, 7, 8). Тому вивчення хімічних властивостей і структурних особливостей цих молекул має певне значення. Ми поставили собі за мету вивчити реакції синтезованих речовин з мінеральними кислотами та ідентифікувати одержані продукти гідролізу. Ідентифікацію продуктів здійснювали за допомогою ТШХ, елементним аналізом на вміст азоту, сірки, фосфору і хлору, температурою топлення тощо.

Реакції проводили з 0,1 н. розчином соляної та сірчаної кислот при кімнатній температурі і при нагріванні, з концентрованою соляною кислотою та з калію роданідом в розчині сірчаної кислоти при кімнатній температурі і при нагріванні.

На основі експерименту встановлено, що тіофосфамідні похідні берберину й ацетонілберберину (типу I, II, III) мають слабі основні властивості і цвітеріонну структуру, в результаті чого титруються 0,1 н. розчином соляної або сірчаної кислоти. При цьому утворюються відповідні солі за схемою



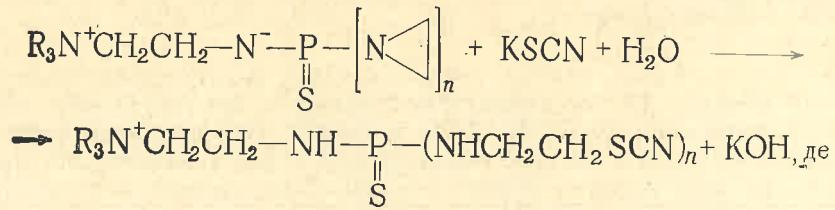
R_3N — берберин або ацетонілберберин.

При нагріванні сполук типу I і II в 0,1 н. розчині соляної кислоти на протязі 1—2 годин йде розкриття нерозкритих етиленімінних циклів з утворенням 2-хлоретиламінних груп. У випадку проведення реакції гідролізу 0,1 н. розчином сірчаної кислоти сполук типу I, II, III при кип'ятінні на протязі 2—3 годин спостерігається повний розрив усіх цвітеріонних зв'язків з утворенням сульфату берберину.

При гідролізі в цих умовах ацетонілберберину або його тіофосфамідних модифікацій має місце не тільки розщеплення всіх цвітеріонних зв'язків, а і відщеплення ацетонільних залишків з утворенням сульфату берберину. Гідроліз концентрованою соляною кислотою приводить також до розриву цвітеріонного ланцюга з утворенням берберину хлориду та, ймовірно, полімерів етиленамідів тіофосфорних кислот.

Як відомо, похідні етиленімінів у кислих середовищах у присутності роданіну калію розкривають етиленімінні цикли з утворенням заміщених 2-тіоціанетиламінів (1, 2). Цей метод застосовується для кількісного визначення препаратів, які містять у собі етиленімінні цикли.

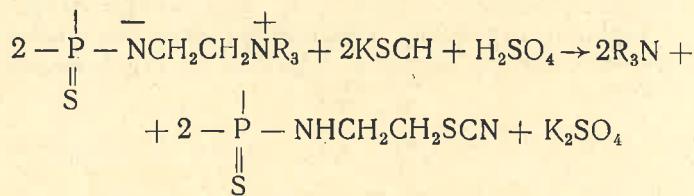
Проведені нами дослідження показали, що синтезовані сполуки типу I і II також розкривають нерозкриті етиленімінні цикли з утворенням 2-тіоціанетильних груп за схемою



R_3N — берберин або ацетонілберберин,
 $n=1,2$.

Цвітеріонний зв'язок у зазначених умовах не руйнується. Цей метод можна використати і для кількісного визначення даних сполук.

У випадку сполук типу III зазначені реакції на холоді не проходять. Але при нагріванні до температури $50-60^\circ C$ на протягі 1—2 годин відбувається руйнування цвітеріонного ланцюга в середньому на 50—70%. Реакцію можна представити схемою



Нам не вдалося знайти умови, при яких цвітеріонний ланцюг руйнувався б на 100%, що дало б можливість використати цей метод для кількісного визначення досліджуваних сполук.

На основі одержаних даних встановлено, що при кислотному гідролізі тіофосфамідних похідних берберину може проходити утворення солей цих похідних або розкриття етиленімінних циклів: залежно від умов можливе руйнування цвітеріонних ланцюгів з виділенням солей берберину та, ймовірно, полімерів етиленамідів тіофосфорних кислот.

Експериментальна частина

1. Точну наважку (0,050 г) препарату (сполуки типу I, II, III) розчиняють у 30—50 мл метанолу і титують 0,1 н. розчином сірчаної або соляної кислоти в присутності індикатора бромфенолового синього до зміни забарвлення від фіолетово-синього до темно-жовтого.

При розрахунках для сполук типу I на моль речовини йде 1 моль взятої кислоти, для сполук типу II — 2 молі, для сполук III — 3 молі кислоти.

2. До 0,5 г триберберин заміщеного тіофосфаміду, розчиненого в 20 мл хлороформу, додають 30 мл метанолу, насиченого сухим хлористим воднем, добре перемішують і залишають на дві доби при кімнатній температурі. Виділений продукт перекристалізовують з метанолу. Одержану коричневий порошок солі з т. top. $118-119^\circ C$ (розкл.) та значенням R_f на силуфолі R в системі н-бутанол — ацетатна кислота — вода (4:1:5) — 0,47, для основи — 0,42.

Знайдено в %: N 6,28, S 2,80, 2,88, P 2,66, 2,61, Cl 7,83, 7,90.
 $C_{60}H_{72}Cl_3N_6O_{15}PS$.

Вираховано в %: N 6,18, S 2,36, P 2,28, Cl 7,83.

Аналогічно одержують відповідні солі сполук I і II.

3. 0,001 моля сполуки III (триберберин заміщене тіофосфаміду) кип'ятять у 20 мл 0,1 н. розчину сірчаної кислоти на протязі 1—3 годин. Розчинник випаровують на водяному огрівнику, а смолистий залишок розтирають з великою кількістю ефіру. Одержану порошок, який після перекристалізації з невеликої кількості води являє собою жовті кристали сульфату берберину. Т. топл. 270—272°C (розкл.), літературні дані — 274°C (розкл.) (9). Значення Rf на пластинці силуфолу в системі н-бутанол — ацетатна кислота — вода (4:1:5) — 0,27, яке співпадає зі значенням Rf свідка.

Знайдено в %: N 3,36, 3,30, S 7,43, 7,57. $C_{20}H_{19}NO_8S$.
Вираховано в %: N 3,23, S 7,40.

Аналогічно проходить гідроліз сполук типу I, II, III та ацетонілберберину з утворенням сульфату берберину.

Реакція гідролізу цих же сполук при кип'ятінні в концентрованій соляній кислоті приводить до утворення хлориду берберину. Т. топл. 185—187°C співпадає з літературними даними (3), а значення Rf 0,25 — зі значенням Rf свідка. Крім того, з маточних розчинів виділяються смолисті речовини, ймовірно, полімери етиленамідів тіофосфорних кислот.

4. Точну наважку (20—30 мг) препарату типу I, II розчиняють у 20—30 мл метанолу або суміші метанол — хлороформ (1:1), додають 10 мл 50% розчину роданіду калію та 20 мл 0,1 н. розчину сірчаної кислоти. Розчин збовтують і залишають при кімнатній температурі на 15—20 хв. після чого додають 5—6 крапель індикатора бромтимолового синього і надлишок кислоти відтитровують 0,1 н. розчином лугу до зміни забарвлення від жовтого до інтенсивно-зеленого. За цих же умов проводять і контрольний дослід.

Вміст препарату розраховують за різницю між контрольним та основним визначенням за формулою

$$X \% = \frac{E \cdot (Y_0 - Y_1) \cdot K \cdot 100}{a}, \text{де}$$

E — еквівалент речовини, який відповідає 1 мл 0,1 н. розчину лугу,
 Y_0 — кількість 0,1 н. розчину ідкого натру в контрольному досліді, мл,
 Y_1 — кількість 0,1 н. розчину ідкого натру в досліджуваному досліді, мл,
 K — коефіцієнт поправки,
 a — наважка, г.

У випадку сполук типу II після розчинення препарату в органічному розчиннику та додавання 10 мл 50% розчину роданіду калію і 20 мл 0,1 н. розчину сірчаної кислоти суміш нагрівають на водяному огрівнику приблизно на протязі години. Після охолодження титують та розраховують кількість препарату, як наведено вище. Препарат титується не більш як на 50—70%.

Висновки

1. Встановлено, що тіофосфамідні модифікації берберину і ацетонілберберину з 0,1 н. розчинами мінеральних кислот при кімнатній температурі утворюють солі, а при нагріванні розкривають нерозкриті етиленімінні цикли.

2. У кислих середовищах при кімнатній температурі у присутності роданіду калію ці сполуки розкривають нерозкриті етиленімінні цикли з утворенням 2-тіоціанетиламідних груп, а при нагріванні руйнуються з частковим розщепленням цвітеріонних ланцюгів.

3. Фармацевтичний журнал, № 1, 1979 р.

3. Встановлено, що при кип'ятінні в 0,1 н. розчині сірчаної кислоти тіофосфамідні похідні берберину розкладаються з утворенням сульфату берберину, а в концентрованій соляній кислоті утворюється хлорид берберину та, ймовірно, полімери етиленамідів тіофосфорних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бушкова М. М., Ковальчук Т. В., Шах Ц. І., Фармацевтичн. журн., 1972, № 1, 24—30.
2. Владзимирська Е. В., Маслова Л. І., В кн.: Совр. пробл. фармацевт. науки і практики, К., 1972, 388—390.
3. Давидянц С. Б., Садников Ю. Д., Ізв. АН Тадж. ССР, 1963, № 3 (12), 46—49.
4. Ивасивка С. В., Потопальский А. И., Семенюк Т. Н., Пробл. пат. в экспер. и клинике, М., 1974, 211—214.
5. Петличная Л. И., Туркевич Н. М., Тезисы докл. I научн. конф. Урала и Сибири, Тюмень, 1973, 40—41.
6. Петлична Л. І., Туркевич М. М., Фармацевтичн. журн., 1975, № 6, 40—42.
7. Семенюк Т. Н., Потопальский А. И., Ивасивка С. В., Фармакол. и токсикол., 1975, вып. 10, 94—95.
8. Шишак Г. В., Йордан А. М., В кн.: Совр. пробл. фармацевт. науки і практики, К., 1972, 479—480.
9. Юнусов С. Ю., Алкалоиды, Ташкент, 1968.

Надійшла 6.07.1977 р.

ACID HYDROLYSIS OF THIOPHOSPHAMIDE BERBERIN MODIFICATIONS

L. I. PETLICHNAYA
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Thiophosphamide modifications of berberin and acetonylberberin in 0.1 N hydrochloric or sulfuric acids at room temperature form corresponding salts; heating causes breaks of the unopened ethylenimine cycles with formation of 2-chlorethyl groups. These compounds in acid media in the presence of potassium rhodanide opens under normal conditions the unopened ethylenimine cycles with formation of 2-thiocyanethylamide groups while heating causes partial disintegration.

It is shown that acid hydrolysis with 0.1 N sulfuric acid leads to disintegration of substances up to formation of berberin sulfate. In concentrated hydrochloric acid berberin hydrochloride is formed and also, apparently, polymeres of ethylenamides of thiophosphoric acids.

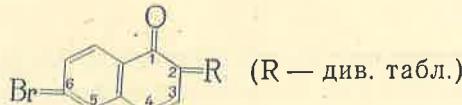
УДК 615.281.8.012

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 6-БРОМ-1,2-НАФТОХІНОНУ

М. С. ОЛЕЙОВСЬКА, О. І. БЄСЯДЕЦЬКА,
Е. Л. КРИЛОВА, Л. В. ЛОЗЮК
Львівський медичний інститут

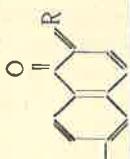
Ряд похідних о-нафтохіону, в тому числі 6-бром-1,2-нафтохіон, має виражену активність щодо вірусних інфекцій (1—3). 6-Бром-1,2-нафтохіон рекомендованій для клінічного вивчення під назвою бенафтон як засіб при лікуванні герпесвірусних захворювань (1).

Виходячи з реакційної здатності карбонільної групи в положенні 2 молекули 6-бром-1,2-нафтохіону ми поставили собі за мету конденсувати тіосемікарбазид, фенілсемікарбазид, гідроксиламіну гідрохлорид та деякі гідразиди кислот: *n*-нітро-, *o*-оксибензоатної та ізонікотинової для одержання сполук загальної формули



для вивчення їх на виявлення противірусної і протимікробної активності.

Конденсацію проводили у спиртово-водному середовищі. Одержані 2-заміщені похідні 6-бром-1,2-нафтохіону з виходом від 50,0 до 83,5 %. Синтезовані речовини являли кристалічні порошки жовтого,



Похідні 6-бром-1,2-нафтохіону загальної формулі $\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_3=\text{O}-\text{R}$

Речовина (шифр)	R	Вихід, %	Г. топк., °С	Знайдено, %	Емпірична формула	Вирахува- но, %	Значен- ня Rf	Систе- ма	Забарвлення плям
I	$\text{H}_2\text{NCSNNH} = (2)$	53,2	192—193	N 13,79 S 9,77 Br 25,38	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{SO}$	N 13,55 S 10,33 Br 25,76	0,86 0,88	A	рожево-червоне
IV	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=$	75,2	≈ 130 розкл. 216—217	N 11,25 Br 21,61	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$	N 11,35 Br 21,59	0,12	B	бузково-фіолетове
II	$n\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=$	50,0	3 "розкл. 184—187	N 10,79 Br 20,04	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_4$	N 10,50 Br 19,97	0,02	B	темно-синє
V	$\text{NC}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=$	58,9	3 "розкл. 220—222	N 11,57 Br 22,85	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$	N 11,80 Br 22,43	0,44 0,12	B	не проявляється темно-синє
VI	$o\text{-OH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=$	83,5	3 "розкл. 228—231	N 7,62 Br 21,93	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$	N 7,53 Br 21,52	0,72 0,62	B	малинове рожеве
III	$\text{NO}-\text{N}=$	73,0	3 "розкл. 228—231	N 5,25 Br 31,31	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_2$	N 5,56 Br 31,71	0,84 0,75	A	ясно-рожеве темно-синє
6-Бромнафтохіон-1,2									

оранжевого або коричневого кольору, нерозчинні у воді, ефірі, бензолі, хлороформі, розчинні в ДМСО, ДМФА, при нагріванні — у спиртах, діоксані, ацетоні.

Результати синтезу одержаних сполук підтверджено кількісним визначенням азоту і брому (див. табл.).

Методом хроматографії на папері Filtrak FN-1, просоченому 5% розчином силікону в циклогексані в системах: А. Аміловий спирт — піridин — вода (3:2:1,5), Б. Пропанол — вода (4:1), В. Ізоаміловий спирт — колідин — вода (10:2:1), встановлено значення Rf синтезованих речовин (4—6). Плями проявлялися в УФ області світла і 5% розчином гідроокису натрію.

Протиірусну активність синтезованих речовин вивчали в дослідах на курячих ембріонах, інфікованих вірусом грипу А (Англія) 42/72 антигенної різновидності H_3N_2 . Помітної інгібуючої дії на репродукцію вірусу виявлено не вдалося.

Бактерицидну і бактеріостатичну активність синтезованих речовин вивчали в концентраціях 10, 5, 1 і 0,5 мг/мл на 18-годинній культурі стрептокока *Streptococcus haemolyticus*, штам 18, яка містила 250 000 мікробних тіл в 1 мл.

У результаті досліджень виявили бактеріостатичну активність у 6-бром-1,2-нафтохіон-2-тіосемікарбазону, 6-бром-1,2-нафтохіон-2-*n*-нітробензоїлгідразону та 6-бром-1,2-нафтохіон-2-оксиму. Речовини пригнічували розмноження

стрептокока в усіх досліджуваних концентраціях. 6-Бром-1,2-нафтохіон-2-оксим виявляє бактерицидний ефект в концентрації 5 мг/мл, а 6-бром-1,2-нафтохіон-2-семікарбазон і 6-бром-1,2-нафтохіон-2-ізонікотиноїлгідрозон — бактеріостатичну дію в концентрації 10 мг/мл.

Експериментальна частина

Синтез 6-бром-1,2-нафтохіон-2-оксиму. До киплячого розчину 0,01 моля 6-бром-1,2-нафтохіону в 100 мл метанолу додають гарячий розчин 0,01 моля гідроксиламіну гідрохлориду в 10 мл води і кип'ятять на протязі 2—3 хв. на водяному огрівнику в колбі зі зворотним холодильником. Охолоджують, утворений осад відфільтровують і перекристалізовують з діоксану.

Аналогічно одержують 6-бром-1,2-нафтохіон-2-тіосемікарбазон і -2-фенілсемікарбазон.

Синтез 6-бром-1,2-нафтохіон-2- [*p*-нітро-, -*o*-оксибензоїл- та -ізонікотиноїл-] гідрозонів. Киплячий розчин 0,01 моля 6-бром-1,2-нафтохіону в 20 мл льодяної ацетатної кислоти додають до гарячого розчину 0,01 моля гідразиду відповідної кислоти в 10 мл льодяної ацетатної кислоти. Охолоджують, утворений осад відфільтровують і перекристалізовують.

Висновки

1. При взаємодії 6-бром-1,2-нафтохіону з тіосемікарбазидом, фенілсемікарбазидом, гідроксиламіну гідрохлоридом та гідразидами *p*-ніtro-, *o*-оксибензоатної та ізонікотинової кислоти утворюються 2-заміщені похідні, не описані в хімічній літературі. Встановлено значення їх Rf в системах розчинників: аміловий спирт — піridин — вода (3:2:1.5), пропанол — вода (4:1), ізоаміловий спирт — колідин — вода (10:2:1).

2. В дослідах *in ovo* показано відсутність інгібуючої дії синтезованих речовин щодо вірусу грипу А (Англія) 42/72 (H_3N_2).

3. 6-Бром-1,2-нафтохіон-2-тіосемікарбазон, 6-бром-1,2-нафтохіон-2-*p*-нітробензоїлгідрозон і 6-бром-1,2-нафтохіон-2-оксим виявляють виражений бактеріостатичний ефект, а 6-бром-1,2-нафтохіон-2-оксим — бактерицидну дію в концентрації 5 мг/мл щодо *Streptococcus haemolyticus*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богданова Н. С., Николаєва И. С., Першин Г. Н., Фармакол. и токсикол., 1975, № 6, 728—731.— 2. Першин Г. Н., Богданова Н. С., Николаєва И. С., Грінєв А. Н., там же, № 1, 69—73.— 3. Стельмах С. Г., Вопр. вирусол., 1975, № 4, 54—57.
4. Koštir J. V., Slavík K., Chem. listy, 1950, 44, 17.— 5. Satake K., Seki T., Kagaku po Ryoiki (Japan), 1950, № 4, 557. C. A., 1951, 45, 4604.— 6. Sproston T., Bassett E. J., Anal. Chem., 1954, 25, 552.

Надійшла 20.05.1977 р.

SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 6-BROMINE-1,2-NAPHTHOQUINON

M. S. OLEIOVSKA, E. I. BESIADETSKA, E. L. KRYLOVA, L. V. LOZIUK
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Interaction of 6-bromine-1,2-naphthoquinon with thiosemicarbaside, phenylsemicarbaside, hydroxylamine hydrochloride and with hydrazides of *p*-nitro-, *o*-oxybenzoic and isonicotinic acids resulted in formation of 2-substituted derivatives. Their Rf values in solvent systems were established: amylalcohol-pyridine-water (3:2:1.5), propanol-water (4:1), isoamyl alcohol-collidin-water (10:2:1).

In *ovo* experiments showed absence of the inhibiting action of synthesized agents A influenza virus (England) 42/72 (H_3H_2). 6-bromine-1,2-naphthoquinon-2-thiosemicarbasone, -2-*p*-nitrobenzoyl hydrazone and -2-oxym have a marked bacteriostatic effect while 6-brom-1,2-naphthoquinon-2-oxym have a bactericidal effect in 5 mg/ml concentration against *Streptococcus haemolyticus*.

Ф СПЕКТРИ ВБИРАННЯ І КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГАЛОПЕРИДОЛУ

Е. Б. МУЖАНОВСЬКИЙ, С. Г. БЕЙКІН, А. І. СЄДОВ

Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

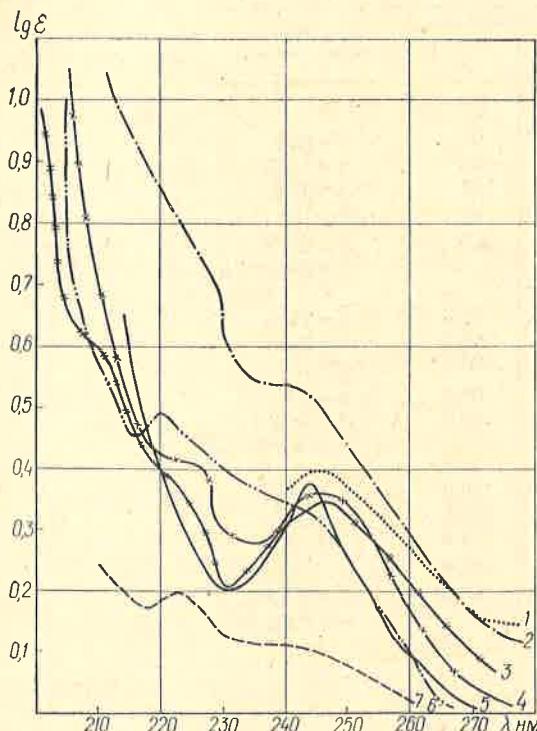
Галоперидол [4-(пара-хлорфеніл)1-(3'-пара)-фторбензил] пропіл]-піперидинол-4 — ефективний нейролептичний засіб (1, 3), який застосовується при лікуванні шизофренії (2) та інших захворювань.

За ТУ кількісне визначення галоперидолу проводиться спектрофотометрично, як розчинник застосовується вода (4). Описано газохроматографічні методи визначення препарату (6). Практичне визначення галоперидолу в контрольно-аналітичних лабораторіях (5) і наші спостереження свідчать про те, що цей метод недостатньо відтворюваний. Тому ми поставили собі за мету вивчити залежність максимуму вбирання галоперидолу від розчинника і pH середовища, а також розробити спектрофотометричний метод кількісного визначення його в препараті, таблетках та ампулах.

Як розчинники було використано воду, метанол, етанол, н-бутиanol, ефір, хлороформ, н-гексан, 0,01 н. розчин гідроокису калію в етанолі, 0,01 н. розчин соляної кислоти в етанолі. Спектри галоперидолу в різних розчинниках наведено на рисунку. Спектральні криві в усіх розчинниках мають максимуми в середньохвильовій смузі і відрізняються незначно. У воді галоперидол має смугу вбирання з максимумом 247—249 нм, в метанолі — 240 нм, в етанолі — 243 нм (аналогічні максимуми в 0,01 н. етанольних розчинах гідроокису калію та соляної кислоти), в бутанолі — 245 нм, в ефірі 220 нм і 243 нм, у хлороформі — 245 нм, н-гексані — слабо виражені максимуми 223 і 243 нм.

Оскільки найбільш чітко максимуми вбирання виражені в етанолі, ми і вибрали цей розчинник для кількісного визначення. Всі вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-16, в кварцевих кюветах з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 243 нм. Встановлено, що світловбирання етанольного розчину галоперидолу підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера в межах 1—20 мкг в 1 мл розчину при 243 нм, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 340 \pm 0,7$. Дані про визначення питомого показника вбирання наведено в табл. 1.

Визначення галоперидолу в препараті. Точну наважку галоперидолу 0,1 г розчиняють в мірній колбі на 100 мл і доводять етанолом до мітки (1). Точний об'єм розчину (1) доводять етанолом так, щоб в 1 мл містилося від 5 до 25 мкг препарату. Оптичну густину розчинів вимірювали, як описано вище.



Спектри вбирання галоперидолу:

1 — у хлороформі, 2 — в метанолі, 3 — у воді, 4 — в н-бутиanolі, 5 — в 96° етанолі, 6 — в ефірі, 7 — в н-гексані.

Таблиця 1
Результати визначення питомих показників вбирання галоперидолу в 96° етанолі

Концентрація галоперидолу, мкг/мл	Оптична густинна при 243 нм	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	Метрологічні характеристики
5	0,170	340	$\bar{X} = 340$
10	0,342	342	$\sigma = 1,63$
15	0,510	340	$\sigma_{\bar{X}} = 0,86$
20	0,676	338	$I_{0,95} = 2,36$ $A = \pm 0,7$ $a = 340 \pm 0,7$

вий фільтр з 1 г безводного сульфату натрію. Випарюють під феном або при кімнатній температурі, залишок кількісно переносять 96° етанолом в мірну колбу на 100 мл і доводять етанолом до мітки. Далі кількісне визначення галоперидолу проводиться так само, як і при визначенні його в препараті.

При визначенні галоперидолу в ампулах 1 мл об'єднаного розчину з 5 ампул розводиться дистильованою водою до 10 мл. Далі екстракцію і спектрофотометричне визначення галоперидолу проводять так само, як і при визначенні його в таблетках. Результати визначення галоперидолу в таблетках та ампулах наведено в табл. 2.

Таблиця 2
Результати кількісного визначення галоперидолу в препараті, таблетках та в ампулах

Взято галоперидолу, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
В препараті			
5	4,9	98	$\bar{X} = 99,6$
10	10,0	100	$\sigma = 1,673$
15	15,3	102	$\sigma_{\bar{X}} = 0,74$
20	19,6	98	$I_{0,95} = 1,9$
25	25,0	100	$A = \pm 1,8$ $a = 99,6 \pm 1,8$
В таблетках			
1,5	1,45	96,6	$\bar{X} = 99,96$
1,5	1,5	100,0	$\sigma = 3,36$
1,5	1,55	103,3	$\sigma_{\bar{X}} = 1,5$
1,5	1,45	96,6	$I_{0,95} = 3,85$
1,5	1,55	103,3	$A = \pm 3,37$ $a = 99,96 \pm 3,37$
В ампулах			
5	5,0	100,0	$\bar{X} = 100,0$
5	5,1	102,0	$\sigma = 3,16$
5	5,2	104,0	$\sigma_{\bar{X}} = 1,41$
5	4,8	96,0	$I_{0,95} = 3,62$
5	4,9	98,0	$A = \pm 3,62$ $a = 100 \pm 3,62$

Висновки

1. Вивчені УФ спектри вбирання галоперидолу в різних розчинниках.
2. Визначено питомий коефіцієнт вбирання галоперидолу в 96° етанолі при 243 нм ($340 \pm 0,7$).

Кількісне визначення галоперидолу в таблетках та ампулах. Точну належку порошку розтертих таблеток галоперидолу розчиняють у 10 мл дистильованої води, підлужують концентрованим розчином аміаку до pH 10 і екстрагують ефіром 4 раза по 10 мл протягом 5 хв. Ефірні екстракти відділяють, об'єднують і фільтрують через паперовий фільтр з 1 г безводного сульфату натрію. Фільтрат повністю випарюють під феном або при кімнатній температурі, залишок кількісно переносять 96° етанолом в мірну колбу на 100 мл і доводять етанолом до мітки. Далі кількісне визначення галоперидолу проводиться так само, як і при визначенні його в препараті.

При визначенні галоперидолу в ампулах 1 мл об'єднаного розчину з 5 ампул розводиться дистильованою водою до 10 мл. Далі екстракцію і спектрофотометричне визначення галоперидолу проводять так само, як і при визначенні його в таблетках. Результати визначення галоперидолу в таблетках та ампулах наведено в табл. 2.

3. Розроблено методику спектрофотометричного кількісного визначення галоперидолу в препараті, таблетках, ампулах. Помилка визначення не перевищує 3,62 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авруцкий Г. Я., В кн.: Вопросы психофармакологии, М., 1962, 363. — 2. Авруцкий Г. Я., Журн. невропат. и психиатрии, 1963, № 3, 418. — 3. Машковский М. Д., Лекарственные средства, 1965, 1, 58—59. — 4. ТУ № 72-13-74 от 25 апреля 1974 г. — 5. Фармацевтичн. журн. 1974, № 4, 16.

6. Fogelman A., Martensson E., Nyberg G., Ohman R., Naynum Schmiedebergs Arch. Pharmacol, 1974, № 2, 113—124.

Надійшла 28.06.1977 р.

UF-ABSORPTION SPECTRA AND QUANTITATIVE DETERMINATION GALOPERIDOL

E. B. MUZHANOVSKY, S. G. BEIKIN and A. I. SEDOV
Donetsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination

SUMMARY

A method of spectrophotometric quantitative determination of galoperidol in preparation, tablets and ampule solution has been developed. An optimum solvent for quantitative determination is 96° ethanol. The limits of concentrations was determined at which light absorption of galoperidol solutions obeys the law of Bouguer—Lambert—Beer. The specific absorption spectra were determined.

УДК 615.454.122:615.281

МАЗІ. XII. ПОЛІМІКСИНОВА МАЗЬ НА ВОДОРОЗЧИННІЙ ОСНОВІ

І. М. ПЕРЦЕВ, О. Х. ПИМИНОВ, Н. М. АВРУЩЕНКО, Г. С. БАШУРА,
О. І. ГОНЧАРОВ, Н. Г. ДЕДУХ, В. Ф. ДЕСЕНКО, Б. А. ЗАДОРОЖНИЙ,
Н. Д. КОВАЛЬЧЕНКО, В. П. ОЛІФІРЕНКО, М. О. ПЕНЬКОВ, О. І. ПЧЕЛІНА,
Д. П. САЛО, І. М. ТІМАШЕВА, Л. Д. ХАЛЕССЕВА, І. Ю. ХОЛУП'ЯК
Харківський фармацевтичний інститут, Харківський науково-дослідний
хімико-фармацевтичний інститут, Харківський медичний інститут, виробниче
об'єднання «Мосмедпрепараты»

Пошук нових мазевих основ є одним з першочергових завдань практичної фармації та медицини. Асортимент носіїв, що використовуються сьогодні у вітчизняній медичній практиці, не відповідає повністю сучасним вимогам. Як мазеві основи або їх компоненти найчастіше використовують вазелін та ланолін. Проте їх тривале використання хворими з дерматитами різної етіології, екземами та іншими хворобами викликає сенсибілізацію, симптоми алергії, подразнюючу дію, а також загальні запалювальні явища покрову шкіри, які легко переходят у хронічні течії процесу, так звану вазелінодермію. У зв'язку з цим сьогодні чітко простежується тенденція заміни вазеліну там, де це можливо, емульсійними і водорозчинними основами, які позбавлені недоліків, притаманних вуглеводневим та жировим носіям. Мазі на водорозчинних основах легко звільнюють та резорбують переважну більшість лікарських речовин, добре контактиують із шкірою, поглинають виділення шкіри та ран, добре вбираються, індиферентні відносно організму людини і тварин, легко видавлюються з туб, добре змиваються, не забруднюють одяг (2, 3).

Проте велика кількість запропонованих допоміжних матеріалів для виготовлення мазей та інших ліків ставить перед сучасним лікознавством складну проблему біофармацевтичного пошуку найефективнішого носія для кожної індивідуальної лікарської речовини (9).

Проведені нами у цьому напрямку дослідження (6, 8) показали, що багато антибіотиків та інших речовин значно краще звільнюються

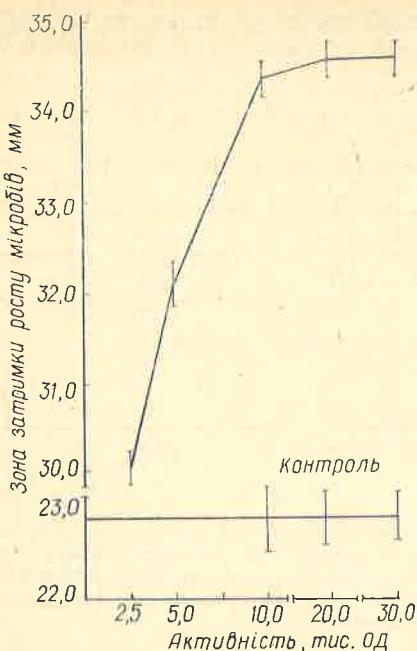


Рис. 1. Вплив концентрації поліміксину на активність мазі, виготовленої на водорозчинній основі.

Технологія виготовлення основи. До підігрітого водного розчину ($70-75^{\circ}\text{C}$) ПВП та ОС-20 додається МЦ, яка по мірі остигнання розчину набухає та розчиняється. Цьому сприяє ПВП як солюбілізатор. До одержаного таким чином гелю МЦ при помішуванні за допомогою пропелерної мішалки додають гліцерин та вазелінове масло.

Порівняльне мікробіологічне вивчення поліміксинової мазі на водорозчинній основі та гідрофілізований вазеліновій основі, яку використовували як контроль, показало, що її активність залежить в основному від концентрації антибіотика і в меншій мірі від присутності поверхнево-активних речовин (ПАР) в основі.

З даних, наведених в табл. 1 та на рис. 1, видно, що мазі з активністю 2500 ОД* на водорозчинній основі мали значно більші зони затримки росту тест-мікробів, ніж контрольний зразок, який містив 20000 ОД поліміксину. Збільшення кількості антибіотика від 2500 до 10000 ОД значно підвищує активність мазі. Дальше підвищення концентрації антибіотика приводить до незначного збільшення зон гальмування або не змінює їх взагалі.

Як і слід було чекати, зміна концентрації ПАР у складі мазі менше впливало на її активність і була помітною лише при концентрації 2,5—3,0%. Введення до складу основи від 1 до 10% вазелінового масла практично не впливало на активність мазі, у той час як додавання аеросилу (1%) приводило до різкого зменшення зон гальмування росту тест-культури.

Фармакологічні дослідження поліміксинової мазі та її носія вивчалися нами на морських свинках (самцях) голландської породи 2—3-місячного віку, вагою 300—400 г та кролях породи Шиншила, вагою 3100—3500 г.

Мазь або носій в кількості 0,5 г щодня втирали у виголену

та всмоктуються через шкіру з водорозчинних і водозмивних мазевих основ. Зокрема, поліміксинова мазь на водорозчинній основі (метилцелюлозний гель) виявилася активнішою, ніж на гідрофілізований вазеліновій основі, яка використовується при її виробництві. Однак дослідження, проведені у заводських умовах, показали, що остання має високі еластичні властивості, швидко висихає, малорухома, а тому не може бути використана при промисловому виготовленні мазі.

Після досліджень, спрямованих на поліпшення властивостей цього носія, нами запропоновані новий пропис основи, що має такий склад: метилцелюлози (МЦ) вязкістю 35 спз — 4,5 г, полівінілпіролідону (ПВП) низькомолекулярного медичного (м. в. 10—590) — 1,5 г, оксіетильованих спиртів кашалотового жиру з кількістю дільниць окису етилену 20 (ОС=20) — 1 г, гліцерину — 20 г, масла вазелінового 10 г і дистильованої води — до 100 г.

* В дослідженнях використовували поліміксин M сульфат з активністю 9800 (серія 360575).

Таблиця 1

Вплив концентрації ПАР на активність мазей з поліміксином, виготовлених на різних основах (середнє з 3—4 визначень)

Мазева основа	Концентрація поліміксину, ОД	Концентрація ПАР, %	Зони гальмування, мм	Контроль
Водорозчинна	5000	0	30,3±0,3	20,5±0,8
	5000	0,1	30,4±0,2	
	5000	0,25	30,9±0,3	
	5000	0,5	30,9±0,3	
	5000	1,25	31,4±0,1	
	5000	2,5	31,4±0,2	
	5000	5,0	31,5±0,1	
	5000	10,0	31,5±0,3	
Вазелін-ланолінова (95 : 5)	5000	0	17,9±0,4	24,4±0,9
	5000	1,0	18,3±0,2	
	5000	2,5	21,0±0,3	
	5000	5,0	21,2±0,2	
	5000	10,0	21,5±0,5	

Примітки: 1. Контролем служила поліміксинова мазь заводського виробництва з концентрацією антибіотика 20 000 ОД.

2. При вивченні впливу ПАР на активність мазі у випадку водорозчинної основи використовували ОС-20, у випадку вазелін-ланолінової — моногліцериду стеарат.

(праву) ділянку шкіри морських свинок розміром 5×5 см. Симетрична (ліва) ділянка шкіри на спинці тварини служила контролем. Усіх тварин було розділено на 5 груп (по 10 у кожній). Тваринам першої групи втирали у шкіру за допомогою скляної палички заводський зразок мазі, другій — основу, що використовувалась для її виробництва (гідрофілізований вазеліновий основу), третій — поліміксинову мазь на запропонованій нами водорозчинній основі, четвертій — водорозчинну основу, п'ята група тварин служила контролем. Кожну групу піддослідних тварин утримували в окремих клітках з однаковим режимом харчування та доглядом.

На протязі 30 діб проводили спостереження за ділянками втирання мазей та їх носіїв (зміна забарвлення і товщини шкірної зморшки, температури, pH), а також за вагою тварин. Зважування тварин вимірювання температури та pH шкіри провадили на протязі двох тижнів до початку досліду та на протязі усього експерименту.

Аналізуючи одержані результати фармакологічних досліджень, можна зробити такі висновки:

1. Усі тварини до кінця досліду набирали ваги. Середня вага контролюючих та піддослідних тварин на протязі експерименту та в кінці його не змінювалась, що свідчить про відсутність загальнотоксичних властивостей досліджуваних об'єктів.

2. Застосування водорозчинної основи та поліміксинової мазі на цій основі не викликало підвищення реактивної чутливості морських свинок. Зовнішній вигляд ділянок шкіри, що змазували на протязі усього експерименту, не змінювався.

Втирання гідрофілізованої вазелінової основи на 7—8 добу викликало в окремих тварин появу помірної гіперемії, а на 9 добу ця реакція спостерігалась у піддослідних тварин усієї групи. На 10—11 добу відмічалась незначна інфільтрація, яка зберігалась і в наступні дні, але не збільшувалась. Ці спостереження погоджуються з наведеними в літературі даними (4).

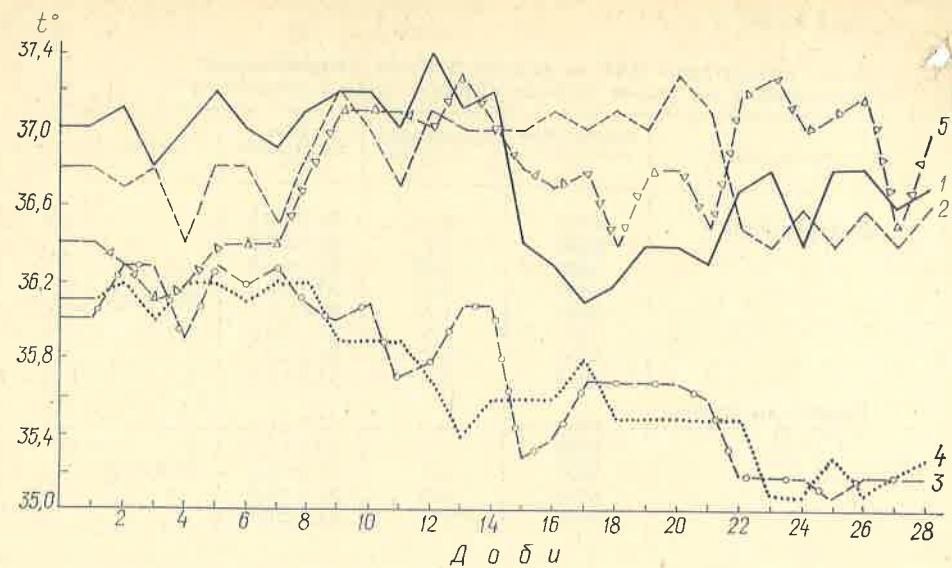


Рис. 2. Коливання температури шкіри на місцях аплікації дослідних зразків при їх тривалому використанні:

1 — поліміксинова мазь на водорозчинній основі, 2 — водорозчинна основа, 3 — поліміксинова мазь на гідрофілізованій вазеліновій основі, 4 — гідрофілізована вазелінова основа, 5 — контроль.

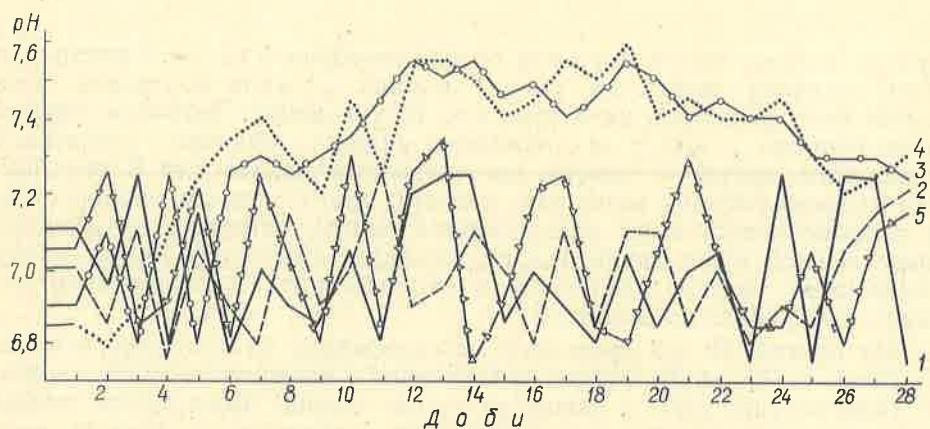


Рис. 3. pH ділянок шкіри при втиранні дослідних зразків (позначення ті ж).

Застосування піліміксинової мазі на цьому ж носіїві викликало аналогічні явища, але менш виражені.

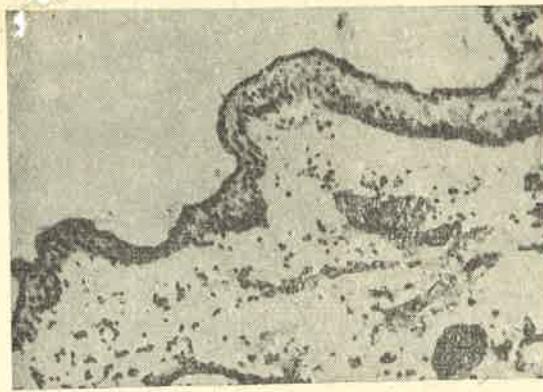
Додаткове нанесення основи (на протязі 2 тижнів) на контрольній (симетричній) ділянці шкіри тих же тварин дало можливість виявити значно активніші запальні процеси шкіри раніше (на 2-гу добу). Це свідчить, що носій мав не тільки подразнюючі, але й алергізуючі властивості.

3. Температура шкіри * на місцях нанесення поліміксинової мазі на водорозчинній основі та самої основи практично не змінювалась. Коливання її як на дослідній (правій), так і на симетричній (лівій) ділянці були в межах норми ($36\text{--}37^{\circ}\text{C}$) і не відрізнялися від середніх даних контрольної групи тварин (рис. 2).

Поліміксинова мазь на гідрофілізованій вазеліновій основі та

* Вимірювання температури провадили щодня напівпровідниковим термометром ТЕМП-60 (7).

а

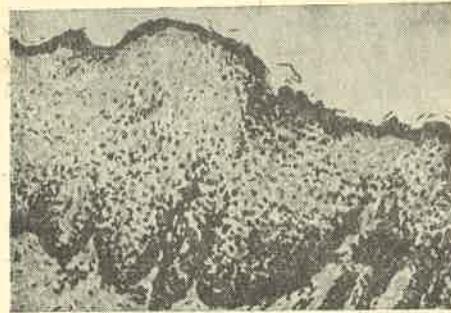


б



Рис. 4. Зріз ділянки шкіри після 30-добового втирання водорозчинної основи (а) та поліміксинової мазі на цьому носієві (б).

а



б

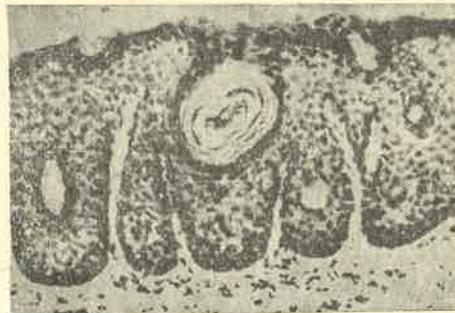


Рис. 5. Зріз ділянки шкіри після 30-добового втирання гідрофілізованої вазелінової основи (а) та поліміксинової мазі на цьому носієві (б).

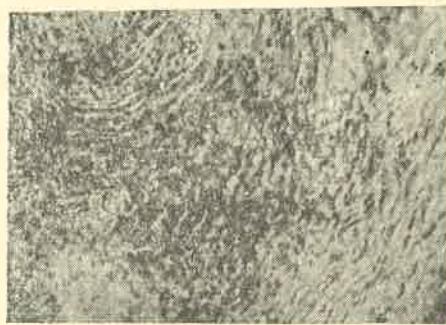
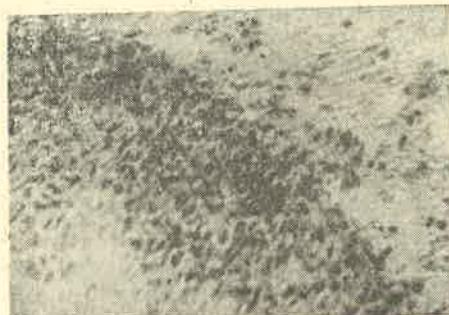


Рис. 6. Гистологічний препарат кон'юнктиви ока кролика після тривалого нанесення гідрофілізованої вазелінової основи.

Рис. 7. Гистологічний препарат кон'юнктиви ока кролика після тривалого нанесення водорозчинної основи.

одна основа викликали зміни температури шкіри піддослідних тварин на місцях їх аплікації. Після 8—9 діб відмічалося зниження температури до одного і більше градусів. Це коливання температури у бік зниження спостерігалося до кінця експерименту. На симетричних ділянках коливання температури були в межах норми. Зниження температури пояснюється відновленням інфільтрацією клітин на місцях подразнення шкіри, яка приводить до порушення процесів її терморегуляції (5).

4. Втирання поліміксинової мазі на водорозчинній основі та самої основи не призводило до зміни бар'єрно-захисних властивостей (рН *) шкіри тварин. Результати вимірювань рН були в межах фізіологічних норм.

Поліміксинова мазь на гідрофілізованій вазеліновій основі та сама основа викликали підвищення рН шкіри тварин, що було особливо помітним на 10—12 добу і збігалося з моментом розвитку запального процесу. Ці зміни не приходили до норми на протязі усього експерименту (рис. 3).

5. Гістологічні дослідження ділянок нанесення водорозчинної основи та поліміксинової мазі на водорозчинній основі показали, що ці об'єкти на протязі тривалого застосування викликають слабко виражений акантоз, який майже не відрізняється від ділянок шкіри контролальної групи тварин (рис. 4, а та 4, б).

Гідрофілізована вазелінова основа та мазь на цьому носієві викликають потовщення епідермісу, внутрішньоклітинний та міжклітинний набряк шиповидного шару, що є результатом подразнюючої дії нанесених препаратів (рис. 5, а та 5, б).

Одержані результати акантозного тесту добре погоджуються з ланами зміни температури та рН шкіри і можуть свідчити про подразнюючу та алергізуючу дію гідрофілізованої вазелінової основи і мазі, виготовленої на цьому носіеві.

6. Нанесення гідрофілізованої вазелінової основи на слизову оболонку та рогівку ока кролика на протязі 14 діб в дозі 0,2—0,3 г викликає помірно виражене запальне явище сполучної тканини та багатошарового епітелію, спостерігається розширення кровоносних судин (рис. 6). Застосування водорозчинної основи не дає можливості виявити помітних змін при гістологічних дослідженнях (рис. 7).

При зовнішньому огляді за допомогою лампи (60 ват, лінза 20 Д) та біомікроскопії у світлі щилінної лампи (вісімнадцять разове збільшення) на 3—7 день досліду відмічалася легка гіперемія слизових повік та переходних зморшок при нанесенні гідрофілізованої вазелінової основи, при застосуванні водорозчинної основи змін у ділянці очей кроликів не спостерігалося.

7. Застосування поліміксинової мазі на водорозчинній основі та самої основи на протязі 30 діб не виявило помітного впливу на серцево-судинну систему та морфологічну картину периферійної крові (табл. 2).

8. Визначення вагових коефіцієнтів паренхіматозних органів піддослідних тварин також свідчило про відсутність помітного токсичного впливу при застосуванні поліміксинової мазі на водорозчинній основі.

9. Одержані результати мікробіологічних, гістологічних та фармакологічних досліджень показують переваги запропонованої нами водорозчинної основи в порівнянні з гідрофілізованою вазеліновою основою і дають можливість рекомендувати її для виготовлення поліміксинової мазі.

* Зміну рН шкіри контролювали електрометрично на апараті рН-340 з використанням сурмяного електрода в поєданні з кальмельним (1).

Таблиця 2

Діяльність серця та картина периферійної крові морських свинок
при довгочасному застосуванні поліміксинової мазі на водорозчинній основі

Група тварин та її показники	До нанесення мазі (основи)	Через 30 діб	Через 60 діб	Через 90 діб
Мазь				
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	100—110	—	—	105—115
Частота скрочень серця, ударів на хв.	120—135	—	—	125—135
Еритроцити, млн. в 1 мм^3	6,0 ± 0,34	5,85 ± 0,4	6,1 ± 0,3	5,93 ± 0,2
Лейкоцити, тис. в 1 мм^3	18,1 ± 3,2	19,3 ± 1,8	18,7 ± 2,25	19,1 ± 1,9
Гемоглобін, г%	13,5 ± 0,25	13,1 ± 0,15	12,85 ± 0,5	12,9 ± 0,3
Основа				
Еритроцити, млн. в 1 мм^3	6,02 ± 0,28	5,9 ± 0,2	6,3 ± 0,25	5,88 ± 0,25
Лейкоцити, тис. в 1 мм^3	19,7 ± 2,5	19,5 ± 1,35	19,2 ± 2,4	19,1 ± 0,9
Гемоглобін, г%	13,9 ± 0,4	13,2 ± 0,2	13,7 ± 0,3	13,2 ± 0,2
Контроль				
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	105—120	—	—	100—115
Частота скрочень серця, ударів на хв.	125—140	—	—	120—130
Еритроцити, млн. в 1 мм^3	5,32 ± 0,28	6,1 ± 0,18	6,0 ± 0,2	5,9 ± 0,5
Лейкоцити, тис. в 1 мм^3	16,3 ± 1,2	17,0 ± 2,3	16,8 ± 2,3	19,2 ± 1,4
Гемоглобін, г%	13,7 ± 0,8	12,9 ± 0,6	13,7 ± 0,3	13,4 ± 0,2

Припустка. В усіх дослідах $P > 0,05$.

ЛІТЕРАТУРА

- Бандарин В. А., Колб В. Г., Панкратов В. Г., Улащик В. С., Тез. докл., посвящ. итогам научно-исслед. работы за 1961 год, Минск, 1963, 26—28.
- Глузман М. Х., Левитская И. Б., Башура Г. С., Мед. пром. СССР, 1962, № 2, 20—24.
- Грецкий В. М., Основы для медицинских мазей, М., 1975, 8—42.
- Иванова Л. А., Иевлева Е. А., Кондратьева Т. С., Короза Г. С., Вестн. дерматол., 1971, 45, № 3, 47—51.
- Кобзарь Э. Б., Врач. дело, 1964, № 6, 151—152.
- Перцев И. М., Башура Г. С., Пятиков О. И., Пиминов О. Х., Алюшин М. Т., Фармацевтичн. журн., 1974, № 2, 42—49.
- Петрунь Н. М., Алюшин М. Т., Вестн. дерматол., 1964, № 8, 15—20.
- Сало Д. П., Перцев И. М., Алюшин М. Т., Вестн. дерматол., 1964, № 8, 15—20.
- Сало Д. П., Перцев И. М., Лехан А. С. и др., Материалы 2-го Всес. съезда фармацевтов, Рига, 1974, 8—9.
- Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств, М., «Медицина», 1974, 9, 13.

Надійшла 15.06.1977 р.

OINTMENTS. XII. POLYMYXIN OINTMENT ON WATERSOLUBLE BASE

I. M. PERTSEV, A. F. PIMENOV, N. M. AVRUSHCHENKO, G. S. BASHURA,
A. N. GONCHAROV, N. G. DEDUKH, V. F. DESENKO, B. A. ZADOROZHNY,
N. D. KOVALCHENKO, V. F. OLIFIRENKO, M. A. PENKOV, O. I. PCHELINA,
D. P. SALO, I. N. TIMASHEVA, L. D. KHALEYEVA, I. Yu. KHOLOUPIAK
Kharkov Pharmaceutical Institute, Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute,
Kharkov Medical Institute Trust "Mosmedpreparat"

SUMMARY

The authors developed a technology of watersoluble base which is recommended for preparation of polymyxin ointment.

Microbiological, pharmacological and histological studies on guinea pigs and rabbits revealed advantages of watersoluble carrier as compared with hydrophilized vaseline base.

**ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕТИЛПІРИДИНЮ ХЛОРИДУ ДЛЯ КОНСЕРВУВАННЯ
ОЧНИХ КРАПЕЛЬ КЛОФЕЛІНУ**

*Т. С. КОНДРАТЬЄВА, Л. І. КУЗЬМИНА, Г. А. БОРИСОВА
/ Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова*

Клофелін — 2(2,6-дихлорфеніламіну)-2-імідоазаліну гідрохлорид — новий препарат, одержаний у Всесоюзному науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті ім. С. Орджонікідзе (3). Ізотонічні розчини клофеліну 0,125, 0,25, 0,5% концентрації запропоновано для лікування глаукоми. В літературі відсутні дані про фунгіцидні та антибактеріальні властивості клофеліну, тому нами було вивчено антимікробну активність його 0,5% розчину.

Вивчення антимікробних властивостей препарату проводили на стандартних тест-культурах за інструкцією: *E. coli* (штам B-125), *Staph. aureus* (штам B-128), *B. anthracoides* (штам 250), *Proteus vulgaris* (штам B-127), *Ps. pyrosuaceus* (штам B-527), *Candida utilis* (штам У-766), *Penicillium notatum* (штам 314) (2,4—6). Одержані з Інституту мікробіології АН СРСР культури були типовими за культуральними та біохімічними даними. Для дослідження брали бактерії після 24-годинного інкубування в терmostаті при 37°C, антракоїд — після 7-денного вирощування при кімнатній температурі; дріжджеві та цвілеві гриби витримували при кімнатній температурі протягом 2 та 7 діб відповідно.

В 0,5% розчин клофеліну, виготовлений асептично на ізотонічному розчині натрію хлориду і на полімерному розчиннику та простерилізований на протязі 8 хв. при 1,1 аті, вносили культури з розрахунку 20 000 мікробних тіл в 1 мл рідини (6). Через 15, 30 хв., 1, 3, 6, 24 год. після ретельного перемішування робили висіви на м'ясопептоновий бульйон (бактерії) та рідке середовище Сабуро (гриби) і витримували в терmostаті 3—7 діб при 37°C та кімнатній температурі. Після цього знімали результати.

Як контроль використовували ізотонічний розчин натрію хлориду та 1,4% розчин полівінілового спирту (ПВС). В усіх пробірках було виявлене типове зростання тест-культур. Встановлено, що 0,5% розчин клофеліну на різних розчинниках не проявляє антимікробної активності відносно вищезазначених мікроорганізмів. Тому для зберігання стерильності очних крапель клофеліну при застосуванні додавали консерванти (5, 9, 10). Для цього ми використали цетилпіридиню хлорид (ЦП), який застосовується для консервування очних крапель і як бактерицидний засіб (7, 8). Попередньо було встановлено, що ЦП сумісний з розчинами клофеліну, виготовленими на досліджуваних розчинниках, і витримує теплову стерилізацію. Для вибору оптимальної концентрації консерванта в очних краплях клофеліну вивчали антимікробну властивість 0,001 і 0,01% розчину ЦП в 0,125, 0,25, 0,5% розчинах клофеліну, виготовлених на різних розчинниках за попередньою методикою. Результати дослідження наведені в табл. 1.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, ЦП в концентрації 0,001% мало ефективний відносно спорової культури антракоїду — типового представника мікрофлори ліків, і кишкової палички, яка є санітарно-показним мікроорганізмом.

Результати дослідження вказують на швидку антимікробну дію 0,01% розчину ЦП в розчинах клофеліну, яка не зменшується при наявності 1,4% ПВС. До дії антисептика в концентрації 0,01% були чутливі всі взяті для дослідження тест-культури, які гинули в межах 15—30 хв. Отже, 0,01% розчин цетилпіридиню хлориду може відно-

Г а б л и ц я 1
Загибелі мікроорганізмів, год.

Тест-культури	0,25 % розчин клофеліну з 0,001 % розчином ЦП		0,25 % розчин клофеліну з 0,01 % розчином ЦП				Клофелін 0,25 %	
			свіжовиготовлений		після зберігання			
	0,9 % розчин натрію хлориду	1,4 % розчин ПВС	0,9 % розчин натрію хлориду	1,4 % розчин ПВС	0,9 % розчин натрію хлориду	1,4 % розчин ПВС	0,9 % розчин натрію хлориду	1,4 % розчин ПВС
E. coli	6	6	1/4	1/4	1/4	1/4	48	48
Staph. aureus . .	1/2	1/2	1/4	1/4	1/4	1/4	48	48
B. anthracoides .	6	6	1/2	1/4	1/4	1/2	48	48
Proteus vulgaris .	1/2	1/2	1/4	1/4	1/4	1/4	48	48
Ps. pyocyanus . .	1/2	1/2	1/4	1/4	1/4	1/4	48	48
Candida utilis . .	1/2—1	1	1/4	1/2	1/2	1/2—1	48	48
Penicillium notatum	1	1—3	1/4	1/4—1/2	1/4	1/2	48	48

У м о в н і позначення: ЦП — цетилпіридинію хлорид.

Т а б л и ц я 2

Стабільність 0,25% розчину клофеліну, виготовленого додаванням цетилпіридинію хлориду, в процесі зберігання

Розчинник	Об'єкти дослідження	Свіжовиготовлений розчин		Час зберігання при кімнатній температурі, еквівалентний строку експериментального зберігання (міс.)				
		Показники	до стерилізації	після стерилізації	6	12	18	24
0,9% розчин натрію хлориду	з ЦП кон-троль	C ₁ рН 6,25	2,50 6,26	2,49±0,04 6,00	2,53±0,07 5,66	2,50±0,10 5,45	2,53±0,09 5,55	2,53±0,05
0,9% розчин натрію хлориду	з ЦП	C ₁ C ₂ рН 6,07	2,50 0,100 5,90	2,49±0,02 0,098±0,003	2,52±0,03 0,099±0,002	2,49±0,04 5,38	2,44±0,03 5,10	2,46±0,04 4,93
0,9% розчин натрію хлориду	з ЦП кон-троль	C ₁ рН 6,29	2,50 6,30	2,48±0,01 5,89	2,50±0,03 5,62	2,49±0,08 5,36	2,48±0,04 5,32	2,49±0,02 5,16
1,4% розчин ПВС	з ЦП	C ₁ C ₂ рН 6,29	2,50 0,100 6,20	2,50±0,05 0,100±0,005	2,52±0,05 0,099±0,004	2,47±0,04 5,64	2,47±0,04 5,32	2,45±0,04 5,31

У м о в н і позначення: C₁ — концентрація клофеліну, мг/мл,
C₂ — концентрація цетилпіридинію хлориду, мг/мл,
ЦП — цетилпіридинію хлорид.

вити стерильність очних крапель клофеліну за невеликий час при їх багаторазовому використанні.

Нами вивчено стабільність очних крапель клофеліну у процесі зберігання, виготовлених на різних розчинниках з добавкою 0,01% розчину ЦП. З цією метою досліджувані розчини виготовляли в асептичних умовах з аналітичною точністю в скляніх фляконах (МРТУ 42 № 5031-63) під закатку. Розчини стерилізували при 1,1 ат 8 хв. і зберігали при 50° на протязі часу, еквівалентному двом рокам (1). Контролем були розчини клофеліну без консерванта. Після виготовлення та в процесі зберігання розчинів перевіряли їх стерильність за

методикою ДФ Х, значення рН середовища вимірювали за допомогою потенціометра pH-340, кількість клофеліну визначали спектрофотометричним, а цетилпіридинію хлориду — екстракційно-фотометричним методом.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, очні краплі клофеліну стабільні в процесі зберігання. Присутність консерванта не впливає на стійкість досліджуваних розчинів клофеліну. Значення рН за даних умов зберігання знижується в середньому на одиницю, що можна пояснити частковим гідролізом клофеліну:

При зберіганні кількісний вміст консерванта залишається незмінним, а антимікробна активність його може зменшуватися. Тому нами було вивчено антимікробну активність очних крапель клофеліну з 0,01% розчином ЦП після зберігання при 50° С. З результатів, наведених в табл. 1, видно, що в процесі зберігання антимікробна активність цетилпіридинію хлориду в очних краплях клофеліну не змінюється.

Висновки

1. Вивчено антимікробну активність 0,01% розчину цетилпіридинію хлориду в очних краплях клофеліну, виготовлених на ізотонічному розчині натрію хлориду та на полівініловому спирті.

2. Встановлено хімічну стабільність і час зберігання антимікробної активності очних крапель клофеліну з цетилпіридинію хлоридом (протягом 2 років).

ЛІТЕРАТУРА

1. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. М., 1974. — 2. Глушков Р. Г., Дронова Л. Н., Николаева Л. А., Машковский М. Д. и др., Авторское свидетельство СССР № 509589, опубликовано 5.4.76. — 4. Кондратьева Т. С., Степаненко Б. Н., Мохова Г. И., Узденникова Л. Б., Фармацевтич. журн., 1971, № 4, 44—49. — 5. Кондратьева Т. С., Пирожникова Л. Н., Фармация, 1975, № 3, 29—33. — 6. Нгуен Ван Кий, Кондратьева С. С., Амур-Саян А. В., Фармацевтич. журн., 1973, № 6, 54—57. — 7. Фармация, 1976, № 1, 87—88 (церигель). — 8. Чайковська М. А., Фармацевтич. журн., 1967, № 5, 90—96.

9. Smidova V., Farm. obzor, 1976, 4, 171—177.— 10. Wozniak W., Zembrowska E., Farmacja Polska, 1974, 8, 749—755.

Надійшла 1.02.1977 р.

USE OF CETYLPERIDINIUM CHLORIDE FOR PRESERVATION OF CLOPHELIN EYE-DROPS

T. S. KONDRATYEVA, L. I. KUZMINA and G. A. BORISOVA
1-st Moscow Medical Institute

SUMMARY

The antimicrobial activity of 0.01% cetylperidinium chloride in clophelin eye-drops was studied. The chemical stability and maintenance of the antimicrobial activity of clophelin eye-drops preserved by cetylperidinium chloride has been established.

УДК 615.355.012

ЗАЛЕЖНІСТЬ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ «ОРАЗА» ВІД ПАРТІЇ СИРОВИНІ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ

В. Ф. РУДЮК, П. І. КАБАЧНИЙ, В. Т. ЧОРНОБАЙ
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Ферментний препарат «Ораза», дозволений Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР до застосування в медичній практиці як засіб замісної терапії при порушеннях діяльності шлунково-кишкового тракту, одержують з технічного препарату «Аміло-

ризин-П_х», який застосовується в харчовій промисловості. Останній являє собою поверхневу культуру плісневого гриба *Aspergillus oryzae*, що вирощується на пшеничних висівках.

Діючою основою препарату «Ораза» є амілолітична ферментна система, активність якої виражається здатністю каталізувати оцукрювання крохмалю до мальтози або мальтози в суміші з глюкозою. За одиницю оцукрюючої здатності (ОЗ) прийнято таку кількість ферменту, яка в точно визначених умовах каталізує розщеплення до мальтози одного граму розчинного крохмалю. ОЗ виражають кількістю одиниць в 1 г ферментного препарату.

Показник ОЗ «Амілоризину-П_х», який за умовами галузевого стандарту має бути не менше 10 од/г (2), практично дуже коливається, що негативно впливає на активність препарату «Ораза», одержуваного з різних партій сировини.

Метою цієї роботи є вивчення можливості використання різних партій сировини для одержання ферментного препарату «Ораза», оцукрююча активність якого за тимчасовою фармакопейною статтею (ТФС) повинна бути не менше 200 од/г.

Експериментальна частина

Як вихідний матеріал для дослідження використовували партії «Амілоризину-П_х» Харківського пивзаводу № 1.

Препарат одержували шляхом водної екстракції в батареї з шести переколяторів з наступним осадженням та переосадженням етиловим спиртом в таких співвідношеннях: схема 1 — осадження 1,5 об'ємами, переосадження 3-а об'ємами етанолу; схема 2 — осадження 2,5 об'ємами, переосадження 1-м об'ємом етанолу з відокремлюванням осаду, доосадження з супернатанту 1,5 об'ємами етанолу; схема 3 — осадження 1,5 об'ємами, переосадження 1-м об'ємом етанолу з відокремлюванням осаду, доосадження з супернатанту 2-а об'ємами етанолу.

Одержані осади висушували під вакуумом на лійці Блюхнера, промиваючи їх ацетоном. Оцукрючу здатність визначали йодометричним методом (3, 4), концентрацію сухих речовин — рефрактометрично.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, ОЗ «Амілоризину-П_х» різних партій знаходиться у межах від 10,0 до 18,7 од/г.

Таблиця 1

Залежність ОЗ препаратів «Орази» від ОЗ сировини та концентрації сухих речовин в екстрактах

Партія «Амілоризину-П _х »	ОЗ сировини, од/г	Концентрація сухих речовин в екстракті, %	ОЗ препарату* «Ораза», од/г
1	11,1	11,2	211,6
2	12,1	11,2	211,6
3	10,0	12,9	222,1
4	18,7	18,4	312,5
5	16,2	15,6	277,0
6	15,6	15,2	288,0

* Препарат «Ораза» одержано за схемою 1

У прямій залежності від ОЗ сировини знаходиться і показник концентрації сухих речовин у відповідних екстрактах, що, в свою чергу, взаємозв'язано з ОЗ препаратів «Орази», одержаних з тих або інших партій «Амілоризину-П_х». Так, з сировини, що мала активність 10 та вище, одержано препарати «Орази», ОЗ яких знаходяться на рівні припущененої норми.

У зв'язку з тим, що в умовах виробництва при великих завантаженнях може бути одержаний препарат з дещо заниженою активністю, ми вважали за доцільне провести дослідження, спрямовані на підвищення ОЗ препаратів «Оразі» з сировини однієї і тієї ж партії шляхом змінювання технології їх одержання.

Оскільки до складу «Амілоризину-П_x» входять протеолітичні ферменти (2), а з літератури відомо, що при виділенні ферментів з аспергілів при більш низьких концентраціях органічного розчинника осаджуються протеази, а при підвищенні його концентрації — амілази (1), переосадження проводили не трьома, а одним об'ємом етилового спирту. При цьому виділяли більшу частину протеолітичної фракції, а «Оразу», що залишилася після центрифугування у супернатанті, доосаджували 1,5 об'ємами етанолу. У результаті такої технології ОЗ препарату зростає на 112—163% (табл. 2).

Таблиця 2
ОЗ препарату «Ораза», одержаного з різних партій
«Амілоризину-П_x» за технологічними схемами 1 та 2

Партія «Амілоризину-П _x »	ОЗ препарату «Ораза», од/г		Зростання ОЗ препарата «Ораза», %
	схема 1	схема 2	
1	211,6	337,0	159
2	211,6	349,5	165
3	222,1	362,4	163
4	312,5	375,5	120
5	277,0	375,5	135
6	288,1	324,6	112

Для зменшення витрат етилового спирту було випробувано технологічну схему 3, за якою передбачено зниження кількості органічного розчинника у порівнянні зі схемою 2 з 2,5 до 1,5 об'єму на стадії першого осадження, що дасть можливість скоротити витрати спирту на 40%. А якщо зважити, що у виробництві за зміну напрацьовуватиметься близько тонни екстракту, то буде заощаджено тонну спирту.

Таблиця 3
ОЗ препарату «Ораза», одержаного з різних партій
«Амілоризину-П_x» за технологічними схемами 2 та 3

Партія «Амілоризину-П _x »	ОЗ препарату «Ораза», од/г		Зростання ОЗ препарата «Ораза», %
	схема 2	схема 3	
2	349,5	445,9	127
3	362,4	523,9	144
4	375,5	476,1	126
5	375,5	507,6	135
6	324,6	476,1	146

Таблиця 4
Залежність ОЗ препаратів «Оразі» від ОЗ сировини і технології одержання

Партія «Амілоризину-П _x »	ОЗ сировини, од/г	ОЗ препаратів «Оразі», од/г		
		схема 1	схема 2	схема 3
7	8,55	151,9	277,0	349,5
8	9,00	171,1	243,5	416,4

З даних, наведених в табл. 3, видно, що ОЗ препаратів «Орази», одержаних за схемою 3, вище у порівнянні з препаратами, які були одержані за технологічною схемою 2.

Технологічні схеми 2 і 3 дають можливість одержати препарати «Орази», які відповідають вимогам ТФС, з сировини, активність якої нижче, ніж припускає Галузевий стандарт (табл. 4), чого не забезпечує схема 1.

Висновки

1. Вивчення трьох технологічних схем одержання препарату «Ораза» з різної за ОЗ сировини показало переваги технологічної схеми 3, що забезпечує поряд з більш високою ОЗ препаратів зменшення витрати спирту на першій стадії осадження.

2. У випадках, коли активність сировини нижче, ніж припускає Галузевий стандарт, для одержання препарату, що відповідав би вимогам ТФС, доцільно використовувати технологічні схеми 2 та 3.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козловский Г. И., Новикова З. Н., Ватуля З. С., Мирошникова В. И., Ферменты в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве, К., «Наукова думка», 1968, 180. — 2. ОСТ 59-6-72 Препараты ферментные, Амилоризин-П. М., 1972. — 3. ОСТ 59-3-71 Препараты ферментные, Методы испытаний, М., 1971. — 4. Унифицирование методов определения активности ферментных препаратов производственного назначения, К., Укр. НИИНТИ, 1967, 62.

Надійшла 14.VI 1977 р.

DEPENDENCE OF THE ACTIVITY OF THE MEDICINAL AGENT "ORASE" ON THE RAW MATERIAL BATCH AND PRODUCTION TECHNOLOGY

V. F. RUDIUK, P. I. KABACHNY and V. T. CHERNOBAY
Kharkov Research Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

One of the main factors influencing the activity of the enzymatic medicinal agent "Orase" is fractional purification by means of ethyl ether.

An efficient technological scheme of production is recommended including sedimentation from an aqueous solution with 1.5 volumes, resedimentation with 1 ethanol volume, removal of the sediment and again resedimentation with 2 ethanol volumes.

УДК 577.1:547:9

ЗМІНИ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ СОКУ КАЛАНХОЕ ПІРЧАСТОГО І КАЛАНХОЕ ДЕГРЕМОНА В ПРОЦЕСІ ФОТОСИНТЕЗУ І КОНСЕРВУВАННЯ РОСЛИН

B. O. ANTONIUK, M. D. LUZIK, I. M. BALUZHAK
Львівський медичний інститут

Сік каланхое пірчастого (*Kalanchoe pinnata* Pers) застосовується як протизапальний і ранозагоювальний засіб (1), при лікуванні хронічного тонзиліту й отиту (9), гострого катарального гінгівіту у дітей, опіків очей, травматичних і виразкових кератитах (10, 15), трофічних виразок гомілки (4), бешихи (12), панариціїв (7), ерозійних колітів і запальних процесів товстої кишки (6). В народній медицині о. Мадагаскар — батьківщини багатьох видів досліджуваної рослини, каланхое пірчасте застосовують при лікуванні ран, відвар допомагає при головних болях, циститах, хворобах нирок (16). Там же широко застосовуються інші види каланхое. Вологі компреси з *K. prolifera*,

мальгаші прикладають при подагрі і ревматизмі, *K. grandidieri* знаходить застосування при загоюванні ран, для *K. beharensis* характерні в'яжучі властивості. Лише *K. schizophilla* отруйний і має abortivні властивості (16).

У народній медицині нашої країни вживають інший вид — каланхое дегремона (*Kalanchoe daigremontianum*, *Bryophyllum daigremontianum* Hamet et Perr.) для лікування гіпертонії, нежиті, головних болів, для загоювання ран та виразок (11). Цей вид поширеній переважно як кімнатна рослина, дає більший врожай і дещо більший вихід соку. Вихід соку з каланхое пірчастого становить в середньому, за нашими спостереженнями, 67,2%, а з каланхое дегремона 76,8% від сирої маси рослин. Природа діючих речовин соку не встановлена. Вважають, що сік рослини, виготовлений за аналогією з тканинними препаратами, діє як біогенний стимулятор. При виготовленні соку на заводах зрізану сировину попередньо витримують в темному місці при +4—+10°C на протязі 7 діб (2).

Обидва види каланхое проявляють сильно виражений фотoperіодизм. Було помічено, що на протязі дня у них проходять значні зміни в кількості органічних кислот. У к. пірчастого вміст органічних кислот на світлі зменшується в п'ять разів, а у к. дегремона — в три рази (3). Такі виразні зміни кількості органічних кислот на протязі доби характерні для так званого «обміну кислот товстолистих». Пачер, Віккері та іх співробітники (6) вивчали цей обмін в листках к. пірчастого і показали, що описані коливання у вмісті кислот зумовлені головним чином синтезом яблучної кислоти в темноті та споживанням її на світлі. В. А. Честноков і С. А. Мирославова у своїй роботі показали, що розпад яблучної кислоти на світлі зв'язаний з фотосинтезом, а не з диханням (14).

З метаболізмом карбонових кислот тісно зв'язаний метаболізм амінокислот, однак дані про амінокислотний склад соку каланхое обмежені (17). Метою нашої роботи було порівняння якісного та кількісного складу амінокислот соку каланхое дегремона і каланхое пірчастого і змін, що відбуваються в їх складі в процесі фотосинтезу та

Таблиця 1
Загальний вміст аміноазоту в соку каланхое залежно від інтенсивності фотосинтезу

Вид рослини	Час одержання соку, год	Вміст аміноазоту, мг/%	
		взимку	влітку
Каланхое дегремона	9	7,86	13,10
	11,5	—	15,39
	14	11,14	22,10
Каланхое пірчасте	9	14,41	10,17
	11,5	—	13,34
	14	21,62	22,12

Таблиця 2
Вміст аміноазоту в соку каланхое дегремона і каланхое пірчастого до і після консервування рослини за методом академіка В. П. Філатова

Вид рослини	Строк витримування, доби	Вміст аміноазоту, мг/%
Каланхое дегремона	0	8,52
	7	9,82
Каланхое пірчасте	0	11,84
	7	16,46
Заводський препарат	—	22,91

ко сервування рослини для одержання соку як біогенного стимулятора.

Визначення загального вмісту аміноазоту проводили методом Фоліна (13) в свіжому соку рослини, який одержували в ранішні години (9 год.) і на висоті фотосинтезу (14 год.). Досліди проводили в грудні і серпні (табл. 1).

При витримуванні рослини при температурі +4—+10° С в темному місці на протязі 7 діб вміст аміноазоту зростав (табл. 2). Для контролю було проведено вимірювання аміноазоту в ампульному препараті, виготовленому Київським заводом бактерійних препаратів.

Пояснення розходження між вмістом аміноазоту в промисловому препараті і соку, одержаному нами, знаходимо в тому, що сік ми одержували взимку, а промисловий препарат одержаний в літні місяці.

Ідентифікацію амінокислот соку каланхое проводили методом двовимірної хроматографії в тонкому шарі целюлози (8).

Значення Rf очищеного амінокислотного залишку свіжого соку, а також соку, одержаного після 7-денної витримування рослини в темному прохолодному місці, наведено в табл. 3. Як стандартну суміш амінокислот використовували гідролізат інсуліну.

Таблиця 3

Значення Rf контрольних та очищених залишків соку каланхое

Амінокислота	Інсулін		Каланхое дегремона				Каланхое пірчасте			
			без витримування		7 дів витримування		без витримування		7 дів витримування	
	Rf ₁	Rf ₂	Rf ₁	Rf ₂	Rf ₁	Rf ₂	Rf ₁	Rf ₂	Rf ₁	Rf ₂
Лейцин з ізолейцином	0,54	0,71	—	—	0,57	0,66	0,58	0,67	0,53	0,71
Фенілаланін	0,50	0,51	—	—	0,50	0,53	0,53	0,53	0,55	0,56
Валін	0,40	0,33	—	—	0,44	0,57	—	—	0,45	0,60
Тирозин	0,40	0,40	—	—	0,39	0,37	—	—	—	—
Треонін	0,46	0,32	—	—	—	—	0,48	0,37	—	—
Пролін	0,32	0,33	—	—	—	—	—	—	—	—
Аланін	0,28	0,37	0,22	0,40	—	—	0,26	0,39	0,29	0,42
Глютамінова кислота	0,09	0,30	—	—	0,12	0,28	—	—	—	—
Гліцин	0,16	0,25	0,19	0,23	—	—	—	—	—	—
Серин	0,31	0,26	—	—	0,25	0,28	0,29	0,29	0,30	0,29
Лізін	0,17	0,15	0,16	0,12	0,20	0,15	0,15	0,17	0,18	0,11
Гістидин	0,26	0,15	—	—	—	—	0,26	0,12	0,23	0,17
Аргінін	0,11	0,22	—	—	0,11	0,16	0,13	0,22	0,12	0,22
Аспартатінова кислота	0,06	0,23	—	—	—	—	—	—	0,05	0,25
Цистин-2	0,06	0,05	—	—	—	—	—	—	0,06	0,05
Найдентифіковані	—	—	—	—	—	—	0,34	0,42	—	—
»	—	—	—	—	—	—	0,34	0,53	—	—
»	—	—	—	—	—	—	—	—	0,33	0,11
»	—	—	—	—	—	—	—	—	0,09	0,42
»	—	—	—	—	—	—	—	—	0,28	0,46
»	—	—	—	—	—	—	—	—	0,12	0,14
»	—	—	—	—	0,24	0,02	—	—	—	—
»	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
»	—	—	0,09	0,12	—	—	—	—	—	—
»	—	—	—	—	0,40	0,25	—	—	—	—

Експериментальна частина

Одержання соку каланхое. Рослину пропускали через м'ясорубку, одержану масу віджимали через щільну тканину. Сік центрифугували при 3000—4000 об/хв. на протязі 10 хв.

Визначення аміноазоту. У пробірку розміром 7×100 мм вносили

0,1 мл гідрокарбонату натрію, потім додавали 0,02 мл 0,5% нафтохіонсульфонату натрію (реактив Фоліна), 0,02 мл соку досліджува-ної рослини і нагрівали 10 хв. на киплячому водяному огрівнику. Після охолодження додавали 0,02 мл ацетатного буферу (50% оцтова кислота і 5% розчин ацетату натрію, 1 : 1), 0,02 мл 5% розчину тіосульфату натрію і 0,4 мл води. Вимірювання проводили на мікроколориметрі МКМФ-1 при 520 нм в кюветі 10 мм. Кількість мікромолів аміноазоту знаходили за калібрувальною кривою, що будували для суміші амінокислот відомої молярності.

У зв'язку з тим, що сік дещо забарвлений, при визначенні робили дві контрольні проби: одну з соком без реактиву Фоліна, другу — без соку з реактивом Фоліна.

Хроматографічне розділення амінокислот проводили в тонкому шарі целюлози на скляних пластинках 10×10 см. На пластинки наносили 1 г промитої і очищеної целюлози, суспендованої у воді. Двовимірне розділення амінокислот проводили в камерах, вистелених фільтрувальним папером, для забезпечення насичення простору камери парами розчинника. В першому напрямі двічі пропускали розчинник № 1 ізобутанол — ацетон — 12% аміак (15 : 9 : 6). Між пропусканнями пластинки просушували 7 хв. при 105°C , а після другого пропускання обдували вентилятором 30 хв. для повного видалення аміаку. Систему розчинників № 2 ізопропанол — вода — мурашина кислота (20 : 5 : 1) готовили з додаванням нінгідрину до 0,2%. Після пропускання другої системи розчинників пластинки проявляли при 105°C . Як контроль було взято білковий гідролізат інсуліну.

Очистку амінокислот соку каланхое пірчастого і дегремона проводили пропусканням його через колонку, наповнену катіонітом Дауекс 50×2 (1×5 см). Амінокислоти вимивали з колонки 4 л. розчином аміаку. Елюат висушували у вакуум-ексикаторі над концентрованою сірчаною кислотою. Після цього проводили визначення аміноазоту в сухому залишку нінгідриновим методом. У різних дослідах кількість аміноазоту в сухому залишку становила 24—32%. Оптимальна кількість аміноазоту для нанесення на хроматограму становила 0,15—0,20 мкМ. Поряд з амінокислотами вимивалися і флавонові речовини, які не заважали аналізу.

Висновки

1. Сік каланхое дегремона містить менше амінокислот у порівнянні з соком к. пірчастого.

2. Зміст амінокислот значно змінюється на протязі доби: вдень кількість амінокислот наростає, а вночі зменшується.

3. При обробці рослини за технологією одержання тканинних біогенних стимуляторів вміст амінокислот зростає в обох видах сировини.

4. В результаті проведення хроматографічного аналізу встановлено:

а) свіжий сік каланхое дегремона містить аланін, гліцин, лізин і дві неідентифіковані амінокислоти;

б) після 7-денної витримування зрізаної рослини в темному, прохолодному місці виявлені лейцин з ізолейцином, фенілаланін, валін, тирозин, глутамінова кислота та дві неідентифіковані амінокислоти;

в) свіжий сік каланхое пірчастого містить лейцин з ізолейцином, фенілаланін, треонін, аланін, серин, лізин, гістидин, аргінін та дві неідентифіковані амінокислоти;

г) сік, одержаний після 7-денної витримування рослин в темному прохолодному місці містить ті ж амінокислоти, крім треоніну, а також аспарагінову кислоту, цистеїн та чотири неідентифіковані амінокислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Басс М. М., Новый лечебный препарат — сок каланхое, Ташкент, 1974.
2. Басс М. М., Федоровский А. Ф., Фармацевтический журнал, 1970, № 3, 89.
3. Белозерова Л. С., Солдатенков С. В., Физиология растений, 1963, № 2, 212—4.
4. Берштейн Е. И., Вестник хирургии им. Грекова, 1972, № 8, 116.
5. Биохимия растений, под ред. В. Л. Кретовича, М., «Мир», 1964, 288.
6. Красовский Г. И., Врач. дело, 1971, № 10, 18.
7. Коваленко И. В., Клиническая хирургия, 1972, № 8, 81.
8. Луцик М. Д., Литвин И. И., Монастырский В. А., Алексевич Я. И., Химия природных соединений, 1974, № 2, 137.
9. Мостовой С. И., Чулаевская А. К., Журнал ушных, горловых и носовых болезней, 1969, № 6, 90.
10. Орхименко В. Е., Офтальмологический журнал, 1974, № 4, 301.
11. Приходько С. М., Лікарня на підвіконні, К., 1969, 62.
12. Сокол А. С., Казацкая Г. Г., Свирид Г. М., Врач. дело, 1973, № 2, 137.
13. Тодоров И., Клинические исследования в педиатрии, София, 1968, 739.
14. Честников В. Н., Мирославова С. А., Вестник Ленинградского университета, 1969, № 21, 141.
15. Шавелев В. Е., Припечек Ф. В., Материалы 2 конференции врачей-офтальмологов Закавказья, Ереван, 1971, 550.
16. Decat R., La nature, science, progress, 1962, № 3332, 516.
17. Cham-pigny M. L., J. sci. centre nat. coord. etudes et rech. nutr. et aliment., Paris, 1963, 313.

Надійшла 28.04.1977 р.

CHANGES IN AMINOACID COMPOSITION OF JUICE FROM KALANCHOE PINNATA AND KALANCHOE DAIGREMONTIANA DURING PHOTOSYNTHESIS AND CONSERVATION OF PLANTS

V. O. ANTONYUK, M. D. LUTSIK, I. M. BALUSHCHAK
Lvov Medical Institute

SUMMARY

The concentration of aminonitrogen and qualitative composition of aminoacids in juice of Kalanchoe pinnata and Kalanchoe daigremontiana have been determined during the photosynthetic cycle and conservation of plants. Aminonitrogen content was higher in daylight and decreased during the night. In fresh juice of Kalanchoe daigremontiana alanin, glycine, lysine and 2 unidentified aminoacids were detected; in juice of Kalanchoe pinnata leucine + isoleucine, phenylalanine, threonine, alanine, serine, lysine, histidin, arginine and 2 unidentified aminoacids were detected. After the storage of harvested plants for 7 days in a cold dark place the increase in the aminonitrogen concentration and number of free aminoacids was observed.

УДК 615.225.2—032:611.35]:616—053.2

ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЛЕОГЕЛІВ З ДИПРОФІЛІНОМ

B. A. САМУРА, П. А. ЛОГВИН, В. І. ЛІНЕНКО
Запорізький медичний інститут

Для лікування серцево-судинних захворювань застосовується похідний ксантину — дипрофілін. Проведені фармакологічні дослідження (2, 3) показали, що препарат викликає гіпотензивну та бронхолітичну дію, розширяє коронарні судини. В результаті клінічних досліджень виявлено, що дипрофілін ефективний при лікуванні бронхіальної астми, а також хронічної коронарної недостатності (12,13). В медичній практиці його застосовують у вигляді таблеток, порошку та ампульованого 10% водного розчину. Однак ці шляхи введення ліків для лікування дітей не завжди прийнятні. В сучасній педіатричній практиці знайшли широке застосування ректальні лікарські форми (9, 11). Беручи до уваги необхідність розширення арсеналу лікарських форм з високоефективними препаратами для лікування дітей, ми поставили собі за мету розробити технологію ректальної лікарської форми дипрофіліну та вивчити її. Нашу увагу привернули мікроклізми, які мають значні переваги перед іншими ректальними лікарськими формами, що

полягають у точності дозування, швидкості всмоктування, прості у використанні (1, 6, 9). При розробці цієї лікарської форми дипрофіліну як основу використовували соняшниковоу олію з додаванням різних ПАР та аеросилу (4, 7).

В експерименті вивчали інтенсивність вивільнення препарату та його фармакологічна активність у такій лікарській формі, як мікро-клізма.

Експериментальна частина

У підігрітій до 50—60° С солі розчиняли одну з поверхнево активних речовин (2%) і додавали аеросил (5%). Одержані олійний розчин вносили частинами до подрібненого порошку дипрофіліну (5) і ста-ранно перемішували. Одержані суспензії мазеподібної консистенції білого кольору. Виготовлені олеогелі вивчали в дослідах *in vitro* на інтенсивність вивільнення препарату за методом Л. Кручинського (14). Кількісне визначення дипрофіліну в діалізатах проводили на спектрофотометрі СФ-4А при довжині хвилі 273 нм. За зразок порів-няння використовували діалізат олеогелю без дипрофіліну. Розрахунок проводили за калібрувальним графіком (8).

Дані про вивільнення дипрофіліну (середнє з п'яти дослідів) на-веденено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивільнення дипрофіліну залежно від природи ПАР
(час діалізу 30 хв.)

Вид ПАР	Кількість дипрофіліну у діалізатах, в мг/мл $M \pm m$
Гідррований ланолін	0,093 \pm 0,002
Емульгатор Т-2	0,020 \pm 0,003
Емульгатор № 1	0,120 \pm 0,005
Емульгатор ВНДІТ	0,019 \pm 0,001
Натрію лаурилсульфат	0,049 \pm 0,002
Тайн 80	0,025 \pm 0,002
Основа без ПАР	0,052 \pm 0,004

Проведені досліди показали, що максимальне вивільнення дипро-філіну було в серії, де як ПАР використовували емульгатор № 1.

На підставі одержаних результатів було відібрано пропис для приготування лікарської форми з метою вивчення її фармакологічної активності такого складу: дипрофіліну 10 г, аеросилу 5 г, емульгатора № 1 2 г та олії соняшникової до 100 г.

Динаміку всмоктування препарату вивчали на білих щурах, яким внутрішньоочеревинно вводили суспензію у вищезазначеній основі в дозі 0,2 г на 100 г ваги тварини. Забір крові робили через 15, 30, 60, 90 та 120 хвилин.

Визначення дипрофіліну в крові проводили за такою методикою: до 2 мл плазми крові приливали 50 мл суміші хлороформ — ізопропі-ловий спирт (10 : 1), двічі екстрагували протягом 10 хв., потім відо-кремлювали органічну фазу, з'єднували, висушували збезводненим сульфатом натрію і випарювали до 10 мл. До одержаної суміші при-ливали 4 мл 20% розчину сірчаної кислоти й екстрагували протягом 10 хвилин. Суміш центрифугували для розшарування одержаної емульсії. Водну фазу переносили в кювету та вимірювали оптичну густину; для порівняння використовували плазму крові тварин, яким вводили олеогель без дипрофіліну.

Результати дослідів наведено в таблиці 2.

Таблиця 2
Динаміка всмоктування дипрофіліну в організмі шурів

Час забору крові для аналізу після введення дипрофіліну, хв.	Кількість дипрофіліну в плазмі крові, мкг/мл $M \pm m$
15	0,012 \pm 0,003
30	0,034 \pm 0,002
60	0,026 \pm 0,003
90	0,020 \pm 0,001
120	0,012 \pm 0,002

З результатів, наведених в табл. 2, видно, що максимальна кількість дипрофіліну у плазмі крові спостерігається через 30 хв. після введення його з олеогелем. Через дві години концентрація дипрофіліну залишається на рівні 0,012 мкг/мл, що становить приблизно 35% від максимальної концентрації у плазмі крові.

Для вивчення токсичності дипрофіліну в мікроклізмах було проведено дослідження на білих мишиах. Тваринам першої групи внутрішньоочеревинно вводили чисту основу, тваринам другої групи — 10% суспензійний олеогель дипрофіліну. В кожній серії дослідів використовували 10 тварин. У результаті досліджень встановлено, що токсичність дипрофіліну в лікарській формі становить $1445,8 \pm 7,82$ мг/кг. Це мало відрізняється від токсичності його в чистому вигляді (1430 мг/кг) (2).

Беручи до уваги фармакологічну активність дипрофіліну, ми провели три серії дослідів на котах з метою вивчення його впливу на апарат кровообігу в досліджуваній лікарській формі. Артеріальний тиск вивчали під етамінал-натрієвим наркозом (50 мг/кг). Результати дослідів наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Зниження артеріального тиску під впливом дипрофіліну при різних шляхах введення

Дипрофілін	Шлях введення	Доза, мг/кг	Початок зниження, хв.	Зниження тиску (мм. рт. ст.) до вихідного (через хв.)		
				5	60	90
5% водний розчин	у вену	40	3—5	$5 \pm 0,6$	—	—
	»	60	3—5	$5 \pm 0,4$	—	—
	»	80	3—5	$15 \pm 1,4$	$10 \pm 1,1$	—
	»	100	3—5	$20 \pm 2,0$	$15 \pm 1,3$	—
10% водний розчин	у пряму кишку	200	40—50	—	$5 \pm 0,3$	$5 \pm 0,3$
10% суспензія в олеогелі	»	200	40—50	—	$5 \pm 0,5$	$5 \pm 0,4$

У першій, контрольній серії дослідів внутрішньовенно вводили водний розчин дипрофіліну в дозі 40 мг/кг, через 2—5 хв. артеріальний тиск знижувався на 5 мм рт. ст., а через 20—30 хв. відновлювався до початкового рівня. Більш значне зниження артеріального тиску (15—20 мм рт. ст.) спостерігали після введення дипрофіліну в дозі 80, 100 мг/кг. Виявлено, що із збільшенням дози гіпотензивний ефект був більш виражений.

У другій серії дослідів після ректального введення 10% водного розчину дипрофіліну в дозі 200 мг/кг зменшення артеріального тиску спостерігалося через 50—60 хв., досягаючи максимуму у більшості експериментів через 90—100 хв.

У третій серії вводили олійний гель з дипрофіліном у тій же дозі, спостерігали гіпотензивну дію через 60—70 хв., яка була меншою, ніж при внутрішньовенному введенні, але зберігалася значно довше. Надійти через 2 год. артеріальний тиск залишався зниженим.

Після закінчення експериментів макроскопічно досліджували слизову оболонку товстого кишечника, щоб з'ясувати можливу подразнюючу дію та ступінь всмоктування в кишечнику. Макроскопічне дослідження показало, що мікроклізми з дипрофіліном не подразнюють слизової прямої кишки. При цьому в ній не спостерігалося патологічних змін.

Через 4—6 годин у кишечнику не знайдено решток сусpenзії, що свідчить про цілковиту розчинність основ і повноту всмоктування дипрофіліну.

Отже, нами встановлено, що дипрофілін, введений ректально у вигляді 10% водного розчину або сусpenзійного олеогелю, знижував артеріальний тиск. Більш продовжену дію дипрофіліну спостерігали при ректальному введенні препарату у вигляді сусpenзії, ніж при внутрішньовенному введенні.

Висновки

1. Дослідами *in vitro* встановлено, що резорбція дипрофіліну з сусpenзії, при виготовленні яких як основу було взято соняшникову олію з додаванням різних ПАР і аеросилу, була максимальна при використанні емульгатора № 1.

2. Токсичність дипрофіліну, введеного у вигляді сусpenзійного олеогелю, залишається такою ж, як і у водних розчинах.

3. Ректальне введення дипрофіліну у вигляді сусpenзії викликає більш м'яку гіпотензивну дію і більш тривалий фармакологічний ефект, ніж внутрішньовенне введення. Сусpenзія дипрофіліну не подразнює слизової кишечника, не дає будь-яких її змін і повністю всмоктується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ажгихин И. С., Бобылев Р. В., Гандель В. Г., Некоторые вопросы современной фармации, М., 1968, 136—139. — 2. Альтшулер Р. А., Фармакол. и токсикол., 1960, № 1, 29—37. — 3. Альтшулер Р. А., Мед. промышл. СССР, 1962, № 7, 57—58. — 4. Головкін В. О., Фармацевтичн. журн., 1972, № 3, 72—74. — 5. Головкін В. О., Логвін П. А., там же, 1976, № 1, 71—73. — 6. Головкін В. О., Печерський П. П., там же, 1971, № 3, 72—74. — 7. Головкін В. О., Фрайт В. М., Лесь Л. М., там же, № 6, 73—75. — 8. Кириченко Л. О., там же, 1966, № 4, 43—47. — 9. Кузеев А. И., Клин. мед. 1957, XXXV, 7, 94—98. — 10. Никитич А. И., Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Лекарственная терапия и ее побочные эффекты, Барнаул, 1972, 118—119. — 11. Тенцова А. И., Бузовский А. И., Аптечное дело за рубежом, вып. 4, 1970, 71—80. — 12. Хаджай Я. И., Николаева А. В., Фармацевтичн. журн., 1971, № 6, 43—45. — 13. Хаджай Я. И., Ткаченко Т. А., Кузнецова В. Ф., Алексеевский Б. Б., Фармакология сердечных гликозидов. Материалы симпозиума. 28—29 мая 1969 г., К., «Здоров'я», 1970, 86—88.

14. Kłosowicz L., Acta pharm. polon. 1, № 1, 21, 1962.

Надійшла 25.11.1976 р.

PREPARATION AND PHARMACOLOGICAL EXAMINATION OF OLEOGELS WITH DIPROPHYLLIN

V. A. SAMURA, P. A. LOGVIN and V. I. DINENKO
Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

It was established that diprophyllin administered rectally a 10% aqueous solution or suspension aerogel reduces the arterial pressure. A more prolonged effect of diprophyllin is observed in rectal administration of the agent (suspension) than in intravenous administration. Diprophyllin suspension does not irritate the intestinal mucosa and is completely absorbed.

ІРО ВИРОБНИЦТВО ВИТЯЖКИ ТРАВИ ГОРИЦВІТУ ЕКСТРАГУВАННЯМ З ПОДРІБНЕННЯМ СИРОВИНІ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Л. О. БЕРЕЖНА, Ю. Г. ПШУКОВ, О. М. КУЯНЦЕВА
П'ятигорський фармацевтичний інститут

В аптечному виробництві ліків настої та відвари мають велику питому вагу, а технологія їх приготування не відрізняється досконалістю. Так, необхідність попереднього подрібнення сировини до частинок, розмір яких регламентується ДФ Х, настоювання на інфундирному апараті і наступне охолодження вимагають загалом близько двох годин часу. Крім того, відсутність в аптеках подрібнювальної апаратури, як правило, не дає можливості додержуватися вимог відносно дрібності сировини.

З факторів, здатних знищити опір першого етапу дифузійного шляху при виробництві аптечних водних витяжок, використовується лише діяння температури. Але і воно, позитивно впливаючи на процес екстрагування, не приводить до радикальної зміни швидкості. Єдиним способом різкого зменшення опору першого етапу дифузійного шляху, а отже, і збільшення швидкості процесу екстрагування, є дисперсність частинок сировини. Із зменшенням розміру частинок екстрагованого матеріалу зменшується і опір першого етапу дифузійного шляху. Змінити опір першого етапу дифузійного шляху зазначеним способом можна або піддаючи сировину попередньому подрібненню, або подрібненню у процесі екстрагування.

Інтенсифікацію процесу екстрагування подрібненням сировини в середовищі екстрагента вивчали за кордоном (7) і в СРСР, на апаратурі типу «Міксер» зі швидкістю обертання ножів не вище 5000 об/хв. (1). Апаратура, використана авторами для інтенсифікації процесу екстрагування, не забезпечувала достатньо повного і швидкого подрібнення сировини, а тому і ефект від її застосування був не дуже істотним.

Експериментальна частина

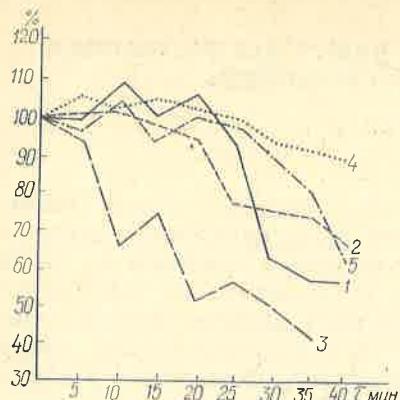
У зв'язку з вищевикладеним ми вважали за доцільне для інтенсифікації виробництва аптечних водних витяжок вивчити можливість застосування подрібнювача тканин РТ-1У 4-2 з кількістю обертів 8000 у хвилину, що випускається вітчизняною промисловістю. Об'єктом дослідження була сировина, яка містила серцеві глікозиди, зокрема трава горицвіту. Вміст серцевих глікозидів у сировині, визначений за методом ДФ Х (3), становить 65 ЖОД.

Співвідношення сировини й екстрагента 1 : 30. В усіх дослідах брали 10 г сировини і 328 мл води з врахуванням поглинання. Тоді рівноважна концентрація, вирахувана теоретично, має бути рівною 2,1 ЖОД.

Межею, яка регламентує якість аптечних водних витяжок, є рівноважна концентрація, тобто рівновага між концентрацією речовини у шроті і витяжці. Експозиція, що забезпечує рівновагу в системі тверде тіло — рідина при екстрагуванні з одночасним подрібненням трави горицвіту в середовищі екстрагента нам була невідома. Для її визначення екстрагування сировини проводили на подрібнювачі тканин, змінюючи в дослідах час.

Оцінку результатів дослідів робили за вмістом серцевих глікозидів у витяжках, які визначали паралельно двома методами: фотоелектроколориметричним (4) і біологічним (3).

Для оцінки фармакологічної активності настою трави горицвіту,



Зміна ритму серцевих скорочень (у %) під впливом досліджуваних різновидностей настою горицвіту:

1 — настій горицвіту, приготовлений за ДФ Х, 2—5 — настої горицвіту, приготовлені екстрагуванням при одночасному подрібненні сировини; 2 — експозиція 10 хв. (кипляча вода), 3 — 15 хв (кипляча вода), 4 — 25 хв. (холодна вода), 5 — 30 хв. (холодна вода).

як випробовуваних, так і контрольних препаратів характерну для серцевих глікозидів негативну хронотропну і деяку кардіотонічну дію (рис.). Але ступінь змін, який визначали в процентах по відношенню до вихідного ритму і амплітуди, був різний залежно від способу приготування настою горицвіту.

Для оцінки ефективності дії настоїв трави горицвіту, одержаних

Таблиця 1
Результати фотоелектроколориметричного і біологічного аналізу витяжок, одержаних різними методами (середне з п'яти паралельних дослідів)

Експозиція настоювання, хв.	Вміст серцевих глікозидів у витяжках (ЖКОД) при виробництві		
	на подрібнювачі тканин з початковою температурою води		за методом ДФ Х
	20° С	100° С	
Фотоколориметричний аналіз			
5	0,5	0,63	
10	0,8	1,23	
15	0,86	1,99	
20	1,1	1,98	
25	1,23	1,98	
30	1,76	1,98	
35	1,90	1,98	
40	1,90	1,98	
Біологічний аналіз			
5	—	—	1,23
10	—	—	
15	—	2,0	
20	—	2,0	
25	0,87	2,0	
30	1,1	2,0	
35	—	2,0	
40	—	2,0	

одержаного на подрібнювачі тканинми провели серію дослідів на оголеному серці жаб.

Взяте за верхівку з допомогою серфіну оголене серце жаб приєднували до важеля Енгельмана з пищиком. Чорнильний запис роботи (2) серця робився на рухомій стрічці кімографа. Після запису на кімографі вихідної роботи серця жабі підшкірно у стегновий лімфатичний мішок вводили один з випробовуваних або контрольний препарат у дозі 0,6 мл. Ця доза в попередніх дослідах була виявлена як оптимальна для наших умов. Контрольним препаратом був настій трави горицвіту, приготовлений за методом ДФ Х.

Після введення препарату через кожні 5 хв. реєстрували роботу серця. Настій трави горицвіту, одержаний різними методами, перевіряли на 3—5 тваринах. В усіх дослідах з введеним

Таблиця 2
Результати напівкількісного спектрального
аналізу водних витяжок трави горицвіту

Мікроелементи	Вміст мікроелементів у витяжках, одержаних	
	за методом ДФ Х	на мікроподрібнюючі тканини
Кремній	0,03	0,03
Алюміній	0,02	0,06
Магній	0,03	0,06
Кальцій	0,06	0,01
Залізо	0,006	0,02
Марганець	0,001	0,01
Титан	0,001	0,01
Мідь	0,0006	0,01
Натрій	0,03	0,06

активності досягають витяжки, одержані з застосуванням як екстрагента киплячої води за 15 хв.

Пропонований спосіб виробництва водної витяжки з трави горицвіту істотно відрізняється від прийнятого ДФ Х і, щоб зробити висновок про рівноцінність витяжок, одержаних різними методами, ми вивчали їх мікроелементний склад і фармакологічну активність. Мікроелементи у витяжках, одержаних за методом ДФ Х і на подрібнюючі тканин, визначали півкількісним спектральним аналізом (5).

Результати аналізу (табл. 2) показують, що вміст мікроелементів у витяжках, одержаних на подрібнюючі тканин, значно вищий, ніж у витяжках, одержаних за методом ДФ Х.

Збільшення активності настою трави горицвіту при екстрагуванні киплячою водою на подрібнюючі тканини з екстракцією на протязі 15 хв. залежить, очевидно, не тільки від більш повної екстракції діючих речовин, але і від великого виходу супутніх речовин, зокрема кальцію, магнію та інших, які згідно з літературними даними (6) підсилюють дію серцевих глікозидів.

Результати дослідів дали можливість зробити висновок про те, що водні витяжки з трави горицвіту з концентрацією речовин, близькою до рівноважної можуть бути одержані на подрібнюючі тканин при використанні води з початковою температурою, рівною 100°, за 15 хв., а при температурі 20° за 35 хв. За 25 хв. на подрібнюючі тканин, застосовуючи воду з початковою температурою 20°, можна одержати витяжку, рівну за активністю витяжці, одержаній за ДФ Х.

Висновки

1. Вивчено можливість виробництва водної витяжки трави горицвіту екстрагуванням з одночасним подрібненням сировини в середовищі екстрагента на подрібнюючі тканин РТ-1 У 4-2.
2. Доведено переваги виробництва водної витяжки трави горицвіту на подрібнюючі тканин перед способом, прийнятим ДФ Х.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вейдерпасс Н., Кирш Л., Кейх Э., Паябо Р., Ребане Э., Рулль Э., Уч. записки Тартуского ун-та, 1971, вып. 270, 80.—2. Гацура Н. В., Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ, М., «Медицина», 1974, 87.—3. Государственная фармакопея СССР, X изд., М., «Медицина», 1968.—4. Инструктивно-методические указания, вып. 7, ЦАНПИ, 1973.—5. Кустанович И. М., Спектральный анализ, М., «Высшая школа», 1962.—6. Савицкий Н. Н., Фармакодинамика сердечных гликозидов, «Медицина», 1974, 48.
7. Melichar M., Ruser V., Ceskosl. Farmacie, 1953, 2, 338.

Надійшла 18.05.1977 р

різними методами, враховували швидкість настання змін у діяльності оголеного серця, а також ступінь їх вираженості.

Результатами фотоелектроколориметричного методу і біологічного аналізу (табл. 1) дали можливість встановити, що ефективність витяжок, одержаних на мікроподрібнюючі тканин з застосуванням як екстрагента холодної води, зростає із збільшенням експозиції настоювання, досягаючи максимуму при настоюванні на протязі 35 хв. Такої ж ак-

EEXTRACTION OF ADONIS HERB USING FRAGMENTATION
OF RAW MATERIAL IN WATER MEDIUM

L. A. BEREZHNAYA, Yu. G. PSHUKOV and A. M. KUYANTSEVA
Piatigorsk Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The possibility has been studied of using a USSR made tissue fragmentator (RT-1 U 4-2) with 8,000 revolutions per minute for intensification of production of officinal water extractions from adonis herb. The advantages of this method are emphasized.

УДК 615.361.41:612 397.1

**ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
ПРЕПАРАТУ «СПЛЕНІН»**

B. П. КОМІСАРЕНКО, К. Б. НЕЧАЄВА, В. І. ТРУБНИКОВ, С. Г. ГАСАНОВ,

О. В. ШЕВЧЕНКО, Л. В. КОНОВАЛОВА

Київський науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин,
Державний науково-дослідний інститут стандартизації та контролю лікарських
засобів (Москва)

ПОВІДОМЛЕННЯ II

Вивчення хімічного складу водорозчинних речовин спленіну

Для розділення та ідентифікації водорозчинних речовин, що входять у склад спленіну й водно-спиртового екстракту мезги — відходу виробництва спленіну, було застосовано методи паперової, тонкошарової та іонообмінної хроматографії (9, 11).

Хроматографічний аналіз пуринових, піримідинових основ, нуклеозидів, нуклеотидів проводили на папері середньої фільтрації і щільноті марки FN-11 і FN-12 (ФРН).

Застосовуючи різні системи розчинників, описані в літературі, ми уточнили склад компонентів нуклеїнових кислот спленіну. Реакції на наявність РНК та ДНК виявилися позитивними, тому було проведено гідроліз обох фракцій водорозчинних речовин спленіну (див. схему, «Фармацевтичний журнал», 1977, № 5, стор. 68) в лужному і кислому середовищах за методикою, описаною Е. Шталем (12). Хроматографічний аналіз продуктів гідролізу проводили в двовимірних системах: ізопропанол — соляна кислота — вода і н.-бутанол — аміак; бутанол — сечовина і двозаміщений фосфат натрію — ізоаміловий спирт.

На підставі даних хроматографічного аналізу фракцій спленіну, що містять водорозчинні речовини, і порівняння їх із значеннями Rf стандартних речовин нами встановлено, що в препараті містяться такі азотисті основи, як тимін, урацил, цитозин, ксантин; нуклеозиди: аденоzin, гуанозин, тимідин, уридин і цитидин; нуклеотиди: аденоzin-5-монофосfat і тимідин-5-монофосfat.

Для з'ясування причин відсутності аденину і гуаніну в препараті ми провели модельний дослід, в ході якого суміш, що складалася з шести азотистих основ, піддали технологічній обробці згідно з технологічною схемою одержання спленіну. Дані хроматографування після останньої стадії обробки суміші показали відсутність гуаніну. Очевидно, він губиться або руйнується в процесі одержання препаратору, а аденин міститься в препараті тільки у зв'язаному вигляді. Дані хроматографування після лужного і кислотного гідролізу фракцій показали наявність практично всіх азотистих основ, нуклеозидів і нуклеотидів.

У фракціях спленіну та в водно-спиртовому екстракті мезги за допомогою методу Г. Шмідта і С. Тангаузера (13) встановлено вміст ДНК і РНК, а також сумарний вміст вільних нуклеотидів (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст нуклеїнових кислот і вільних нуклеотидів у препараті «Спленін», його водорозчинних фракціях і у водно-спиртовому екстракті мезги

Фракції	РНК	ДНК	Вільні нуклеотиди	
			при 260 нм	при 270 нм
Спленін	0,157 $\mu\text{г}/\text{мл}$	0,048 $\mu\text{г}/\text{мл}$	0,068 $\text{мг}/\text{мл}$	0,057 $\text{мг}/\text{мл}$
Промивна фракція ліпідів	25,990 $\mu\text{г}/\text{г}$	43,320 $\mu\text{г}/\text{г}$	107,820 $\text{мг}/\text{г}$	91,462 $\text{мг}/\text{г}$
Фракція водорозчинних речовин	5,224 $\mu\text{г}/\text{г}$	4,353 $\mu\text{г}/\text{г}$	16,171 $\text{мг}/\text{г}$	14,260 $\text{мг}/\text{г}$
Водно-спиртовий екстракт мезги	4,080 $\mu\text{г}/\text{г}$	0,340 $\mu\text{г}/\text{г}$	2,080 $\text{мг}/\text{г}$	1,889 $\text{мг}/\text{г}$

Аналіз амінокислотного складу спленіну і водно-спиртового екстракту мезги проведено на пластинках «Силуфол UY-254» в системі нормальний пропанол — аміак.

У фракції «водорозчинні речовини» виявлено одинадцять амінокислот, у «промивній фракції ліпідів» — чотиринацять, у водно-спиртовому екстракті мезги — шістнадцять амінокислот. Для підтвердження результатів хроматографування на тонкому шарі всі три фракції було проаналізовано на амінокислотному аналізаторі фірми Hitachi (Японія). У результаті у фракції «водорозчинні речовини» було ідентифіковано десять амінокислот, в промивній фракції ліпідів — дев'ятнадцять, а в водно-спиртовому екстракті мезги — п'ятнадцять амінокислот.

Методом іонообмінної хроматографії встановлено також кількісний склад амінокислот (табл. 2).

Таблиця 2
Кількісний вміст амінокислот у водорозчинних фракціях спленіну
і у водно-спиртовому екстракті мезги в $\text{мг}/\text{мл}$

Амінокислоти	Фракція водорозчинних речовин	Промивна фракція ліпідів	Водно-спиртовий екстракт мезги
Лізин	0,000501	0,001916	0,430000
Гістидин	—	0,000052.	—
Аспарагінова кислота	0,000057	—	0,530000
Тreonін	0,000034	0,000562	0,030000
Серин	0,000180	0,000281	0,020000
Глютамінова кислота	0,000589	0,000321	0,470000
Пролін	—	0,003579	0,300000
Гліцин	0,000171	0,001338	0,470000
Аланін	0,000127	0,008742	0,880000
Цистин	—	0,004218	0,440000
Валін	0,000016	0,004277	0,500000
Метіонін	—	0,000473	0,160000
Ізолейцин	—	0,003883	0,350000
Лейцин	—	0,008830	5,650000
Тирозин	—	0,001354	0,190000
Фенілаланін	—	0,001443	0,280000

Водорозчинні вітаміни: тіамін (вітамін B_1), рибофлавін (вітамін B_2) і аскорбінову кислоту (вітамін С) визначали хімічними методами, а піридоксин (вітамін B_6), фолати (група фолієвої кислоти — вітамін B_c), пантотенову кислоту (вітамін B_5), нікотинову кислоту (вітамін PP) і ціанкобаламін (вітамін B_{12}) — мікробіологічними методами.

Визначення фолатів проводили з тесторганізмом *Lactobacillus casei* (8). Оскільки фолієва кислота в складних біологічних об'єктах знаходиться, в основному, у вигляді кон'югатів, недоступних для бактерій, зразки, що вивчалися, попередньо обробляли специфічними ферментами — кон'югазами. Для цього використовували ферментний препарат з нирок свиней з оптимальною дією при pH 4,5. Ферментний гідроліз проводили в термостаті при 37° протягом 24 годин. Для врахування вмісту фолатів у ферментному препараті його обробляли таким же чином, як і досліджувані зразки.

Інтенсивність росту мікроорганізмів реєстрували за кількістю молочної кислоти, що утворилася в результаті життєдіяльності мікроорганізмів.

Визначення вмісту піридоксину (вітаміну B₆) проводили з використанням дріжджової культури *Saccharomyces ludwigii* KM (5).

Оскільки природний матеріал, в тому числі й органопрепарати, містять усі три форми вітаміну B₆ (піридоксин, піридоксаль і піридоксамін) головним чином у фосфорильованому і звязаному з білками стані, не активному для тест-організму *Saccharomyces ludwigii* KM, необхідно було провести кислий ферментний гідроліз з препаратами, що мають амілолітичну, фосфатазну й протеолітичну активність.

Кислотний гідроліз проводили з 0,5 н. розчином соляної кислоти в автоклаві під тиском 1 атм на протязі години, ферментативний гідроліз — ферментним препаратом з цвілі *Aspergillus oguzae* — амілоризином при 37° протягом 18—20 годин.

Інтенсивність росту мікроорганізмів визначали вимірюванням оптичної густини стандартних і досліджуваних розчинів на фотоелектроколориметрі.

Нікотинову кислоту (вітамін PP) визначали за методом О. І. Пушкінської та Л. С. Куцевої (7) зі штамом бактерії *Syngphaerospora magniana* 832, чутливим до нестачі цього вітаміну в живильному середовищі. У зв'язку з тим, що визначення вітаміну PP мікробіологічним методом можливе лише в разі присутності його в досліджуваному об'єкті у вигляді вільного нікотинаміду або нікотинової кислоти, треба було попередньо проводити кислотний і ферментативний гідроліз. Методика проведення гідролізу така ж, як і при визначенні вітаміну B₆. Інтенсивність росту бактерій визначали, вимірюючи каламутність середовища на фотоелектроколориметрі.

За методом Н. А. Помощникової (6) ті ж зразки досліджували з дріжджевими грибками *Saccharomyces ludwigii* KM на вміст пантотенової кислоти (вітамін B₅). Для звільнення пантотенової кислоти з її звязаних форм проводили ферментативний гідроліз з амілоризином за зазначеною методикою. Кислотний гідроліз в даному випадку не проводили через лабільність вітаміну в кислотному середовищі. Вміст вітаміну у пробах визначали аналогічно нікотиновій кислоті.

Паралельно з досліджуваними зразками визначали кількість пантотенової кислоти у ферменті амілоризину.

Визначення ціанобаламіну (вітаміну B₁₂) із штамом *Escherichia coli* (1) показало відсутність його у всіх зразках.

Тіамін (вітамін B₁) визначали тіохромним методом (2). Інтенсивність флуоресценції вимірювали на приладі Specol (НДР) в мікрокюветах на 1 мл при довжині хвилі 365 нм.

Зважаючи на те, що в природних умовах тіамін зустрічається у вигляді пірофосфату (кокарбоксилази), який, в свою чергу, перебуває в певних звязках з білком, досліджувані зразки спленіну попередньо гідролізували за допомогою фосфатази — амілоризину та трипсину при відповідній температурі і величині pH середовища.

Аналіз природних об'єктів часто ускладнюється наявністю в них хмішок, здатних зумовлювати флуоресценцію, яка маскує флуоресценцію тіохрому. Тому необхідна додаткова обробка проб, що полягає в очистці їх на адсорбційних колонках. Для очистки спленіну, його водорозчинних фракцій і водно-спиртового екстракту мезги була використана колонка з катіоніту КРС-2пТ40 (ТУ і ОП) з розмірами частинок 0,5—1,0 мм.

Додаткова очистка водно-спиртового екстракту мезги зумовила одержання більш точного результату. Для спленіну та його водорозчинних фракцій очистка на колонці не була ефективною.

Рибофлавін (вітамін B_2) визначали флуориметричним методом (3). Попередньо проводили вивільнення вітаміну B_2 із зв'язаного з білком стану, оскільки рибофлавін, зв'язаний з білком, не дає флуоресценції в УФ світлі. Його вивільнення досягалось кислотним гідролізом і обробкою ферментативними препаратами: амілоризином і трипсином. Флуоресценцію вимірювали на флуориметрі ЕФ-ЗМА.

Аскорбінову кислоту визначали за методом, який ґрунтуються на відновленні барвника 2,6-дихлорфеноліндофенолу в лейкосполуку за рахунок еквівалентного окислення вітаміну С (4).

Дані про вітамінний склад спленіну, його водорозчинних фракцій і водно-спиртового екстракту мезги наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Вміст вітамінів у препараті «Спленин», в його водорозчинних фракціях та в водно-спиртовому екстракті, мг%

Фракція	Фолати B_c	Піридоксин B_6	Нікотинова кислота РР	Пантотено- ва кислота B_5	Ціанко- баламін B_{12}	Тіамін B_1	Рибо- флавін B_2	Аскорбіно- ва кислота С
Препарат «Спленин»	0,002	0,006	0,070	0,080	—	0,006	0,034	0,070
Фракція водорозчинних речовин	0,001	0,001	0,010	—	—	0,004	0,001	0,020
Промивна фракція ліпідів	0,001	0,005	0,060	0,080	—	0,002	0,033	0,050
Водно-спиртовий екстракт мезги	0,004	0,009	0,720	0,110	—	0,011	0,239	0,110

Висновки

1. Методом паперової хроматографії встановлено, що в препараті «Спленин» містяться такі азотисті основи: аденін, гуанін, тимін, урацил, цитозин, ксантин; нуклеозиди: аденоцин, гуанозин, тимідин, уридин і цитидин; нуклеотиди: аденоцин-5-монофосfat і тимідин-5-монофосfat.

2. Методом тонкошарової та іонообмінної хроматографії визнанено амінокислотний склад препарату, його водорозчинних фракцій і водно-спиртового екстракту мезги, яка є відходом виробництва спленіну. У препараті виявлено 16 амінокислот, з яких у найбільшій кількості містяться аданін, лейцин, цистин, валін, пролін, а у водно-спиртовому екстракті мезги — 15, з яких в кількісному відношенні домінують лейцин, аланін, аспарагінова й глутамінова кислоти і гліцин.

3. Хімічними методами у вищезазначеных об'єктах знайдено вітаміни: тіамін (B_1), рибофлавін (B_2) і аскорбінову кислоту (С). Вміст цих вітамінів у препараті «Спленин» відповідно дорівнює 0,006 мг%, 0,034 мг%, 0,07 мг%, а у водно-спиртовому екстракті мезги — 0,011 мг%, 0,239 мг% і 0,11 мг%.

Мікробіологічними методами в тих же зразках знайдено фолати (B_c), піридоксин (B_6), нікотинову (PP) і пантатенову (B_3) кислоти; їх вміст у спленіні відповідно дорівнював 0,002 мг%, 0,006 мг%, 0,07 мг%, 0,08 мг%, у водно-спиртовому екстракті мозги — 0,004 мг%, 0,009 мг%, 0,72 мг%, 0,11 мг%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Куцева Л. С., Витаминные ресурсы и их использование, М., АН ССР, 1955, сб. III, стр. 175. — 2. Методическое руководство по определению витаминов и каротина в витаминных препаратах и пищевых продуктах, под ред. Лаврова Б. А., М., Медгиз, 1960, стр. 58. — 3. Там же, стр. 75. — 4. Там же, стр. 99. — 5. Помощникова Н. А., Витаминные ресурсы и их использование, М., 1955, сб. 3, стр. 145. — 6. Помощникова Н. А., там же, стр. 152. — 7. Пушкинская О. И., Куцева Л. С., там же, стр. 133. — 8. Степанова Е. Н., Коновалова Л. В., Андрейчук Т. В., Вопросы питания, 1972, 38, № 4, стр. 84. — 9. Уайт Г., Нуклеиновые кислоты, под ред. Чергера Э., Девидсона Дж., М., ИЛ, 1967, стр. 443. — 10. Хайс И., Мацек К., Хроматография на бумаге, М., ИЛ, 1962, стр. 510, 519. — 11. Хроматография в тонких слоях, под ред. Штадля Э., М., «Мир», 1955, стр. 436. — 12. Там же, стр. 441.
13. Schmidt G., Thanhäuser S., J. Biol. Chem., 1945, 161, 83.

Надійшла 19.09.1976 р.

A STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE DRUG SPLENIN

V. P. KOMISSARENKO, E. B. NECHAYEVA, V. I. TRUBNIKOV, S. G. GASANOV,
A. V. SHEVCHENKO and L. V. KONOVALOVA

SUMMARY

Communication II

Investigation of the chemical composition of watersoluble substances of splenin

The drug splenin contains nucleic acids (DNA, RNA), nitrogen bases (thymine, uracil, citosine, xanthine), nucleosides (adenosine, guanosine, thymine, uridine, citidin); nucleotides; adenosine-5-monophosphate and thymidin-5-monophosphate. The preparation showed sixteen and water-alcohol extract — fifteen aminoacids.

The following vitamins were revealed in the above objects: thiamine (B_1), riboflavin (B_2) and ascorbic acid (C), folates (B_c), pyridoxin (B_6), nicotinic acid (PP) and panthotenic acid (B_3).



УДК 615.322:582.893

МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПЛОДІВ З ЗОНТИКАМИ СМОВДІ ГІРСЬКОЮ (PEUCEDANUM OREOSELINUM (L.) MOENCH)

G. T. СІРЕНКО, K. Я. ЛАДИГІНА
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут,
І Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

З плодів смовді гірської в Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті одержано біологічно активну сполуку кумаринового ряду — пеуценідин (5), що має спазмолітичну дію. Препарат під назвою дифурокан дозволено для клінічних випробувань як спазмолітичний засіб для лікування коронаропазму, а також при спастичному стані шлунково-кишкового тракту та сечовивідніх шляхів.

Смовдь гірська (Peucedanum oreoselinum (L.) Moench) родини зонтичних (Umbelliferae (Apiaceae) поширені в європейській частині СРСР, переважно в хвойно-широколистяній ботаніко-географічній зоні (3, 6).

Потрібних для діагностики відомостей про морфолого-анатомічну структуру сировинної частини рослини в літературі немає. Є лише деякі дані щодо морфології плодів (7, 8). У зв'язку з цим виконано наведену тут роботу.

Сировину, з якої одержували препарат, зібрано в Харківській області. Морфологічно й анатомо-гістохімічно вивчали свіжий і сухий матеріал, зібраний у період молочно-воскової стиглості плодів. Вивчено структуру плодів, променів зонтика та зонтичків, а також стебла, бо попередніми дослідженнями встановлено наявність пеуценідину в усіх цих частинах рослини.

Експериментальна частина

Морфологічна характеристика

Плід у смовді гірської двосім'янки (2, 4), що складається з двох мерикарпіїв, які зрослися на початку свого розвитку, але під час досягнення поділяються по шву. Між двома мерикарпіями є карпофор, на верхівці поділений надвое, кожна гілка якого відходить до комісуральної поверхні мерикарпіїв. Нижній кінець карпофора впирається в коротку плодоніжку, яка є променем зонтичка. Підстовпчик конічний, стовпчик відігнутий униз. На верхівці мерикарпія, біля основи підстовпчика, видно рештки чашечки. Біля основи мерикарпія невелика округло-клиновидна виїмка. Мерикарпій 4—8 мм завдовжки, 3—5 мм завширшки, зі спинного боку дещо опуклий, з внутрішнього (комісурального) боку рівний або трохи угнутий, округло-овальної форми.

На спинному боці мерикарпія є три нитковидних ребра, по краю — два крайових, що розростаються в крила. У глибині улоговинок, між ребрами, проходять улоговинкові секреторні канали, які тягнуться від основи до верхівки мерикарпія. На комісуральному боці два секреторних канали. Мерикарпій однонасінний, насінна шкірка щільно зрослася з ендокарпієм оплодня (перикарпією).

Поверхня мерикарпія бліскуча, гладка або дещо нерегулярно поздовжньо-зморшкувата (лупа 10^х), світло-коричнева, з комісурального боку жовтувато-біляста. Запах різкий, приемний. Сmak пряний, трохи гіркувато-солонуватий.

20—45 променів зонтичків (0,6—1,2 см завдовжки) несуть від 40 до 90 мерикарпіїв, які часто обсипаються під час збирання і сушіння. Зонтики з 11—40 тонких ребристих з внутрішнього боку шорстких променів; зовнішні промені довші, внутрішні — коротші. Біля основи зонтичків та зонтичків є щиловидні обгортки й обгорточки, які інколи розростаються і за формую наближаються до форми верхніх стеблових листів.

Стебло в поперечному перетині круглястої форми, у верхній частині дуже виражена ребристість, у нижній — слабо.

Анатомічна будова. Обробляли матеріал і готовували препарати за загальноприйнятими методиками (1).

Плід. На поперечному зрізі мерикарпія (рис. 1, A) розрізняються ендосперм і перикарпій, що оточує його. Зародок маленький і міститься у верхній третині мерикарпія; його корінець спрямований угору. Часто зародок не розвивається або слабо розвинутий.

Зовнішній епідерміс (екзокарпій) дорсальної поверхні мерикарпія вкритий складчастою кутикулою. Епідермальні клітини (рис. 1, B) з прямими антиклінальними стінками і дещо потовщеною оболонкою, продихи рідкі. Над дорсальними улоговинками епідермальні клітини трохи видовжені. Екзокарпій поширюється тільки до комісуральних крил (рис. 1, B). Комісуральна поверхня не має диференційованої епідермальної тканини і звичайно лігніфікована у стиглих мерикарпіїв.

Мезокарпій складається з 3—5 шарів тонкостінних клітин, які в плодах воскової стиглості частково стиснуті. Під ними розташовані здерев'янілі товстостінні клітини прозенхімного характеру з пористи-

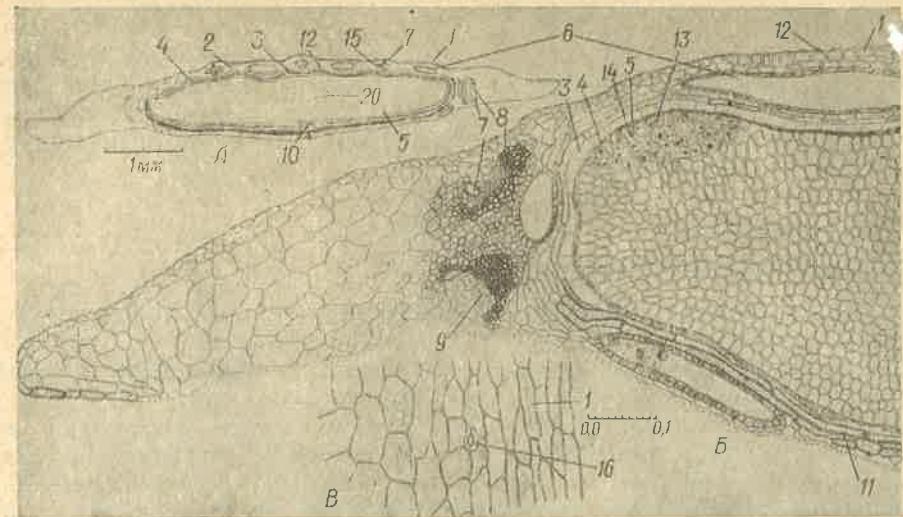


Рис. 1. Мерикарпій:

A — схема поперечного зрізу, *B* — поперечний зріз частини мерикарпія в ділянці бічного ребра. 1 — екзокарпій, 2 — мезокарпій, 3 — ендокарпій, 4 — насінна шкірка, 5 — ендосперм, 6 — улоговниковий секреторний канал, 7 — екстрафасцикулярний канал, 8 — ксилема, 9 — флоесма, 10 — провідний пучок фунікулусу, 11 — здерев'янілі клітини, 12 — кутікула, 13 — краплинки жирної олії, 14 — друзи, 15 — провідний пучок дорсального ребра, 16 — продих.



Рис. 2. Елементи мерикарпія, мацерованій препарат:

1 — епідерміс, 3 — ендокарпій, 4 — насінна шкірка, 6 — секреторний канал, 8 — елементи ксилеми, 11 — здерев'янілі клітини.

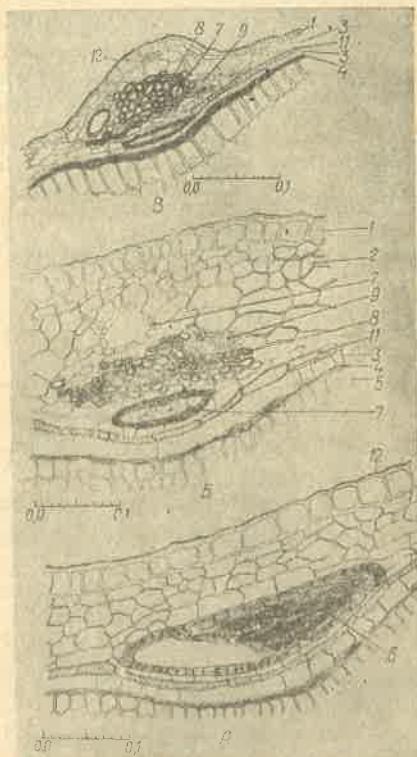


Рис. 3. Фрагменти поперечного зрізу мерикарпія:

A — в ділянці улоговникового каналу, *B* — в ділянці провідного пучка в стадії молочно-воскової стиглості, *C* — те саме в стадії воскової стиглості. Решта по-значень ті самі, що на рис. 1.

ми стінками. Вони витягнуті в поперечному напрямку (рис. 2, 11) і на спинному боці розміщені в один шар, що може перериватися в області ребер (рис. 3, В) і секреторних каналів; на комісуральному боці — в 2—4 шари (рис. 1, Б). Уздовж колонкового реберця (черевного шва) проходить поздовжній тяж з 2—3 рядів механічних клітин.

У латеральних ребрах мерикарпія вся паренхіма складається з клітин з потовщеними й пористими оболонками, лігніфікованими до моменту досягнення плодів. Ендокарпій — з одного ряду дуже тонкостінних чотирикутних або дещо витягнутих клітин. У ребрах проходять провідні пучки, по два пучки, що злилися, в кожному ребрі. Флоема пучків повернута (рис. 3, А, Б) до периферії мерикарпія і складається з нечисленних, у стиглому плоді облітерованих клітин. Елементи ксилеми з дуже здерев'янілими оболонками та вузькими просвітами; вони оточені склеренхімними волокнами. Судини з спіральним потовщенням (рис. 2, 8).

На комісуральному боці є невеликий амфікрибральний пучок фунікулуса.

У товщі мезикарпія містяться секреторні канали. В улоговинках між ребрами знаходяться найбільші улоговинкові канали; 2 великих канали — на комісуральному боці. Крім того, у ребрах під провідними пучками містяться невеликі реберні канали, по одному в кожному ребрі; найбільші з них — у крайових ребрах. Над провідними пучками лежать дрібні екстрафасцикулярні секреторні канальці по 1—2 у кожному ребрі, а в крайових ребрах — 2—4. Дуже дрібні, ледве помітні канальці зустрічаються й у фунікулусі, де їх буває 2—4.

Великі секреторні канали (улоговинкові, комісуральні та реберні) у поперечному перетині мають еліптичну форму, дрібніші (екстрафасцикулярні та канали фунікулуса) — круглясті або овальні. Вони утворені одним шаром видільних клітин. Секретуючий епітелій складається з бурих полігональних клітин. Усі канали — це довгі, не анастомозуючі замкнені вмістилища, що звужуються до основи і верхівки. Улоговинкові, комісуральні і реберні канали септовані, що добре помітно на поздовжніх зрізах мерикарпія і в мацерованих препаратах (рис. 2, 6). Септація екстрафасцикулярних канальців фунікулуса не помітна.

Порожнина каналів заповнена оліїстим золотисто-коричневим секретом, який складається з прозорої леткої фракції (ефірна олія) і дрібнозернистого вмісту; у дрібних канальцях (екстрафасцикулярних) вміст світліший, без зернистості.

Шкірка насіння на поперечних зрізах не має чіткої структури, бо дуже стиснута, а при розгляданні з поверхні мацерованих препаратів видно, що її клітини багатогранні, з бурим пігментом (рис. 2, 4).

Ендосперм насіння має невелику хвилястість з спинного боку, де що стиснутий у місці розташування секреторних каналів і провідних пучків, а на комісуральному боці майже рівний або трохи угнутий. Ендосперм складається з великих багатокутових товстостінних клітин, заповнених краплинами жирної олії, дрібними друзами оксалату кальцію і дуже дрібними алейроновими зернами.

Промені зонтика на поперечному зрізі (рис. 4, Б) круглястої форми з виступаючими ребрами. Кількість ребер — 5—10, з них 1—3 дуже виступають, решта — слабо. Найбільше виступаючих ребер біля зовнішніх променів. Клітини епідермісу в поперечному розрізі мають майже чотирикутний обрис з потовщеними зовнішніми стінками. У препаратах з поверхні видно, що епідерміс складається з різnorозмірних клітин, орієнтованих за довжиною променя: над ребрами лежать довші клітини, часто витягнуті в сосочок, між ребрами — майже ізодіаметричні з численними продихами. Ребра заповнені коленхімою. Ді-

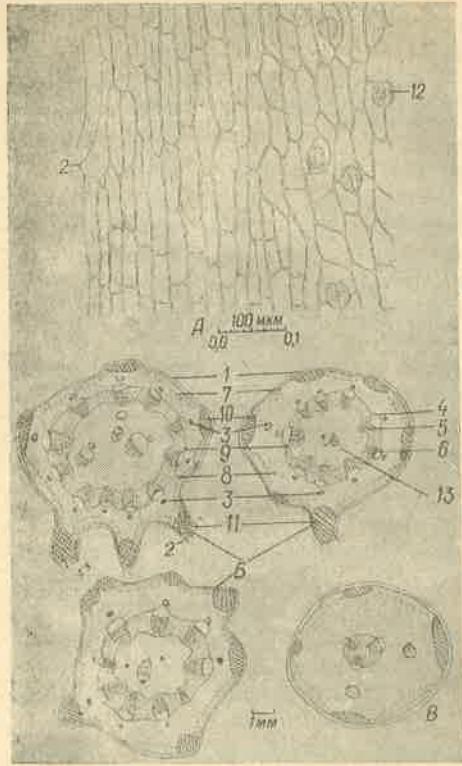


Рис. 4. Будова променя зонтика і зонтичка:

A — епідерміс променя зонтика, *B* — поперечний зріз променя зонтика, *B* — поперечний зріз променя зонтичка: 1 — епідерміс, 2 — сочковидний волосок, 3 — секреторний канал, 4 — флоема, 5 — ксилема, 6 — камбій, 7 — хлоренхіма, 8 — склеренхіма, 9 — склеренхіма, 10 — коленхіма, що заповнює ребра, 11 — ребра, 12 — провідних, 13 — стрижень.

лянки коленхіми чергуються з ділянками хлоренхіми, розташованої в 1—2 шари. Провідні пучки розміщені кільцем. Вони коллатеральні, закриті, занурені в склеренхімне кільце. У стрижні є 1—3 додаткових пучки. Кожний провідний пучок супроводжується секреторним каналом з боку флоемної частини; у стрижні, крім того, зустрічаються 1—2 канали, не приурочені до провідних пучків. Секреторні канали мають один ряд тонкостінних видільних клітин, порожнина каналів заповнена жовтуватим вмістом.

Промені зонтичків будовою нагадують промені зонтичків (рис. 4, *B*), але відрізняються відсутністю виступаючих ребер. У центрі променя зонтичка містяться 2—4 провідних пучки, занурених у тяж склеренхіми. В основній тканині зонтичка проходять 2—3 великих секреторних канали.

Стебло (рис. 5, *A*, *B*) ребристе. Ребристість найчіткіше виявлена у верхній частині. Епідерміс стебла у вузлах опушений товсто-стінними одноклітинними бородавчастими волосками. Під епідермісом вузьким шаром лежить кутково-пухка коленхіма в 1—2 шари. Далі йде корова паренхіма, диференційована на хлорофілоносну і нехлорофілоносну тканину, що складається з пухкорозташованих



Рис. 5. Стебло. Схема будови:

A — нижньої частини, *B* — верхньої частини. 11 — кутково-пухка коленхіма. Решта позначені ті самі, що на рис. 4.

тонкостінних клітин і містить крохмаль. Механічна тканина периферійної частини стебла репрезентована тяжами коленхіми, форма яких з поперечному зрізі овальна або бруньковидна. Коленхімні клітини витягнені у поздовжньому напрямі, їхні стінки дуже потовщені.

Основна маса провідних пучків утворює кільце, оточене склеренхімою. Крім того, у стрижні є додаткові пучки різних розмірів, розташовані без особливого порядку. Провідні пучки основного кільця і більшість додаткових коллатеральні. Зрідка зустрічаються у стрижні амфівазальні, амфікрибральні, а також дуже дрібні неповні пучки, репрезентовані або елементами флоеми, або ксилеми і занурені в механічний тяж. Поряд з провідними пучками у стрижні зрідка зустрічаються невеликі групи, що складаються з механічних елементів. Привідні пучки всіх типів супроводжуються секреторними каналами, які приурочені звичайно до флоемної частини. Трапляються також дрібні секреторні канали у складі флоеми пучків, а також більші канали — серед клітин стрижня.

Будова каналів стебла не відрізняється від описаної вище. У стрижні канали звичайно анастомозують. Порожнина каналів заповнена жовтуватим вмістом.

Висновки

1. Дослідження анатомічної будови плодів, променів, зонтиков, зонтичків і стебла смовді гірської показало наявність у них секреторних каналів.

2. Найважливішими діагностичними ознаками сировини слід вважати: а) для плодів — форму ендосперму, септовані улоговинкові та комісуральні канали; наявність реберних і екстрафасцикулярних канальців; у мезокарпі — механічних клітин, витягнених у поперечному напрямі; в ендоспермі — дрібних дріз оксалату кальцію; б) для променів зонтиков і стебел — пучковий тип будови і наявність додаткових провідних пучків.

ЛІТЕРАТУРА

- Дженсен У., Ботаническая гистохимия, М., «Мир», 1965. — 2. Долгова А. А., Ладыгина Е. Я., Руководство к практическим занятиям по фармакогноzie, М., 1977. — 3. Зоз И. Г., Бот. журн., 1963, 48, № 7, 1001—1004. — 4. Каден Н. Н., Тихомиров В. Н., Бюлл. МОИП, отд. биологич., 1954, № 3, 79.— 5. Прокопенко А. П., ЖОХ, 1964, 34, № 12, 4 (1). — 6. Шишкін Б. К., Флора СССР, 1951, 17, 168.

7. Klap Z., Srovnávací anatomie plodu Rostlin okoločnatých oblastí Republiky Československe, V Praze, 1947.—8. Kowal T., Wojterska H., Morfologiczne i anatomiczne diagnostyczne owoców wybranych gatunków rodzaju *Peucedanum* L., Poznanskie Towarzystwo Przyjaciół Nauk, widzial matematyczno-przyrodniczy prace komisji biologicznej, XXX—Zeszyt 7, 1973.

Надійшла 21.02.1977 р.

MORPHOLOGO-ANATOMICAL STUDY OF FRUIT WITH UMBELS OF PEUCEDANUM OREOSELINUM (L.) MOENCH

G. T. SIRENKO and E. Ya. LADYGINA
Kharkov Research Chemico-Pharmaceutic Institute,
I-st Moscow Medical Institute

SUMMARY

The authors studied the anatomical structure of the umbel fruit and stem of *Peucedanum oreoselinum* (L.) Moench and established the diagnostic properties of this new vegetal drug raw material.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ЛІКАРСЬКОЮ ЗАЛЕЖНОСТІ

М. Б. ХОДАКОВ, Ж. А. КОРЕЦЬКА,
Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, Г. М. ЗАХАРЧЕНКО
Київський інститут удосконалення лікарів

На сучасному етапі одною з першочергових проблем не тільки охорони здоров'я, а й правознавства, соціології є залежність від лікарських засобів, яка поширилася в багатьох країнах. Лікарська залежність (або психічна, фізична залежність) іноді призводить до наркоманії, зловживань певною групою ліків, тобто до того, коли організм звикає до них і людина продовжує вживати ліки вже без медичного призначення (6). Це призводить до розладу різних функцій організму, психіки, що не тільки негативно впливає на життєдіяльність людини, а й спричиняє серйозні моральні і соціальні наслідки.

На протязі тривалого часу висувалося чимало рекомендацій щодо розв'язання проблеми лікарської залежності (16, 23). Заслуговує на увагу діяльність національних асоціацій і міжнародних організацій, що з 1949 року займаються питаннями звикання людей до лікарських засобів (2,9). Перш за все, безумовний інтерес являє двадцята доповідь Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з лікарської залежності. В ній розглядаються проблеми залежності від лікарських засобів та шляхи досягнення більш ефективних превентивних заходів. В основному, йдеться про профілактичні аспекти немедичного вживання ліків (3).

Доповідь можна розглядати як логічне продовження й узагальнення попередніх досліджень у галузі боротьби з лікарською залежністю на протязі більш як двох десятиліть (8—11, 18—22, 24). Автори доповіді дають досить об'єктивну оцінку існуючих методів попередження причин немедичного застосування лікарських засобів. Вони справедливо відзначають, що для різкого скорочення і запобігання доступності лікарських засобів потрібні координовані дії на міжнародному, національному та місцевому рівнях. У роботі Комітету експертів узяв активну участь і радянський спеціаліст доктор Е. А. Бабаян, чий вклад у конструктивне рішення проблеми має велике значення.

Вищезазначені проблеми не нові, що підтверджується діяльністю міжнародних організацій. Понад півстоліття ці організації постійно займаються вивченням питань немедичного вживання лікарських засобів, що викликають залежність. Так, ВООЗ багато уваги приділяє попередженню лікарської залежності; лікуванню і реабілітації осіб, що страждають такою залежністю; підготовці медичного персоналу і наукових вишукувань та ін., а також таким питанням, як риси та інші особливості осіб, що вживають наркотики (1, 13—15). Певну роботу по контролю за наркотичними засобами з метою обмеження їх застосування тільки для медичних і наукових потреб провадять також Міжнародна рада по боротьбі з алкоголізмом і наркоманією, ЮНЕСКО та інші міжнародні організації.

У доповіді Комітету експертів ВООЗ наводиться класифікація лікарських засобів, що викликають залежність. На жаль, в ній не знайшли місця протигістамінні препарати (димедрол, супрастин, піпольфен тощо), а також нейролептичні засоби (аміназин, резерпін, раунатин) та транквілізатори. На нашу думку, на ці препарати слід було б звернути увагу. Зокрема, є відомості, що димедрол дуже часто застосовують разом з алкогольними напоями для підсилення їх п'янкої дії (5). Деякі хворі після вилікування продовжували вживати димедрол.

Отже, доступність протигістамінних препаратів може створювати
злітливі умови для заміни одної форми токсикоманії іншою.

Автори доповіді Комітету експертів винесли на нараду комітету
акту важливу для всіх проблему, як визначення стану знань у галузі
профілактики шкідливих наслідків, зв'язаних з вживанням психотроп-
них засобів, які застосовуються не за медичним призначенням. Комі-
тет виявив зацікавленість у попередженні таких наслідків і знижен-
ні їх тяжкості і частоти. Цілком імовірно, що для ряду країн на дано-
му етапі подібні профілактичні засоби є єдино правильними, оскільки
там поширене вживання наркотиків, у тому числі з ритуальною ме-
тою, та ін. Тут примусова заборона вживання окремих наркотичних
препаратів буде нереальною і не принесе відчутного ефекту. Так, в
Ірані і Таїланді спроби заборонити опіум не мали успіху (23).

У ряді випадків мета органів охорони здоров'я по ліквідації зло-
вживань лікарськими засобами в цих країнах йде всупереч інтересам
окремих осіб, корпорацій та урядів, основна мета яких — одержання
максимальних прибутків (4, 7).

Проблеми, пов'язані з немедичним вживанням засобів, що викли-
кають залежність, підсилюються ще й тим, що вони завжди переплі-
таються з такими категоріями й поняттями, яким суспільство надає
першочергового значення: про молодь, звичай, право, мораль тощо.

Для СРСР, де наркоманія не являє серйозної соціально-гігієніч-
ної проблеми, подібні напівзаходи неприйнятні. В нашій країні неме-
дичне застосування наркотичних лікарських засобів заборонено.

Як і на попередніх нарадах, Комітет експертів ВООЗ ще раз зупи-
нився на мотивах, що лежать в основі причин різних форм зловживань
лікарськими засобами, які викликають залежність. Це — задоволення
цікавості відносно дії того або іншого наркотичного засобу; бажання
бути прийнятим певною групою осіб; вираження незалежності і де-
монстрація ворожого ставлення до оточуючих; пізнання нового хвилю-
ючого небезпечної «досвіду», що приносить задоволення; досягнення
почуття повного розслаблення; відхід від чогось гнітючого тощо. Зазна-
чені мотиви не завжди можуть привести до залежності від лікарських
засобів, але ігнорувати їх не слід.

Крім того, розвиток лікарської залежності у людини може бути
зумовленим генетичними та іншими біологічними особливостями інди-
віда (17). А потім вже починає діяти фактор, коли знайомство з нар-
котиками переростає у потребу, тобто виникає залежність від них.

У доповіді відзначено бурхливе зростання наркоманії у дітей і, як
наслідок, дитячої злочинності.

Велике значення у попередженні лікарської залежності у допові-
ді Комітету експертів надається профілактичним заходам, виховній і
освітній роботі, яку необхідно провадити серед молоді, розширенню
фронту соціологічних і соціально-гігієнічних досліджень поширення
наркоманії серед молоді.

Значну роль у попередженні лікарської залежності відіграють
правильна, точна інформація населення про небезпечності вживання
лікарських засобів і санітарно-освітня робота, які слід зосередити, в
основному, на соціальних, культурних, психологічних аспектах життя
суспільства та на особливостях оточуючого середовища.

Необхідно звернути увагу на обмеження доступності наркотичних
засобів. Слід повсюдно здійснювати контроль за виробництвом, розпо-
ділом, вживанням і надходженням наркотичних засобів у нелегальні
канали. Що ж до виписування рецептів, то дуже важливо, щоб лікарі
суворо контролювали строки прийому ліків, здатних викликати приви-
кання, можливість їх неправильного використання, виявляли б більшу
бережність при призначенні таких лікарських засобів (12, 22).

У нашій країні широка наркоманія відсутня; найбільша кількість випадків її зустрічається серед хворих, які піддавалися тривалому а іноді і неправильному лікуванню. Беручи до уваги цей факт, можна запропонувати збільшити список засобів, що підлягають контролю.

Багато уваги у доповіді приділяється профілактичним заходам, спрямованим на зменшення інтересу до наркотичних засобів у потенційних споживачів, а також за рахунок ефективного лікування і реабілітації осіб, що страждають лікарською залежністю. Цьому повинна передувати висококваліфікована роз'яснювальна робота. Питання профілактики мають займати головне місце і в роботі з особами, які потенційно склонні до залежності від наркотичних лікарських засобів. Застосувати примусові заходи для профілактики і лікування наркоманів Комітет експертів не рекомендує, оскільки ці заходи не дають позитивних результатів. Проте, на нашу думку, примусових заходів у боротьбі з лікарською залежністю не слід недооцінювати. Так, суворі законодавчі заходи та ефективний соціальний контроль відіграли важливу роль у зниженні наркоманії в Японії, на Філіппінах та в інших країнах.

Отже, якщо профілактика провадиться широким фронтом, доступність наркотиків зведенено до мінімуму; якщо ретельно здійснюються їх облік і контроль, то примусове лікування є ефективним заходом.

До осіб, які вживають наркотики, слід застосовувати законодавчі заходи, що допоможе скоротити вживання наркотичних засобів. Здорові люди до деякої міри стримуватимуться від зловживання наркотиками, беручи до уваги діючі карні заходи. При цьому юридичні санкції повинні сприяти встановленню на добровільній основі контакту наркомана з медичним персоналом.

Особам, що зловживали або зловживають наркотичними засобами, а також потенційним наркоманам слід подавати допомогу у прийомі на роботу та з інших питань.

Таким чином, для того, щоб скоротити масштаби існуючих і майбутніх проблем, зв'язаних з немедичним вживанням викликаючих залежність лікарських засобів, слід провадити спільні координуючі національні та міжнародні заходи з орієнтацією на попередження зловживань, санітарну освіту, лікування і реабілітацію, на розширення наукових пошуків у галузі лікарської залежності. Досвід СРСР, де доступність наркотичних засобів уже давно різко обмежена, показує доцільність і ефективність цих заходів (19).

Оскільки автори доповіді ставлять питання про лікарську залежність і її наслідки в широкому плані, а не лише стосовно медикаментів з наркотичною дією (наприклад транквілізатори), слід було б підкреслити в розділі санітарно-освітньої роботи тяжкі наслідки, до яких призводить передозування нейролептиків, що іноді допускається і в медичних закладах при лікуванні первово-психічних захворювань.

Цінними є матеріали про причини формування лікарської залежності, в яких автори роблять акцент на соціально-психологічному аспекті цієї проблеми.

У доповіді недостатньо висвітлено досвід роботи наркологічної служби СРСР, що має з цього питання цінні практичні й теоретичні матеріали (12, 25).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бюллетень ВОЗ, 1965, 32, 721—733. — 2. Венедиктов Д. Д. Международные проблемы здравоохранения, М., 1977, 163. — 3. Всемирная организация здравоохранения (история, проблемы, перспективы), М., 1975. — 4. Жарков В. В. Глобальный фармацевтический бизнес, М., 1977, 5. — 5. Кузнецов А. И. О пристрастии к димедролу лиц, страдающих алкоголизмом, М., 1972, 223. — 6. Лекарственная болезнь, София, 1973, 45—48. — 7. Материалы XXV съезда КПСС, М., 1976, 41.— 8. Меры профилактики и борьбы со злоупотреблениями лекарственными сред-

- ствами и зависимостью от них, Копенгаген, 1971. — 9. Оценка способности лекарственных средств вызывать зависимость, ВОЗ, серия технических докладов, № 577, Женева, 1977. — 10. Рубакин Н. А., Империализм и ухудшение здоровья трудящихся, М., Медгиз, 1958. — 11. Сравнение и оценка методов лечения и реабилитации лиц, страдающих лекарственной зависимостью и злоупотребляющих лекарственными средствами, Копенгаген, 1975. — 12. Указ Президиума Верховного Совета СССР от 25 апреля 1974 г. «Об усилении борьбы с наркоманией». — 13. Хроника ВОЗ, 1974, № 2, 138. — 14. Там же, 1976, № 9, 473. — 15. Там же, 1977, № 5, 281—282. — 16. Эдвин М. Шур, Наше преступное общество (социальные и правовые источники преступности в Америке), 1977, 283—284.
17. Amher. J. Psychiatr. 128, 1132—1136. — 18. Vrai I. L., Histoire de la drogue, P. 1969, 50. — 19. Baboian Dic., Pasaport pentru infern, Bucurest, 1970. — 20. WHO Expert Committee on Drug Dependence, 1973, Nineteenth report, Wld Hlth Org. Techn. Rep. Ser., № 526, Geneva. — 21. Ibid, 1972, Eighteenth report, № 460. — 22. Ibid, 1971, Seventeenth report, № 437. — 23. Ibid, 1974, Twentieth report, № 551. — 24. WHO Youth and Drugs, 1973, Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser., № 516. — 25. Moscow news, № 39, 1977, 11.

Надійшла 3.11.1977 р.

SOME ASPECTS OF PROPHYLAXIS OF DRUG ADDICTION

M. B. KHODAKOV, J. A. KORETSKA, L. T. ZAGOROVSKA, G. M. ZAKHARCHENKO
Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

SUMMARY

The authors discuss the problem of non-alcohol narcomania and ways of prophylaxis of drug addiction emphasizing the necessity of limiting access to narcotic agents by means of special restricting measures in prescribing and selling these agents.

УДК 614.27

ПРО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ВИТРАТ ОБІГУ З ОБСЯГОМ ТОВАРООБОРОТУ, ПРОДУКТИВНІСТЮ ПРАЦІ, ФОНДОМ ЗАРОБІТНОЇ ПЛАТИ В АПТЕКАХ

В. П. ГОРЕНЬКОВ, І. Ф. УРВАНЦЕВ, О. Г. ЕЛЬЯШЕВИЧ
Білоруський інститут удосконалення лікарів

Доведення до споживача товарів медичного асортименту зв'язано з значними трудовими, матеріальними і грошовими витратами, тобто витратами обігу, які є одним з найважливіших економічних показників діяльності госпрозрахункових аптек і в значній мірі визначають рентабельність останніх.

Нами вивчено ступінь впливу обсягу товарообороту, продуктивності праці та фонду заробітної плати на розмір витрат обігу госпрозрахункових аптек. Дослідження проведено за даними аналізу економічних показників роботи на 200 госпрозрахункових аптеках БРСР (20% від загальної кількості всіх аптек республіки), в тому числі 91 — міській, 46 — центральних районних і 63 сільських аптеках. Одержані результати наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Взаємозв'язок між обсягом товарообороту та рівнем витрат обігу госпрозрахункових аптек БРСР

Обсяг товарообороту тис. крб.	Кількість аптек	Товарооборот, крб		Витрати обігу	
		усіх аптек	однієї аптеки	сума, крб.	рівень, %
1. До 20	35	314864	8996	73061	23,2
2. Від 20 до 40	31	828914	26739	176377	21,3
3. Від 40 до 70	26	1357672	52218	259999	19,2
4. Від 70 до 120	40	3981568	99539	882332	22,2
5. Від 120 до 250	29	5610292	193458	1046859	18,7
6. Від 250 до 370	26	7746794	297954	1362397	17,6
7. Понад 370	13	5171828	397833	837922	16,2
Разом:		25011932	12505	4638947	18,5

Таблиця 2
Взаємозв'язок рівня витрат обігу з продуктивністю праці
в госпрозрахункових аптеках БРСР

Групи аптек за про- дуктивністю праці краб. на 1 чоловіка	Кількість аптек	Фактична продуктивність праці, краб.	Рівень витрат обігу, %	
			усього	в тому числі фонду заробітної плати
1. До 4000	56	3404	23,0	20,2
2. Від 4001 до 7000	67	6139	21,8	18,1
3. Від 7001 до 10 000	48	8038	18,4	15,6
4. Понад 10 000	29	11767	13,7	9,9
Р а з о м:	200	7195	18,5	15,2

Аналіз даних, наведених в табл. 1, показує, що між обсягом товарообороту і рівнем витрат обігу має місце зворотний зв'язок: із збільшенням товарообороту рівень витрат обігу знижується. Однак якщо товарооборот сьомої групи в порівнянні з першою збільшується в 44 рази, то рівень витрат обігу в них зменшується більш повільними темпами, ніж зростає обсяг товарообороту в госпрозрахункових аптеках.

Проведений нами кореляційно-регресійний аналіз дає можливість зробити висновок, що збільшення товарообороту в шість разів викликає зниження рівня витрат обігу госпрозрахункових аптек в середньому на 1%.

Аналіз витрат обігу по типах аптек показує аналогічний взаємозв'язок досліджуваних показників. При цьому середній рівень витрат обігу становить по міських аптеках 18%, по центральних районних — 19,6%, по сільських — 18,3%.

Дані, наведені в табл. 2, показують, що із зростанням продуктивності праці рівень витрат обігу знижується, тобто і тут має місце зворотний зв'язок між показниками. Але і в цьому випадку темпи росту продуктивності праці значно випереджають темпи зниження середнього рівня витрат обігу госпрозрахункових аптек. Таким чином, якщо продуктивність праці в аптеках четвертої групи в порівнянні з першою зросла більш як у три рази, то середній рівень витрат обігу в зазначених групах аптек знизився з 23 до 13,7%. Аналогічний зв'язок цих показників виявлено в усіх типах госпрозрахункових аптек БРСР.

Проведені дослідження також показують, що із збільшенням продуктивності праці знижується не лише загальний розмір витрат обігу, але і середній рівень фонду заробітної плати працівників аптек. При цьому темпи зниження середнього рівня фонду заробітної плати в деякій мірі вище темпів зниження середнього рівня витрат обігу госпрозрахункових аптек у цілому. Одночасно із зниженням рівня витрат обігу в госпрозрахункових аптеках з 23 до 13,7% середній рівень фонду заробітної плати знизився з 20,2 до 9,9%.

Отже, кореляційно-регресійний аналіз дає нам можливість простежити і кількісно визначити зворотну залежність між середнім рівнем витрат обігу (в тому числі і рівня фонду заробітної плати) з показниками обсягу товарообороту і продуктивністю праці в госпрозрахункових аптеках.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

УДК 615.014

Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган,
Ф. А. Митченко, Л. А. Кириченко,
Т. А. Когет, *Аналіз фармацевтических
препараторов и лекарственных форм*, Київ,
«Здоров'я», 1976, 246 стор., тираж 10 000.

Рецензована книга призначена для хіміків-аналітиків, провізорів, слухачів курсів удоосвічення провізорів та інших, хто займається аналізом лікарських препаратів та лікарських форм.

Перед авторами стояло складне завдання. У книзі невеликого обсягу треба було викласти теоретичні основи і практичне використання перспективних методів — хроматографічного, спектрофотометричного, цериметричного, а також висвітлити різні методики дослідження кількох хімічних груп лікарських речовин і описати експрес-аналіз різних лікарських форм.

Автори успішно справилися з поставленою метою. Вони ретельно добрали найважливіший сучасний матеріал з аналізу лікарських препаратів та лікарських форм.

Книга складається з 8 розділів. Два з них присвячені фізичним і фізико-хімічним, а шість — хімічним методам дослідження лікарських препаратів та лікарських форм.

Сучасний розвиток фармацевтичного аналізу характеризується чимраз більшим використанням фізичних та фізико-хімічних інструментальних методів (УФ і ІЧ спектрофотометрія, хроматографія, рефрактометрія, флуорометрія тощо). Це пояснюється тим, що вони набагато чутливіші за загальноприйняті фармакопейні і часто є незамінними для визначення ідентичності, чистоти та кількісного вмісту ряду фармацевтичних препаратів.

Тому автори правильно зробили, приділивши значне місце сучасним фізичним і фізико-хімічним методам аналізу.

У розділі I викладаються основні принципи хроматографії, розглядаються різні її види (іонообмінна, адсорбційна, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, розподільна хроматографія на папері). У таблиці зведені лікарські препарати та їх суміші, які можуть бути аналізовані різними видами хроматографії, і вказано умови, за яких можливі такі визначення. Тут наводяться і джерела літератури. Хроматографічний аналіз описано більш як для 70 лікарських препаратів, 25 складних лікарських сумішей, алкалоїдів, глікозидів у лікарській сировині та галенових препаратах.

Розділ II присвячено спектрофотометрії. Розглядаючи метод УФ спектроскопії для кількісного визначення лікарських сумішей, автори поділили їх на групи відповідно до вибираючої здатності препаратів, що входять до ліків. У ньому відбито метод диференціальної спектрофотометрії і описується статистична обробка результата-

тів визначення. Наведено методики спектрофотометричного аналізу близько 80 складних лікарських сумішей.

Розділ III містить відомості про цериметрію як метод, який широко використовується в аналізі ряду лікарських препаратів. Цей спосіб описано для 13 неорганічних і органічних препаратів. Показано перевагу титрованих розчинів сульфату церію порівняно з розчинами перманганату калію.

У розділі IV дано відомості щодо аналізу галогеномісних органічних лікарських препаратів з застосуванням різних способів перетворення ковалентно зв'язаного галогену на іонний стан. Препарати зведені в таблиці, в яких подаються умови їх кількісного визначення.

Розділ V присвячений аналізові карбонових кислот та їхніх солей, які застосовуються в медицині. Наведено відомості про титрування в неводних розчинниках; про метод спалювання солей карбонових кислот з дальшим прожарюванням залишку; про комплексометрію; про аналіз амінокислот та їхніх солей.

У розділі VI розглянуто різні методи дослідження сульфаніламідних препаратів: нітратометрію, галогенування, аргентометрію, титрування в неводних розчинниках, колориметрію, метод УФ спектроскопії. Як і в інших розділах, подаються таблиці, в яких наведено умови аналізу сульфаніламідних препаратів. Цитується література, що полегшує вибір методики.

У розділі VII наводиться аналіз гідразиду ізонікотинової кислоти та деяких його гідразонів. Тут подано різні способи визначення: йодометричний, йодохлорометричний, ванадатометричний, броматометричний.

Особливо слід відзначити розділ VIII, де описано якісний і кількісний експрес-аналіз фармацевтических препаратів та лікарських форм. Тут можна знайти методики якісного і кількісного визначення нестійких препаратів і препаратів, що швидко псуються, концентрованих розчинів і розчинів для ін'єкцій, очних крапель і часто прописуваних екстреморальних ліків — рідків, порошків, мазей. Цей розділ особливо цінний для аналітиків аптек.

Кожний розділ супроводжує узагальнення з питань дослідження тієї або іншої групи лікарських препаратів. Для них дается досить повна сучасна інформація про методи аналізу, що полегшує вибір найбільш оптимальних.

У книзі широко відбито праці вітчизняних учених у галузі аналізу фармацевтических препаратів та лікарських форм. Описано і власні роботи авторів.

Методики якісного і кількісного визначення, де це можливо, супроводжуються схемами хімічних реакцій, що дуже важливо для свідомого осмислення аналітичного контролю ліків. Велику цінність являє предметний покажчик, який полегшує пошук інформації про методи аналізу.

Посібник відрізняється цілеспрямованістю, дохідливістю викладання, правиль-

ною постановкою питань і обґрунтованістю їх розв'язання.

На жаль, зустрічаються деякі редакційні похибки. Наприклад, написано: «...блого стрептоциду» (стор. 107). У Державній фармакопеї СРСР X видання описано препарат під назвою «стрептоцид». На стор. 127 дано терміни: «неточні і точної нормальності» (краще користуватися, наприклад, терміном «відповідної нормальності»). Є описки у рівняннях хімічних реакцій (стор. 94, 96, 183). Відмічені хиби можна легко усунути у наступних виданнях.

У цілому посібник складено на високому науковому рівні і він відіграє неоціненну роль у поліпшенні контролю якості лікарських препаратів та їх сумішей. Його зможуть з успіхом використати не тільки аналітики аптек і контрольно-аналітичних лабораторій аптекоуправління, а й працівники лабораторій фармацевтичних заводів і судово-хімічних експертіз.

Професор О. К. СУХОМЛИНОВ,
доцент Н. В. БОРОВСЬКА,
Харківський фармацевтичний інститут.

Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган,
Ф. А. Митченко, Л. А. Кириченко,
Т. А. Когет. *Аналіз фармацевтических
препараторів и лекарственных форм*, Клів,
«Здоров'я», 1976, 246 стор., тираж 10 000.
Вихід у світ нових, сучасних посібників з фармацевтичного аналізу громадськість зустрічає з великою цікавістю. Саме так і сприйняли нещодавно видану книжку Н. П. Максютіної, Ф. Е. Каган, Ф. А. Митченко, Л. О. Кириченко, Т. О. Когет *«Аналіз фармацевтических препараторів и лекарственных форм»*. У цій колективній праці, незважаючи на невеликий обсяг, викладено великий цікавий матеріал. З сучасних фізико-хімічних методів у посібнику особливу увагу приділено різноманітним видам хроматографії, спектрофотометрії, а також цериметрії — методам, які все ширше застосовуються не тільки у фармакопейному аналізі, але і в аналізі екстремпоральних лікарських форм. Автори в стисливі і одночасно доступній формі, на досить високому теоретичному рівні трактують поставлені питання. Поряд з цим в посібнику наведено головні прийоми і форми, якими користується хімік-аналітик при здійсненні аналізів з використанням хроматографії, спектрофотометрії, цериметрії. Кожний спосіб кількісного визначення ілюстровано великою кількістю прикладів. Так, тільки використання хроматографії показано в аналізі 70 лікарських препаратів, 25 складних лікарських форм, що містять алкалоїди, глікозиди, галенові препарати. Перелік лікарських форм включає такі прописи, аналіз яких відомими аналітичними методами утруднений або трудомісткий і вимагає свого удосконалення. Розкриття цього питання має велике значення для практичних працівників контрольно-аналітичних лабораторій аптекоуправління та хіміко-фармацевтичних підприємств. Умови аналізу лікарських сумішей узагальнено з урахуванням особливостей викорис-

товуваного методу і наочно представлені у вигляді таблиць. Таблиці легко сприймуться, а посилання на першоджерела дають можливість, у випадку необхідності, познайомитися з тією або іншою методикою в оригіналі. Поряд з цим автори надають і повні описання методик аналізу деяких складних лікарських форм, супроводжуючи їх формулами розрахунку, а також способи статистичної обробки результатів. Завдяки цьому дана праця може служити також і учебним посібником для студентів старших курсів фармацевтичних інститутів та факультетів.

Розділи IV—VII присвячені питанням аналізу лікарських речовин, що містять ковалентно зв'язаний галоген, карбоновим кислотам та їх солям, сульфаніламідним препаратам, похідним ізонікотинової кислоти. Авторами проведено значну і копітку роботу по обробці великого матеріалу літератури по аналізу зазначених груп препаратів; методи аналізу згруповано і зв'язано з хімічною їх будовою, що цілком важливо для правильного підходу і вибору найраціональніших методів і методик дослідження цих препаратів. Автори пояснюють умови проведення аналізу, здебільшого показують хімізм реакцій, дають розрахунок грам-еквівалентів препаратів.

У розділі VIII розглядається якісний і кількісний експрес-аналіз нестійких препаратів, а також препаратів з коротким строком зберігання, концентратів, розчинів для ін'єкцій, оцінок та інших крапель, окремих рідких, порошкових, мазеподібних лікарських форм (усього 163 назви). Спочатку автори (стор. 126—131) надають деякі загальні положення експрес-аналізу, які важливо знати хіміку-аналітику у повсякденній роботі. Матеріал розділу VIII викладено у вигляді таблиці, в якій поряд з описанням відповідних методик якісного і кількісного експрес-аналізу наводяться хімізм реакцій і необхідні розрахункові формули.

У цілому посібник написано на високому науковому рівні, доброю літературною мовою. Проте в ньому є незначні упущення. На нашу думку, авторам доцільно було навести покажчик використаннях першоджерел; додержуватися однакового позначення взяття наважок; замінити вираз «метод нейтралізації» більш правильним «метод кислотно-основного титрування».

Беручи до уваги актуальність питань, розв'язаних колективом авторів у рецензованому посібнику, він є цінним вкладом у розвиток фармацевтичного аналізу і може бути використаний як підручник для студентів фармацевтичних інститутів (факультетів), слухачів факультетів удосконалення провізорів, практичних працівників.

Популярність посібника вказує на досить величезну переведення його з врахуванням питань аналізу найновіших лікарських препаратів.

Доценти В. В. ПЕТРЕНКО,
І. А. МАЗУР, В. П. БУРЯК,
Запорізький медичний інститут

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМЕСТНЫХ У ЖУРНАЛА

УДК 615.454.2:615.212

Оптимизация фармацевтических исследований методами планирования эксперимента. Каленюк Т. Г., Грошевый Т. А. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 14—20.

Приведен обзор отечественных публикаций 1971—1976 годов по применению методов планирования эксперимента (МПЭ) в различных областях фармации. Показано, что с помощью МПЭ можно более четко сформулировать цель исследования, значительно сократить количество опытов, повысить культуру исследования, представить конечные результаты в компактной форме, получить дополнительную информацию об эффектах взаимодействия факторов и объяснить их противоречивое влияние.

Библиогр. 157.

УДК 615.21/26.012

Научные исследования в области синтетических и природных лекарственных препаратов. Максютина Н. П. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, 20—27.

Приведен обзор проводимых исследований в области синтетических и природных лекарственных препаратов.

УДК 547.539.2:517.631.7

Инфракрасные спектры поглощения лекарственных препаратов, относящихся к группе карбоновых кислот и их производных. Мынка А. Ф., Туркевич Н. М. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 27—30.

Изучены ИК спектры 13 лекарственных препаратов, относящихся к группе карбоновых кислот и их производных. В виде таблицы приведены данные о частотах поглощения молекул в области 3650—650 см⁻¹, проведено отнесение основных полос к определенным колебаниям отдельных групп молекул, выбраны характеристические полосы. На основании спектральных данных подтверждается существование в кристаллах димеров бензойной, ацетилсалicyловой, холевой, никотиновой, фолевой кислот и внутримолекулярных соединений — пара-аминосалициловой, салициловой кислот. Положение ν_{NH} , σ_{NH} и ν_{as} , ν_{COO^-} позволяет предположить, что метионин и глютаминовая кислоты являются аммонийными солями цвиттерионной структуры.

Табл. 1, библиогр. 5.

УДК 615.277.3.012

Кислотный гидролиз тиофосфамидных модификаций берберина. Петличная Л. И. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 31—34.

Тиофосфамидные модификации берберина и ацетонилберберина в 0,1 н. растворах соляной или серной кислот при комнатной температуре образуют соответствующие

соли, а при нагревании раскрывают нерастворимые этиленимины циклы. Эти соединения в кислых средах в присутствии роданида калия в нормальных условиях раскрывают нерастворимые этиленимины циклы с образованием 2-тиоцианэтглиамидных групп, а при нагревании частично разлагаются с расщеплением цвиттерионной цепи.

Показано, что при кислотном гидролизе 0,1 н. раствором серной кислоты при кипячении происходит разложение веществ с образованием сульфата берберина. В соляной концентрированной кислоте образуются гидрохлорид берберина и, вероятно, полимеры этиленамидов тиофосфорных кислот.

Библиогр. 9.

УДК 615.281.8.012

Синтез производных 6-бром-1,2-нафтохинона. Олеевская М. С., Бесядецкая Е. И., Крылова Э. Л., Лозюк Л. В. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 34—36.

Описаны синтез и изучение противовирусной и противомикробной активности 6-бром-1,2-нафтохинона-2-тиосемикарбазона, 2-семикарбазона-, 2-оксима-, 2-п-нитро-, 2-о-оксибензоил- и 2-изоникотиногидразона.

Табл. 1, библиогр. 6.

УДК 615.214.22.074:535.243

УФ спектры поглощения и количественное определение галопериодола. Мужановский Э. Б., Бейкин С. Г., Седов А. И. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 37—39.

Изучены УФ спектры поглощения галопериодола в различных растворителях.

Показано, что оптимальным растворителем для количественного определения является 96° этанол. Определены границы концентраций, в пределах которых светопоглощение галопериодола в 96° этаноле подчиняется закону Бугера—ЛамBERTA—БЭРА. Найдена величина удельного показателя поглощения.

Разработан спектрофотометрический метод количественного определения галопериодола в препарате, таблетках и в ампульном растворе.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 6.

УДК 615.454.122:615.281

Мази. XII. Полимиксиновая мазь на водорастворимой основе. Перцев И. М., Пименов А. Ф., Аврущенко Н. М., Башура Г. С., Гончаров А. Н., Дедух Н. Г., Десенко В. Ф., Задорожный Б. А., Ковалченко Н. Д., Олифиренко В. Ф., Пеньков М. А., Пчелина О. И., Сало Д. П., Тимашева И. Н., Халеева Л. Д., Холупяк И. Ю., «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 39—45.

Для приготовления полимиксиновой мази рекомендуется новый состав водорастворимой основы.

Исследованиями активности мази (микробиологический тест) с учетом влияния составных компонентов носителя, данными на-

ружного осмотра и биомикроскопии слизистой оболочки и роговицы глаза кроликов, фармакологическими, гистологическими исследованиями кожи морских свинок показано преимущество водорастворимого носителя по сравнению с гидрофилизированной вазелиновой основой.

Рис. 7, табл. 2, библиогр. 10.

УДК 615.457.1.014.4

Использование цетилпиридиния хлорида для консервирования глазных капель клофелина. Кондратьева Т. С., Кузьмина Л. И., Борисова Г. А. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 46—48.

Изучена антимикробная активность цетилпиридиния хлорида — консерванта глазных капель. Найдено, что оптимальной концентрацией цетилпиридиния хлорида для консервирования растворов клофелина является 0,01%.

В процессе «ускоренного старения» при 50° установлена химическая стабильность растворов клофелина, подготовленных на изотоническом растворе хлорида натрия и на 1,4% растворе поливинилового спирта, а также сохранение антимикробной активности изучаемого консерванта.

Табл. 2, библиогр. 10.

УДК 615.355.012

Зависимость активности лекарственного препарата «Ораза» от партий сырья и технологии получения. Рудюк В. Ф., Кабачай П. И., Чернобай В. Т. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 48—51.

Изучена зависимость активности ферментного лекарственного препарата «Ораза» от активности различных партий исходного сырья.

Показана возможность использования сырья с низкой активностью для получения препарата, соответствующего требованиям ВФС, путем варывирования технологического процесса его фракционной очистки этиловым спиртом.

Табл. 4, библиогр. 4.

УДК 577.1:547.9

Изменения аминокислотного состава сока каланхое перистого и каланхое дегремона в процессе фотосинтеза и консервирования растений. Антонюк В. О., Луцик М. Д., Балушак И. М. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 51—55.

В соке каланхое перистого и каланхое дегремона определяли количество аминоазота и качественный состав аминокислот и его изменения в процессе фотосинтеза, а также при выдерживании растительного сырья на холода по методу Филатова. Идентификацию аминокислот проводили методом двумерной ТСХ в целлюлозе.

Установлено, что концентрация аминоазота возрастила днем и уменьшалась вочные часы. В соке растений, выдержанных в течение 7 суток на холода в темноте, концентрация аминоазота возрастила в обоих видах сырья. В свежеполученном соке ка-

ланхое дегремона обнаружили аланин, глицин, лизин и 2 неидентифицированные аминокислоты. После выдерживания рабочий в темноте на холода в течение 7 суток в соке обнаружили лейцин с изолейцином, фенилаланин, валин, тирозин, глутаминовую кислоту, серин, лизин, аргинин и 2 неидентифицированные аминокислоты. В свежем соке каланхое перистого выявили лейцин с изолейцином, фенилаланин, треонин, аланин, серин, лизин, гистидин, аргинин и 2 неидентифицированные аминокислоты. После выдерживания растений в течение 7 суток на холода в темноте в соке обнаружили те же аминокислоты, за исключением треонина, и дополнительно аспартовую кислоту, цистеин и 4 неидентифицированных аминокислоты.

Табл. 3, библиогр. 17.

УДК 615.225.2—032:611.35]:616—053.2

Приготовление и фармакологическое исследование олеогелей с дипрофиллином. Самура В. А., Логвин П. А., Линенко В. И. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 55—58.

Установлено, что дипрофиллин, введенный ректально в виде 10% водного раствора или суспензионного олеогеля, снижает артериальное давление. Более продолжительное действие дипрофиллина наблюдается при ректальном введении препарата в виде суспензии, чем при внутривенном введении. Суспензия дипрофиллина не вызывает раздражения слизистой кишечника и каких-либо ее изменений и полностью всасывается.

Табл. 3, библиогр. 14.

УДК 615.322:582.675.1]:615.451.2

О производстве извлечения травы горицвета экстрагированием с измельчением сырья в водной среде. Бережная Л. А., Пшуков Ю. Г., Куянцева А. М. «Фармацевтический журнал», 1979, № 1, стр. 59—62.

Изучена возможность применения выпускаемого отечественной промышленностью размельчителя тканей РТ-1 У 4-2 с числом оборотов 8000 в мин. для интенсификации производства аптечных водных извлечений из травы горицвета.

Водные извлечения из травы горицвета с концентрацией веществ, близкой к равновесной, могут быть получены на размельчителе тканей при использовании воды с начальной температурой, равной 100°, за 15, а при температуре 20° — за 35 минут. За 25 минут на размельчителе тканей, применяя воду с начальной температурой 20°, можно получить извлечение, равное по активности извлечению, полученному способом ГФ X.

Рис. 1, табл. 2, библиогр. 7.

УДК 615.361.41:612.397.1

Изучение химического состава и биологической активности препарата «Спленин». II. Изучение химического состава водорастворимых веществ спленина. Комиссаренко В. П., Нечаева Е. Б., Трубников В. И., Гасанов С. Г., Шевченко А. В.

Коновалова Л. В. «Фармацевтичний журнал», 1979, № 1, стр. 62—66.

С помощью метода бумажной хроматографии в препарате «Спленин» установлено наличие следующих азотистых оснований: аденоцина, гуанозина, тимидина, уридуна, цитидина; нуклеозидов: аденоцина, гуанозина, тимидина, уридуна, цитидина; нуклеотидов: аденоцина-5'-монофосфата и тимидина-5'-монофосфата.

В водорастворимых фракциях препарата и в водно-спиртовом экстракте мозги количественно определено содержание нукleinовых кислот и свободных нуклеотидов. В большом количестве указанные компоненты содержатся в промывной фракции липидов.

Методами тонкослойной и ионообменной хроматографии в препарате обнаружено 16 аминокислот, из которых в наибольшем количестве содержатся аланин, лейцин, цистин, валин, пролин, а в водно-спиртовом экстракте мозги — пятнадцать, из которых в количественном отношении преобладают лейцин, аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, глицин.

В вышеуказанных объектах найдены следующие витамины: тиамин (B_1), рибофлавин (B_2), аскорбиновая кислота (C), фолаты (B_c), пиридоксин (B_6), никотиновая кислота (РР), пантотеновая кислота (B_5).

Табл. 3, библиогр. 13.

УДК 615.322:[581.47+582.893.6]

Морфолого-анатомическое изучение плодов с зонтиками горчичника горного (Rheesedanum oreoselinum (L.) Moench). Сиренеко Г. Т., Ладыгина Е. Я. «Фармацевтичний журнал», 1979, № 1, стр. 66—71.

Изложены результаты исследования плодов, зонтиков и стебля горчичника горного. Характерными диагностическими признаками являются: для мерикарпия — наличие

крупных секреторных каналов как в ложбинках, так и в ребрах под проводящими пучками, а также экстрафасцикулярных канальцев в ребрах; механических прозенхимных клеток, расположенных поперечно; форма эндосперма; толстостенные клетки эндосперма с друзьями оксалата кальция, алейроновыми зернами и каплями жирного масла; для лучей зонтиков и зонтиков, а также стеблей — пучковый тип строения; кольцо проводящих пучков, погруженное в склеренхимную обкладку; наличие дополнительных проводящих пучков в сердцевине стебля и лучей зонтиков; все проводящие пучки сопровождаются секреторными каналами, прилегающими к флоэмной части пучка.

Рис. 5, библиогр. 8.

УДК 615.015.6—084:374.015.11:615.212.7].004.58

Некоторые аспекты профилактики лекарственной зависимости. Ходаков Н. Б., Корецкая Ж. А., Загоровская Л. Т., Захарченко Г. М. «Фармацевтичний журнал», 1979, № 1, стр. 72—75.

Рассматриваются проблемы, связанные с зависимостью от лекарственных средств, и пути достижения более эффективных предупредительных мер.

Подчеркивается, что предупредить лекарственную зависимость можно путем правильного санитарного просвещения; последнее должно быть сосредоточено на необходимости ограничения доступности наркотиков путем введения ограничительных мероприятий, контроля за выпиской рецептов на наркотические средства, на социальных, культурных, психологических аспектах жизни общества.

Библиогр. 25.

Page 16 Spec. Act. Conag

74522