

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

Двомісячний  
науково-практичний журнал  
Міністерства охорони здоров'я  
УРСР  
ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.  
СІЧЕНЬ — ЛЮТИЙ  
КІТІВ  
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»  
1984

## З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ

*Корнієвський Ю. І., Мережко Н. І., Бартоломеев Ю. В.* Вибір оптимальної організаційної структури лекційного матеріалу з організації та економіки фармації . . . . .

26

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

<i>Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Сичова З. Г., Сухомлинова І. О.</i>	29
Акридин — основа для конструювання лікарських засобів . . . . .	29
<i>Фурса М. С., Комісаренко М. Ф., Зайцев В. Г.</i> Хімічний склад і перспективи використання в медицині видів родини хрестоцвітих флори СРСР . . . . .	34

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

<i>Кожушко Г. І., Міждох О., Вотяков В. Й., Русляєв В. А., Даниленко В. П., Степанова Г. Ю., Даниленко Г. І.</i> Синтез і антивірусна активність деяких 3-гaloїдпохідних адамантил-1-амінів . . . . .	37
<i>Якубич В. Й., Грищук Л. В.</i> Синтез та властивості роданінів, одержаних на основі метіоніну . . . . .	40
<i>Владзімірська О. В., Соронович І. І., Рудий Р. В., Хвещук Л. Г.</i> Вивчення нового протиелектозного засобу «Оксисечовина» та продуктів її перетворення . . . . .	43
<i>Петренко В. В., Клюев М. О., Красовський О. М.</i> Реакція біндону з лікарськими препаратами, що містять первинну ароматичну аміногрупу . . . . .	46
<i>Кузьмицька А. Є., Крамаренко В. П.</i> Реакції ідентифікації ізадрину та мезатону . . . . .	50
<i>Грошовий Т. А., Маркова О. В.</i> Оптимізація технології виробництва таблеток . . . . .	52
<i>Іванісенко В. Г., Максютіна Н. П.</i> Вивчення впливу пектину на кількісне визначення фенілпропаноїду апіолу в модельних сумішах і гранулах . . . . .	56
<i>Краснопольський Ю. М., Гольбець І. І., Сеніков Г. А., Швець В. І.</i> Зміна ліпідного складу ядер селезінки при іммунній відповіді . . . . .	58
<i>Дикун Д. В., Подоляка Г. Р.</i> Організація роботи та структура ліків екстemporального виготовлення в міжлікарняній аптекі . . . . .	61
<i>Гуріна Л. А., Борисенко Л. В.</i> Удосконалення оперативного планування товарообороту обласних аптечних управлінь і центральних районних аптек . . . . .	63
<i>Знаєвська А. В., Климішина С. О., Парновський Б. Л.</i> Аналіз рецептури та арсеналу лікарських засобів аптек, спеціалізованих по обслуговуванню хворих дерматозами . . . . .	66

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

<i>Петюнін П. О., Валяшко Н. М., Шемчук Л. А., Халеєва Л. Д., Тімашев І. М.</i> Синтез та біологічна активність діацілдисульфаніллоксамідів і 4-ди-(оксамідосульфоніл-анілідів) дикарбонових кислот . . . . .	69
<i>Акопян О. А., Баїк С. І., Бахмут Н. Г.</i> Екстракційно-фотометричне визначення тропацину . . . . .	70
<i>Постольник І. Ю., Халеєва Л. Д., Тімашева І. М., Перцев І. М., Курченко І. Н., Малоштан Л. М.</i> Вивчення специфічної активності папазолу для ін'єкцій . . . . .	71
<i>Борзенко І. О.</i> Вплив рибофлавіну на проявлення токсичних ефектів строфантину . . . . .	72

## У НАУКОВОМУ ТОВАРИСТВІ ФАРМАЦЕВТІВ. З'ЄЗДИ. СИМПОЗІУМИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ

<i>Георгієвський В. П., Шураєва Т. К.</i> Всесоюзна науково-технічна конференція «Основні напрями роботи по поліпшенню якості лікарських засобів» . . . . .	74
---	----

## РЕЦЕНЗІЇ

## СОДЕРЖАНИЕ

ВО ИСПОЛНЕНИЕ РЕШЕНИЙ ИЮНЬСКОГО И ДЕКАБРЬСКОГО (1983 г.) ПЛЕNUMOV ЦК КПСС. Совершенствование лекарственного обеспечения стационарных больных. 3. Доманик Ф. К., Москаленко Л. Г. Обслуживание стационарных больных — на более высокий уровень. 3. Кулеша А. А. Об организации работы межбольничной аптеки по лекарственному обеспечению стационарных больных. 5. Крот Г. Я. Системный подход к управлению качеством лекарственного обеспечения стационарных больных. 9. Филенко В. М. Использование передового опыта и элементов НОТ в работе межбольничной аптеки. 11. Котенко А. М., Зарецкая Л. А. Из опыта механизации производственных процессов в межбольничных аптеках. 12. Кулешова М. Н. Состояние и пути усовершенствования контроля качества лекарств в аптеках. 15. В НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТОВ. СЪЕЗДЫ, СИМПОЗИУМЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СЕМИНАРЫ. 17. О ХОДЕ И РЕЗУЛЬТАТАХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОГО СОРЕВНОВАНИЯ В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ УКРАИНСКОЙ ССР. Андрияшко Я. В. 25-летие движения за коммунистическое отношение к труду. 18. УДАРНИК КОММУНИСТИЧЕСКОГО ТРУДА, ПОБЕДИТЕЛЬ СМОТРА-КОНКУРСА «ЛУЧШИЙ ПО ПРОФЕССИИ». Коваль В. Д. В центре внимания человек. 19. ШКОЛА ПЕРЕДОВОГО ОПЫТА. Котенко А. М. Об организации работы аптеки — школы передового опыта по НОТ и механизации производственных процессов. 21. Ковальчук Т. В., Каган Ф. Е. Научные разработки практических работников и перспективы их развития. 23. ИЗ ОПЫТА ПРЕПОДАВАНИЯ. Корниевский Ю. И., Мережко Н. И., Бартоломеев Ю. В. Выбор оптимальной организационной структуры лекционного материала по организации и экономике фармации. 26. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ. Сухомлинов А. К., Дилип Кумар Шаха, Сычева З. Г., Сухомлинова И. А. Акридин — основа для конструирования лекарственных средств. 29. Фурса Н. С., Комисаренко Н. Ф., Зайцев В. Г. Химический состав и перспективы использования в медицине видов семейства крестоцветных флоры СССР. 34. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Кожушко Г. И., Миждох О., Волгаков В. И., Русляев В. А., Даниленко В. П., Степанова Г. Ю., Даниленко Г. И. Синтез и антивирусная активность некоторых 3-галоидпроизводных адамантил-1-аминов. 37. Якубич В. И., Грицюк Л. В. Синтез и свойства роданинов, полученных на основе метионина. 40. Владимировская Е. В., Соронович И. И., Рудый Р. В., Хвещук Л. Г. Изучение нового противоказного средства «Оксимочевина» и продукта ее преобразования. 43. Петренко В. В., Клюев М. А., Красовский А. Н. Реакции бензона с лекарственными препаратами, содержащими первичную ароматическую аминогруппу. 46. Кузьмицкая А. Е., Крамаренко В. Ф. Реакции идентификации изадрина и мезатона. 50. Грошиевский Т. А., Маркова О. В. Оптимизация технологии производства таблеток. 52. Иванисенко В. Г., Максютина Н. П. Изучение влияния пектина на количественное определение фенилпропаноида апиола в модельных смесях и гранулах. 56. Краснопольский Ю. М., Гольбец И. И., Сенников Г. А., Швец В. И. Изменение липидного состава ядер селезенки при иммунном ответе. 58. Дикун Д. В., Подоляка Г. Р. Организация работы и структура лекарств экстемпорального изготовления в межбольничной аптеке. 61. Гуркина Л. А., Борисенко Л. В. Совершенствование оперативного планирования товарооборота областных аптечных управлений и центральных районных аптек. 63. Знаевская Л. В., Климишина С. А., Парновский Б. Л. Анализ рецептуры и арсенала лекарственных средств аптек, специализированных по обслуживанию больных дерматозами. 66. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Петюнин П. А., Валяшко Н. М., Шемчук Л. А., Халеева Л. Д., Тимашева И. М. Синтез и биологическая активность диацилдисульфанилоксамидов и 4-ди-(оксамидосульфонил-анилидов) дикарбоновых кислот. 69. Акопян О. А., Башк С. И., Бахмут Н. Г. Экстракционно-фотометрическое определение тропацина. 70. Постолник И. Ю., Халеева Л. Д., Тимашева И. М., Перецов И. М., Курченко И. Н., Малоштан Л. М. Изучение специфической активности папазола для инъекций. 71. Борзенко И. А. Влияние рибофлавина на проявление токсических эффектов строфантита. 72. В НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТОВ. СЪЕЗДЫ, СИМПОЗИУМЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СЕМИНАРЫ. Георгиевский В. П., Шураева Т. К. Всесоюзная научно-техническая конференция «Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств». 74. РЕЦЕНЗИИ. 77.

Адреса редакції: 252032 Київ-32, Комінтерну, 16. Тел. 25-42-80

Редактор відділу Т. К. Семенюк. Технічний редактор О. Я. Коритнюк,  
Коректор В. П. Чміль.

Здано до набору 17.12.83. Підп. до друку 03.02.84. БФ 10088. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Вис. друк.—  
Ум. друк. арк. 7,0. Ум. фарб.-відб. 7,35. Обл.-вид. арк. 10,25. Тираж 12046. Зам. 0-292.

Журнальне виробництво РВО «Поліграфкнига». 252030 Київ-30, Леніна, 19.

**Фармацевтичний журнал, № 1, январь—февраль 1984.** Орган Министерства здравоохранения УССР. Научно-практический журнал. Основан в 1928 г. Выходит один раз в два месяца. (На украинском языке). Киев, издательство «Здоров'я». Адрес редакции: 252032 Киев-32, Коминтерна, 16. Редакция «Фармацевтического журнала». Журнальное производство РВО «Полиграфкнига». 252030 Киев-30, Ленина, 19.

## НА ВИКОНАННЯ ЧЕРВНЕВОГО І ГРУДНЕВОГО (1983 р.) ПЛЕНУМІВ ЦК КПРС

УДК 614.27

### Удосконалення лікарського забезпечення стаціонарних хворих

Червневий та груднєвий (1983 р.) Пленуми ЦК КПРС націлили працівників охорони здоров'я на дальше поліпшення медичного та лікарського обслуговування населення.

Однією з важливих ділянок роботи аптечної служби є організація лікарського забезпечення стаціонарних хворих.

До 1962 р. лікувальні заклади мали свої аптеки закритого типу, що знаходилися на бюджеті. Більшість лікарських аптек були розміщені в нівідовідніх їх обсягу роботи виробничих приміщеннях, недостатньо оснащенні апаратурою для виготовлення ліків, слабо укомплектовані фармацевтичними кадрами.

Основною тенденцією розвитку охорони здоров'я 70-х років стало інтенсивне розширення мережі великих багатопрофільних і спеціалізованих лікувальних закладів, бурхливе зростання кількості ліжок, збільшення допоміжних служб. Значно зросла потреба в медичних препаратах, у тому числі лікарських формах, що вимагають індивідуального виготовлення в умовах аптек. Існуюча система організації лікарського постачання лікувально-профілактичних закладів не давала можливості якісно і в достатній кількості забезпечувати стаціонарних хворих медикаментами і предметами медичного призначення. У зв'язку з цим фармацевтичні працівники вели активний пошук більш сучасних форм організації лікарської допомоги стаціонарним хворим. За ініціативою провізорів аптечного управління Кримського облвиконкуму І. К. Барановського і Б. П. Зелепухіна в порядку експерименту в 1962 р. в м. Сімферополі було організовано госпрозрахункову аптеку по обслуговуванню кількох лікувальних закладів. При цьому було закрито 14 бюджетних аптек. Ново-організована аптека являла собою новий тип аптечної установи.

В наступні роки мережа міжлікарняних аптек розвивалася швидкими темпами. У 1982 р. в УРСР функціонувало 196 міжлікарняних і 245 лікарняних госпрозрахункових аптек, які обслуговували майже 60% ліжкового фонду лікарень республіки.

Організація роботи міжлікарняних аптек на принципах господарського розрахунку підтвердила доцільність такої форми лікарського забезпечення стаціонарних хворих. Концентрація і механізація виробничих процесів дала можливість підвищити продуктивність праці в міжлікарняних аптеках майже вдвое у порівнянні з бюджетними аптеками, а асортимент лікарських засобів став у 5—6 разів ширше. Рівень витрат обігу в них значно нижче, ніж в аптеках, що обслуговують одночасно населення і лікувальні заклади.

За останні роки в ряді міст України збудовано великі міжлікарняні аптеки з високим рівнем концентрації аптечного виробництва, механізації технологічних процесів виготовлення ліків.

Перспективним планом розвитку аптечної справи в республіці передбачено дальший розвиток мережі міжлікарняних аптек, оснащення їх сучасним технологічним обладнанням, спеціальними меблями й автотранспортом, зміщення висококваліфікованими фармацевтичними кадрами.

Нижче в порядку обміну досвідом наводиться добірка матеріалів про удосконалення роботи міжлікарняних аптек по медикаментозному забезпеченням стаціонарних хворих.

УДК 614.27

### ОБСЛУГОВУВАННЯ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРІХ — НА ВИШІЙ РІВНЬ

Ф. К. ДОМАНЮК, Л. Г. МОСКАЛЕНКО

Аптеч. упр. Ровен. облвиконкуму, Голов. аптеч. упр. М-ва охорони здоров'я УРСР

Розв'язання величезних за своєю значущістю завдань п'ятирічки вимагає злагодженості і чіткості в роботі всіх лапок охорони здоров'я, найбільш ефективного використання наявних матеріальних і кадрових ресурсів. З метою узагальнення досвіду організації роботи по лікарському забезпеченням стаціонарних хворих в м. Ровно у вересні 1983 р. було проведено республіканський семінар начальників аптечних управлінь, завідуючих міжлікарняними та лікарняними госпрозрахунковими аптеками. На семінарі підбито підсумки і проаналізовано стан лікарського

обслуговування найбільш важкої категорії хворих і визначено шляхи його дальнього удосконалення.

Про соціально-культурне перетворення на Ровенщині за роки Радянської влади розповіла, ілюструючи довідів яскравими прикладами, секретар Ровенського обкому Компартії України А. Г. Мартинова.

У спадщину від буржуазно-поміщицького ладу трудящим Ровенщини залишилася занедбаною не тільки економіка, але й інші важливі сфери, зокрема охорона здоров'я. Тому одним з перших заходів Ра-

дніської влади по перебудові громадського життя на соціалістичній основі стала реорганізація і розширення системи охорони здоров'я. У 1939 р. міським відділом охорони здоров'я в м. Ровно було відкрито дві міські лікарні, хірургічну та акушерсько-гінекологічну лікарню, стоматологічну, жіночу та дитячу консультації, станцію швидкої медичної допомоги. Вже до кінця 1940 р. ровенчани одержали широку мережу лікувальних закладів, де вперше в історії краю безплатно лікували кожного, кому це було потрібно.

Велика Вітчизняна війна припинила розвиток народного господарства області, який відновився після перемоги над фашистською Німеччиною. Відбудувалися міста, розширилась мережа медичних закладів.

Нині ліжковий фонд лікарняних стаціонарів Ровенщини становить близько 13 тис. ліжок. В них працює понад 3 тисячі лікарів і 9 тисяч середніх медичних працівників. Аптечна мережа області складається з 128 аптек, в яких працює понад 700 спеціалістів, тоді як у 1939 р. тут налічувалося лише 42 аптеки, в яких працювали 71 спеціаліст.

Проведення семінару на Ровенщині є свідченням позитивної оцінки досвіду роботи аптечних установ області по медикаментозному забезпеченню стаціонарних хворих.

Виступаючи на нараді з основною доповідю, начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР Д. С. Волох відмітив, що удосконалення організації і підвищення якості лікарського забезпечення стаціонарних хворих являє собою велику комплексну проблему, розв'язання якої спрямовано на поліпшення організації роботи аптечних установ, розвиток і зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі, удосконалення системи постачання лікувально-профілактичних закладів медикаментами, широке впровадження досягнень науки і техніки, передового досвіду, наукової організації праці в роботі аптечних установ.

У стаціонарах передбуває на лікуванні найбільш важка категорія хворих. Це ставить до аптечної служби більш високі вимоги щодо медикаментозного забезпечення лікувального процесу. Організаційні форми, принципи госпрозрахунку, за якими працюють міжлікарні та лікарні аптечні госпрозрахункові аптеки, дозволяють забезпечити в них 2—3-місячний запас медикаментів у значно ширшому асортименті. Концентрація в міжлікарняних аптеках лікарських засобів, застосовуваних в умовах стаціонару, сприяє раціональному їх використанню, виключає розсіередження специфічних медикаментів в роздрібній аптечній мережі, дає можливість краще вивчати потребу в них лікувальних закладів, значно поліпшує рівень автоматизації, механізації виробничих процесів. Створюються замкнені технологічні цикли при виготовленні найбільш трудомісткої продукції — ін'екційних розчинів, які виготовляються у великих кількостях.

На всіх етапах розвитку охорони здоров'я аптечні працівники республіки знаходять і втілюють у життя організаційні форми, які забезпечують розв'язання по-

ставленіх завдань. В УРСР практично завершено роботу по створенню єдиної системи лікарського забезпечення стаціонарних лікувально-профілактичних закладів через госпрозрахункову аптечну мережу. На 1 вересня 1983 р. в республіці функціонувало 447 міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптек. Через госпрозрахункову аптечну мережу обслуговується 99% стаціонарних ліжок лікувальних закладів системи Міністерства охорони здоров'я УРСР, з них міжлікарняними та лікарняними госпрозрахунковими аптеками — 56% і госпрозрахунковими аптеками змішаного типу — 43%. 1% ліжок ще обслуговується з 12 бюджетних аптек, які до початку 1984 р. передбачено перевести на госпрозрахунок.

Нагромаджений за багато років в республіці досвід свідчить про переваги організації лікарського забезпечення стаціонарних хворих через госпрозрахункову аптечну мережу і насамперед пріоритетну для цієї системи спеціалізовану мережу міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптек.

Сучасні міжлікарні аптеки істотно відрізняються від таких аптек у період їх організації. Ряд міжлікарняних аптек республіки, зокрема в містах Ровно, Дніпродзержинську, Кривому Розі, Нікополі, Миколаєві, Лисичанську, Ворошиловграді, Одесі та Харкові, являє собою комплекс унікальних споруд, оригінальних за архітектурним виконанням, зі значними виробничими площами, достатньою кількістю технологічно взаємозв'язаних виробничих приміщень, оснащених найсучаснішою апаратурою й обладнанням для поточного виготовлення ліків.

Одним з головних завдань в удосконаленні лікарського забезпечення стаціонарних хворих є створення необхідної матеріально-технічної бази. При цьому перевагу слід віддавати організації та будівництву за типовими проектами міжлікарняних аптек по обслуговуванню 1,5—2 тис. стаціонарних ліжок. У найближчий час аптечні управління повинні виділяти і використовувати асигнування по всіх джерелах фінансування з тим, щоб до кінця поточного п'ятирічки забезпечити будівництво міжлікарняних аптек в усіх обласних центрах і великих містах республіки. В тих населених пунктах або житлових масивах міст, де з різних причин нема можливості організувати міжлікарні аптеки, слід відкривати аптеки загального типу з окремим набором виробничих приміщень для обслуговування лікувально-профілактичних закладів. Досвід організації таких аптек нагромаджений у Київському міському, Ворошиловградському, Львівському та деяких інших аптекоуправліннях.

Одним з напрямів розв'язання даної проблеми є створення виробничих комплексів аптечний склад — фармацевтична фабрика, де новіші розв'язуватися питання серійного виготовлення ліків для забезпечення стаціонарних хворих, що дає можливість виключити їх дублювання при виготовленні в міжлікарняних та лікарняних аптеках і сприятиме підвищенню продуктивності праці та якості виготовлення ліків.

Цікавим починанням, яке вимагає під-

тимки і поширення, є спеціалізація міжлікарняних аптек по обслуговуванню дитячих стаціонарів в містах Дніпропетровську, Одесі, Хмельницькому, де в кожному адміністративному районі виділено спеціалізовані аптеки по переважному забезпеченню ліками дітей в амбулаторійних умовах, налагоджено належний тісний зв'язок працівників дитячих міжлікарняних аптек з дитячими стаціонарами, а роздрібних спеціалізованих аптек — з відповідними поліклініками, що забезпечує спадкоємність в організації лікарського забезпечення дітей, які перебувають на стаціонарному та амбулаторно-поліклінічному лікуванні. Такий підхід до справи заслуговує високої оцінки і вартий наслідування в усіх областях стосовно до місцевих умов, особистої уваги керівників аптечних управлінь.

Начальник аптечного управління Ровенського облвиконкому Ф. К. Доманюк у своїй доповіді розповів про організацію медикаментозного забезпечення населення Ровенщини. Він відмітив, що нині на Ровенщині через мережу міжлікарняних аптек обслуговується 50% ліжкового фонду. Всі вісім міжлікарняних аптек розміщено у приміщеннях, що відповідають сучасним вимогам. Базовою республіканською школою передового досвіду є аптека № 121, збудована за індивідуальним проектом, яка обслуговує 11 поліклінік і 25 лікувально-профілактичних закладів обласного центру. Аптеку розміщено на трьох поверхах. Виробнича площа — 1,5 тис. м<sup>2</sup>. Річний товарооборот — 700 тис. крб., товарні запаси — на суму більш як 1500 тис. крб. У колективі з 56 працівників 26 спеціалістів, 2 інженери-електрики та інженер по аптечному обладнанню, лікар-бактеріолог. Для постійного зв'язку з лікарями створено кабінет фармацевтичної інформації. Працює координаційна рада, що складається з начмедів лікувальних закладів. Вперше у практиці роботи міжлікарняних аптек в аптекі № 121 застосовується високоефективна установка для обробки допоміжного матеріалу і пеніцилінових флаконів за допомогою ультразвуку.

Питанням стану і перспективам розвитку фармацевтичної інформації про лікарські засоби присвятила свою доповідь заходів відділом інформації Лабораторії НОП і управління ГАПУ МОЗ УРСР Л. Г. Москаленко. Вона відзначила, що життя підтвердило доцільність створення служби фармацевтичної інформації та її структурних підрозділень на місцях, що сприяють розвитку й активізації творчого пошуку нових факторів, які забезпечують єдність та координацію спільних дій медичних та фармацевтичних працівників з питань лікознавства. Тільки при раціональному використанні лікарських засобів в міжлікарняних аптеках можливо забезпечити потребу стаціонарних хворих у медикаментах. Тому систематичне вивчення використовуваної лікарями номенклатури лікарських засобів з метою розширення діапазону і відповідна цілеспрямована інформація лікарів набувають тепер найбільшої актуальності, підвищують чіткість і злагодженість у роботі провізорів та лікарів.

Практичну цінність мають розробки, проведені кабінетом фармацевтичної інформації міжлікарняної аптеки № 318 м. Дніпропетровська на основі аналізу вимог терапевтичних та хірургічних відділень лікувальних закладів, що постачаються аптекою, з наступною систематизацією призначень обмеженої кількості медикаментів за фармакологічними групами. В результаті цієї роботи було складено таблиці, що наочно ілюструють недостатнє використання терапевтично активних препаратів окремими службами, а також таблиці, що відбивають динаміку росту у призначенні лікарями стаціонарів ряду найважливіших груп препаратів у досліджуваному періоді.

Начальник організаційно-фармацевтичного відділу ГАПУ МОЗ УРСР В. О. Борицук у своїй доповіді приділив увагу сучасним вимогам удосконалення форм та методів управління міжлікарняними та лікарняними госпрозрахунковими аптеками.

Відмінною рисою роботи міжлікарняних аптек є системний підхід до розв'язання проблем розвитку матеріально-технічної бази лікарського забезпечення стаціонарних хворих. Магістральним напрямом розв'язання проблеми удосконалення організації та підвищення якості лікарського забезпечення стаціонарних хворих є створення одної системи забезпечення через мережу міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптек. Однак ще не повністю використовується і недостатньо поширюється передовий досвід кращих аптек республіки, мало вживается заходів по підвищенню професіональних знань.

Стан і заходи по поліпшенню технології виготовлення ліків і удосконаленню контролю їх якості в міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптеках проаналізувала у своїй доповіді начальник Лабораторії НОП і управління ГАПУ МОЗ УРСР М. С. Родіна. Заступник начальника Дніпропетровського аптечного управління Г. В. Рось присвятила свою доповідь створенню одної системи лікарського забезпечення стаціонарних хворих через спеціалізовані міжлікарняні та лікарняні госпрозрахункові аптеки. Вона відмітила, що в Дніпропетровській області всі міжлікарняні аптеки забезпечені новим обладнанням, автомобільним транспортом. Розпочата організацію бактеріологічних лабораторій при великих аптеках.

Начальник аптечного управління Харківського облвиконкому О. Г. Омельченко ознайомив учасників семінару з пошуком шляхів дальшого удосконалення організації лікарського забезпечення стаціонарних хворих. На Харківщині нагромаджено досвід спеціалізації міжлікарняних аптек. Організовано три аптеки по обслуговуванню стаціонарних дитячих закладів, аптеку по обслуговуванню онкодиспансера, інфекційної лікарні, лікарні міської швидкої допомоги. Це дає можливість уніфікувати виготовлення ін'єкційних розчинів та інших лікарських засобів, заготовляти у великих об'ємах внутрішньоаптечну затотовку.

На закінчення семінару-наради було прийнято відповідні рекомендації по удосконаленню організації лікарського забезпечення стаціонарних хворих.

Надійшла в редакцію 15.12.83.

## ПРО ОРГАНІЗАЦІЮ РОБОТИ МІЖЛІКАРНЯНОЇ АПТЕКИ ПО ЛІКАРСЬКОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЮ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРІХ

А. О. КУЛЕША

Міжлікарн. аптека № 110 м. Миколаєва

Міжлікарняча аптека № 110 в місті Миколаєві збудована в 1978 р. за індивідуальним проектом з урахуванням основних принципів проектування і рекомендацій Всесоюзного НДІ фармації на асигнування, виділені промисловими підприємствами міста. В аптекі досягнута раціональна розміщення і взаємозв'язок виробничих, адміністративних, допоміжних і технічних служб. Уже в стадії проектування значну увагу було приділено організації робочих місць, вибору обладнання й аппаратури, виду обслуговування кожної виробничої ділянки, ергономічним питанням оптимізації умов праці, естетичному оформленню приміщень.

За обсягом роботи аптека відноситься до першої групи, обслуговує 21 лікувальний заклад з загальною кількістю майже 5,5 тис. різнопрофільних ліжок, міську станцію швидкої допомоги, яка налічує 154 тисячі виїздів у рік, і 35 інших лікувально-профілактичних закладів.

В аптекі працює 103 человека, в тому числі 16 провізорів, 31 фармацевт, 4 інженерно-технічних працівника, лікар-бактеріолог, обліковці, допоміжний персонал та ін.

На протязі року прикріпленим лікувально-профілактичним закладам з аптеки відпускаються лікарські засоби та інші медичні вироби близько на 1,5 млн. карбованців.

Аптека займає двоповерховий окремий будинок, виробничі площини якого становлять близько 2400 м<sup>2</sup>. У комплексі з аптекою збудовано гараж на п'ять автомашин, басейн на 150 м<sup>2</sup> для створення аварійного запасу води і повторного її використання по замкненому циклу.

На першому поверсі розміщено рецептурно-виробничий відділ, у склад якого входять приміщення для виготовлення стерильних розчинів та очних крапель (мийна, стерилізаційна, кімната для зберігання чистого посуду, кубова, асептична, автоклавна, кімната для контролю, оформлення і зберігання стерильних розчинів з виходом в експедицію), а також для виготовлення іншої екстемпоральної рецептури (мийна, стерилізаційна, кокторій, кубова, асистентська на п'ять столів і фасувальна з виходами в експедицію). Крім того, у відділі є кімната для проведення робіт по виготовленню концентрованих розчинів медикаментів, напівфабрикатів і поповненню дефектур, кабінет завідувача відділом, рецептурска, хімічна і бактеріологічна лабораторія, розпакувальна. Подача зі складу лікарських засобів до розпакувальної провадиться безпосередньо з автомашин з допомогою спеціального підйомника. Для транспортування медичних вантажів на поверхні використовуються два ліфти.

На другому поверсі розміщено відділ запасів і готових лікарських засобів, адміністративний та побутовий сектори.

У відділі запасів і готових лікарських

засобів розміщено спеціально сконструйовані шафи для зберігання медикаментів по групах, шафи-холодильники, що працюють від спільної компресорної. Кожна група медикаментів зберігається з урахуванням фізико-хімічних властивостей і додержання вимог фармацевтичного порядку.

Адміністративний сектор включає кабінет завідувача аптекою, його заступника, бухгалтерію, канцелярію, машинописальну, кабінет фармацевтичної інформації, кімнату громадських організацій.

Побутовий сектор складається з чоловічого та жіночого гардероба, кімнати особистої гігієни жінок, кімнати для відпочинку співробітників та приймання їжі, бібліотеки.

У підвальному розміщено три холодильні камери, які забезпечують температурний режим від 4°C до 10°C, приміщення для зберігання вогненебезпечних, запасних і дезінфекційних засобів, допоміжні служби (компресорна, електрощитова, вентиляційна камера, майстерня), приміщення для зберігання посуду, м'якого інвентаря, архів, розпакувальну.

Досвід планування, розміщення і взаємозв'язку виробничих і адміністративно-допоміжних приміщень аптеки дістав широкого поширення при проектуванні міжлікарняних аптек не тільки в УРСР, але і в інших союзних республіках.

В аптекі раціонально розв'язано питання організації технологічного процесу виготовлення ліків, збирання замовлень, взаємозв'язку всіх виробничих і допоміжних служб, що забезпечує безперервність і прямоточність робочих потоків, скорочує шляхи готової продукції, дає можливість широкого використання засобів механізації. Все це стало передумовою для досягнення високої продуктивності праці. Так, навантаження на одного працюючого в аптекі в 1983 р. становило 14 тис. крб. при середньоукраїнському показнику 8,3 тис. крб.

Уся робота по приготуванню лікарських форм зосереджена в рецептурно-виробничому відділі. Для підвищення продуктивності праці відділ поділено на два блоки: асептичний, в якому готовять лікарські форми для ін'єкцій і очні краплі, та загальний — для виготовлення іншої екстемпоральної рецептури. Кожний блок має все необхідне для автономної виробничої роботи — від власних мийних до кімнат оформлення ліків.

Спеціалізація й уніфікація технологічних операцій забезпечує великі можливості для застосування високомеханізованого обладнання, засобів малої механізації, елементів наукової організації праці.

Для одержання дистильованої води в аптекі встановлено систему виробництва ЧССР, що складається з 20 склянок дистилляторів продуктивністю 30 л/год кожній, 20 склянок місткостей для приймання води по 210 л кожна. Система пов-

ністю забезпечує щоденну потребу аптеки в дистильованій воді (2000 л). При необхідності вона дає можливість також створити запас у такій же кількості, а головне, забезпечує високу якість дистильованої води.

Для попереднього знесолювання води використовується іонітна установка продуктивністю до 200 л/год.

Закритими скляними трубопроводами дистильвана вода надходить на всі робочі місця — в асептичний блок, асептінську, фасувальну та мийну.

Комплексно механізовано в аптекі приготування великих об'ємів ін'єкційних розчинів, яке проводиться в асептичному блоці поточним методом. Розчини готують у 50-, 80-, 100-, 160-літрових скляних реакторах з електромішалками, до яких підключено вакум-систему і систему по-дачі дистильованої води. Потім трубопроводом з поліхлорвінулу вони подаються до суміжної кімнати, де фільтруються і розливаються під вакуумом у флакони з допомогою фільтрувальних апаратів АФРП. Для створення вакуума пристосовано хірургічний відсмоктувач рідини ОХ-2. Для розфасовки ін'єкційних розчинів у дозах до 50 мл, а також очних крапель використовується бюреткова установка, в якій пластмасові трубуси замінено на скляні, що дає можливість провадити їх стерилізацію в автоклаві. Після наповнення розчинами лікарських препаратів флакони у спеціальних лотках транспортером подаються до апаратної, де укупорюються алюмінієвими ковпачками і гумовими пробками з допомогою напівавтоматів. Раціоналізаторами аптеки проведено модернізацію такого напівавтомата. В результаті продуктивність на операції завалцювання флаконів збільшилася приблизно втроє.

Стерилізація виготовлених ліків для ін'єкцій здійснюється високопродуктивною стерилізацією установкою вітчизняного виробника ЦСУ-1000, що складається з трьох камер з програмним пристроєм за режимом часу і температурою стерилізації. Флакони для стерилізації в установку подаються у спеціальних металевих сітчастих контейнерах місткістю 12 штук по 400 або 24 по 200 мл прямо на візках, що містять 24 контейнери. Після стерилізації візки з ін'єкційними розчинами переміщуються до суміжної кімнати для оформлення і контролю.

Зв'язок внутрішньовиробничих потоків в асептичному і загальному блоках здійснюється з допомогою передаточних вікон-шраф, пересувних візків різних типів.

Відбирання замовлень у відділі запасів і готових лікарських форм також провадиться по відділеннях кожного лікувального закладу на візки, які з допомогою ліфта подаються до експедиції.

Для безперебійного забезпечення рецептурно-виробничого відділу посудом останній на першому поверсі сортуються за призначенням (той, що надходить з інфекційних відділень, відбирається окремо), після чого у пластмасових лотках ліфтом подається у мийну, де піддається обробці, дезінфекції, мийці, стерилізації. Наявність достатньої кількості ванн, мийних машин, сушильних шаф забезпечує

якісну обробку посуду — понад 30 тис. одиниць у місяць. Стерильний посуд у спеціальних лотках зберігається у щільно закритих шафах.

У штаті аптеки є оператор по механізованій обробці вимог-замовлень лікувальних закладів. Опрацьовані вимоги надходять до оператора для друкування рахунків-фактур, на підставі яких складаються наряди на виготовлення ліків і відбір готових лікарських форм. Друкування рахунків-фактур значно скорочує затрати на обробку документів і прискорює виконання замовлень.

У матеріальній кімнаті встановлено транспортер, з допомогою якого прийнята продукція подається у відповідні секції зберігання, а також у кімнату контролю, комплектації та відправки.

Для якісного, безперебійного забезпечення лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами колектив аптеки приділяє велику увагу розробці і впровадження заходів з наукової організації праці. Групою НОП систематично проводиться робота по вивченю екстемпоральної рецептури з метою виявлення часто повторюваних прописів та їх серійного внутрішньоаптечного виготовлення. Нині фасування і внутрішньоаптечна заготовка проводиться більш як по 43 назвах, що значно скорочує затрати часу на виготовлення лікарських форм та комплектування замовлень лікувальних закладів.

Для підвищення ефективності праці по оформленню етикеток, що займає 75% робочого часу фармацевта, розроблено і надруковано друкарським способом етикетки на 80 назв. Використання їх поліпшує також якість оформлення ліків і виключає можливість помилки при заповненні етикеток від руки.

Для більш чіткого постачання лікувально-профілактичних закладів медикаментами разом з їх керівниками складено графік подачі вимог в аптеку із зазначенням строків виконання і доставки замовлень. Аптека своїм автотранспортом (четири автомобілі щодня) здійснює з 8-30 до 11-00 годин доставку замовлень відділенням лікувально-профілактичних закладів, одночасно забираючи використаний посуд і чергові вимоги-замовлення. Для підвищення ефективності використання транспорту складено графік роботи автомобіні і поділено обслуговувані заклади на три куща.

Успішному розв'язанню питань лікарського забезпечення лікувально-профілактичних закладів сприяє добре налагодження в аптекі роботи по контролю якості ліків. Виконують це роботу чотири пропізор-аналітики і лікар-бактеріолог. Центром організації усіх видів внутрішньоаптечного контролю є хімічна і бактеріологічна лабораторії.

У хімічній лабораторії, оснащений необхідним обладнанням і апаратурою, працює старший пропізор-аналітик, що координує роботу пропізор-аналітиків асептичного і загального блоків, відділу запасів і готових лікарських форм. Старший пропізор-аналітик здійснює щоденний контроль за якістю дистильованої води на робочих місцях і в кубовій, під його контролем і керівництвом провадиться щотижнева обробка перегінних апаратів і

трубопроводів. У хімічній лабораторії він виконує також найбільш трудомісткі аналізи лікарських форм складної рецептури і ряду лікарських препаратів. Крім того, на нього покладено керівництво роботою по підвищенню ділової кваліфікації усього фармацевтичного персоналу аптеки.

Провізори-аналітики, що працюють в асептичному і загальному блоках, у відділі запасів і готових лікарських форм, здійснюють постійний контроль за якістю мінтя, сушин, стерилізації посуду і допоміжних матеріалів, якістю приготування лікарських форм, концентратів, напівфармацевтичних і внутрішньоапетичних заготовок, за додержанням фармацевтичного та санітарного режимів в аптекі. На робочих місцях провізорів-аналітиків є все необхідне для якісного і кількісного аналізу, а також прилади для інструментальних методів дослідження: хроматографічні колонки, pH-метри, іонометри, рефрактометри та ін. Для проведення деяких якісних реакцій використовується імпрегнований папір.

Провізори-аналітики аптеки систематично займаються удосконаленням існуючих і розробкою та впровадженням нових методик аналізу. На лікарські форми, що часто зустрічаються в рецептурі, складено картотеку методик аналізу. В хімічній лабораторії є картотека основних діючих наказів по службі контролю якості, складена на старшим провізором-аналітиком.

Все це дало можливість підвищити рівень аналітичної роботи і продуктивності праці провізорів-аналітиків. Кількість аналізів, проведених в аптекі у 1983 р., становила майже 18 тисяч.

Для посилення бактеріологічного контролю в аптекі створено лабораторію, оснащену робочим столом з комплекту обладнання болгарського виробництва, термостатом, мікроскопом, центрифугою та іншою апаратурою, необхідною для проведення бактеріологічних досліджень. Групою НОП розроблено посадову інструкцію і функціональні обов'язки лікаря-бактеріолога.

Крім бактеріологічних досліджень лікарських форм, дистильованої води, посуду та інвентаря на мікробне обсіменення, лабораторія контролює санітарний стан виробничих приміщень аптеки, аптечного обладнання, додержання особистої гігієни персоналом аптеки.

Бактеріологічне дослідження дистильованої води, ін'екційних розчинів та очінок крапель провадиться двічі на тиждень. Вибрково на мікробне обсіменення перевіряються також концентрати, внутрішньоапетичні заготовки, мікстури і порошкові лікарські форми. В порядку профілактики мікробної забрудненості лікарських форм провадиться дослідження промивних вод з вакуум-насосів і води в місткостях. Особлива увага приділяється бактеріологічному контролю якості посуду, що найчастіше є джерелом мікробного забруднення лікарських форм. Аналіз змінює з чистого посуду провадиться 1—2 рази на тиждень до і після його висушування.

При виявленні мікробної забрудненості в досліджуваному матеріалі старанно з'ясовуються її причини і вживаються не-

обхідні заходи до їх усунення і недопущення в майбутньому.

За 1983 р. бактеріологічною лабораторією виконано 332 аналізи дистильованої води, 582 аналізи ін'екційних розчинів на стерильність, близько 600 змівів з чистого посуду і 875 змівів з обладнання на наявність кишкової палички.

Постійний бактеріологічний контроль виготовлених ліків і зовнішнього середовища підвищує відповідальність персоналу аптеки за додержання асептики.

Бактеріологічною лабораторією проводиться певна організаційна робота, в результаті якої значно знизилася кількість аптечної продукції, що за вмістом непатогенних мікроорганізмів не відповідає існуючим нормативам. Якщо в 1978 р. кількість лікарських форм і дистильованої води, виготовлена з відхиленням від норм за мікробним обсімененням, становила 4,7%, то в 1982 р.—2%.

Робота бактеріологічної лабораторії постійно удосконалюється, проводиться дослідна робота з питань поліпшення санітарного стану аптеки і якості виготовлених лікарських форм. Для посилення контролю лабораторія аптеки підтримує постійний контакт з бактеріологічною лабораторією міської санітарно-епідеміологічної станції, не менше одного разу у квартал провадиться паралельний забір проб на всі види досліджень для наступного порівняння результатів аналізу.

Однією з важливих ділянок роботи нашої аптеки є організація відділення фармацевтичної інформації (у складі відділу запасів і готових лікарських форм), на яке покладено:

— організацію систематичної інформації лікарів про наявність і тимчасову відсутність в аптекі лікарських препаратів та іх можливі замінники;

— вивчення попиту на окремі лікарські препарати для планування потреби в них;

— проведення роботи по впровадженню в медичну практику нових лікарських засобів вітчизняного виробництва;

— підготовку і поширення інформаційних матеріалів, створення інформаційного фонду і введення карток;

— організацію лекцій та виставок для медичних працівників, участь у роботі конференцій лікарів, нарад, медичних рад та ін.;

— організацію вивчення та постійний контроль за виконанням в лікувально-профілактичних закладах і аптекі наказів, розпоряджень міністерств охорони здоров'я СРСР та УРСР з питань призначення, виготовлення, умов зберігання, обліку і відпуску лікарських засобів та ін.

Відділення інформації займає кабінет і великий хол, обладнані всім необхідним для проведення колективних та індивідуальних занять. У холі оформлено постійно діючі виставки препаратів по профілях захворювань, виставка «Препарати вітчизняного виробництва, що надійшли на впровадження» (аптека є базовою по впровадженню нових лікарських засобів в медичну практику). На виставках широко представлено довідково-інформаційну літературу і зразки препаратів, що є в достатніх кількостях, вивішено таблиці про ефективність поєднань і взаємодію

препаратів при сполучному призначенні, про побічну дію, несумісності тощо.

Кабінет фармацевтичної інформації розміщено в просторій світлій кімнаті, обладнаній стандартними меблями. В ньому зосереджено в повному обсязі довідково-інформаційну літературу, інформаційні матеріали про застосування лікарських засобів по профілях захворювань, ведуться каталоги і картотеки.

Завідуюча відділенням фармацевтичної інформації систематично відвідує лікувально-профілактичні заклади, де інформує лікарів про наявні в аптекі медикаменти, новоодержані і тимчасово відсутні препарати та їх замінники, доводить рознайдені торгового відділу аптечного управління на препарати дефіцитної групи для кожного закладу. Багато уваги приділяється наочній інформації: оформляються тематичні вітрини-виставки лікарських засобів з відділенням розділу про нові вітчизняні препарати першого року освоєння, стенді «До уваги лікарів» з новоодержаною і терміновою інформацією з питань лікарського забезпечення, папки наказів та розпорядень з основних питань спільноті діяльності лікаря і провізора відносно організації охорони здоров'я і лікування хворих.

Другий співробітник відділення фармацевтичної інформації займається організацією і проведенням регулярних перевірок лікувально-профілактичних закладів з питань правильності зберігання, обліку і відпуску різних груп лікарських засобів. Для проведення фармацевтичних обстежень відділень лікувальних закладів та надання їм методичної допомоги всі фармацевтичні працівники аптеки закріплені за певними відділеннями, що сприяло підвищенню ефективності роботи інформаційної служби.

На базі кабінету фармацевтичної інформації щоквартально провадяться дні відкритих дверей, дні взаємної інформації, періодично організовуються спільні конференції лікарів та аптечних працівників.

Працівники аптеки за графіком, погодженим з керівниками лікувальних закладів, провадять виступи на лікарських конференціях, нарадах та ін. За 1982 р. вони взяли участь у 58 конференціях, 21 п'ятихвилинці, організували 24 пересувні виставки, прочитали 20 лекцій для середнього медичного персоналу з питань зберігання, обліку і відпуску отруйних та наркотичних засобів, спирту і перев'язочних матеріалів, а також по додержанню строків зберігання лікарських форм та медичних засобів у відділеннях.

На протязі трьох років аптека брала участь у конкурсах на кращу організацію інформаційної роботи і виходила переможцем. Аптека є обласною школою передового досвіду з організації фармацевтичної інформації. На її заняттях виступають головні спеціалісти обласного відділу охорони здоров'я, представники обласної наукової медичної бібліотеки провадять виставки й огляди періодичної медичної літератури.

Досвід організації інформаційної роботи аптеки № 110 впроваджується у практику роботи аптек області, а також аптечних установ республіки, про що свідчить аналіз анкет, заповнених учасниками занять республіканської обласної школи передового досвіду.

На забезпечення високої культури і якості лікарського обслуговування лікувально-профілактичних закладів спрямована планомірна, систематична робота по підвищенню ідеино-політичного рівня, ділової кваліфікації співробітників аптеки, організація соціалістичного змагання, рух за комуністичне ставлення до праці.

В аптекі працюють школа комуністичної праці, постійно діючий лекторій товариства «Знання», гуртки партійного і комсомольського навчання, регулярно провадяться вечори трудової слави, посвячення у професію та ін. Це сприяє вихованню комуністичного ставлення до праці, почутия відповідальності за стан справ у колективі, прищепленню високих моральних якостей, створенню здорового психологічного клімату в колективі. Поряд з роботою гуртків, семінарів, конференцій і проведенням конкурсів добре зарекомендувало себе навчання на рабочому місці, стажування новопризначених на посаду і прийняття на роботу спеціалістів. Під керівництвом досвідчених наставників вони освоюють технологічні процеси, вивчають апаратуру і прилади, набувають необхідних трудових навичок. Новаторством, творчим ставленням до праці і громадських доручень, сумлінністю відрізняються співробітники аптеки К. К. Паськова, З. І. Краснопольська, Н. І. Андреєва, Л. П. Буракова, Т. К. Оленіна, А. Д. Крайнюкова, О. І. Радеєва та ін.

У великому і дружному колективі аптеки працює 32 ударники комуністичної праці і 37 чоловік борються за це високе звання. Аптекі присвоєно звання «Колектив високої культури виробництва». На ВДНГ СРСР її нагороджено дипломом 2-го ступеня.

Співробітники аптек і в наступному успішно впроваджуватимуть у життя накреслення ХХVI з'їзду КПРС, а також рішення Пленумів ЦК КПРС.

Надійшла в редакцію 22.11.83.

УДК 614.27

## СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРІХ

Г. Я. КРОТ

Аптеч. упр. Львів. облвиконкому

Характерною рисою роботи аптечного управління є органів охорони здоров'я Львівської області в даний час є системний підхід до вирішення проблем, зв'яза-

них з медикаментозним забезпеченням стационарних хворих. Це завдання розв'язується спільними зусиллями аптечних та медичних працівників, учених медично-

інституту. В основу роботи покладено досвід, нагромаджений міжлікарняними аптеками Львівської та Кримської областей. При цьому взято до уваги такі важливі фактори, як рівень удосконалення організаційних форм лікарського обслуговування міжлікарняними аптеками, економічна ефективність діяльності бюджетних аптек, переведення їх на госпрозрахунок і змінення матеріально-технічної бази, спеціалізація мережі відповідно до профілю прикріплених лікувально-профілактичних закладів, вдосконалення організаційної структури системи постачання, забезпечення високого рівня інформаційного взаємозв'язку аптечних та медичних працівників, організація комплексного соціалістичного змагання та ін.

В результаті планомірної роботи в десятій п'ятирічці аптечним управлінням було створено єдину систему медикаментозного забезпечення стаціонарних хворих через мережу міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптек. За короткий час на Львівщині організовано 14 міжлікарняних, 7 лікарняних госпрозрахункових і 3 дрібнооптові аптеки.

Створення єдиної системи медикаментозного забезпечення стаціонарних хворих поставило ряд проблемних питань, які нам довелося вирішити. Це — змінення матеріально-технічної бази прийняттях бюджетних аптек, впровадження в їх роботу нових сучасних форм праці та підвищення професіонального рівня фармацевтичних кадрів. Тільки за період з 1977 по 1983 р. в новозбудовані приміщення переведено 4 міжлікарняні аптеки, одне приміщення побудовано за типовим проектом в комплексі з 1000-ліжковою лікарнею швидкої допомоги. В нові приміщення, які відповідають сучасним вимогам, переведено аптеки № 269, 275, 283 м. Львова, № 120 м. Дрогобича. Шорічні витрати на змінення матеріально-технічної бази міжлікарняних аптек становили від 70 до 120 тис. крб. Практично було створено нову матеріально-технічну базу, яка дозволила вирішити питання лікарського забезпечення стаціонарних хворих на рівні сучасних вимог.

З урахуванням поступаючої рецептури проведено дообладнання аптек технологічним устаткуванням, необхідною апаратурою і засобами механізації. Встановлено, що в більшості випадків лікувально-профілактичні заклади хірургічного, терапевтичного, психоневрологічного, протитуберкульозного профілю користуються медикаментами, які виготовляють в аптекі. За своєю структурою основу екстемпоральних медикаментів усіх лікувальних закладів становлять рідкі лікарські форми, порошки та мазі. Характерно особливістю рецептури міжлікарняних аптек є високий рівень ліків для ін'єкцій. Велика трудомісткість при виготовленні ліків, аналіз економічної ефективності діяльності міжлікарняних аптек і відсутність організаційних форм лікарського обслуговування стаціонарних хворих стали підставою для проведення спеціалізації аптечної мережі. Виходячи із специфіки роботи лікувально-профілактичної мережі, було здійснено спеціалізацію аптек за профілем і рівнем їх роботи. Я зв'язку з цим міжлікарняним та лікарняним госпрозра-

хунковим аптекам було чітко визначено функції і напрями діяльності з урахуванням тенденційності вузької профілізації лікувальних закладів, яка проводиться в нашій області, а також необхідності концентрації лікарських засобів широкого арсеналу і визначеного призначення в одній аптекі. Таким чином, аптеки було чітко розмежовано за обслуговуванням дитячих, хірургічних і травматологічних, туберкульозних, кардіологічних, психоневрологічних та інших лікувальних закладів. Це підтвердило перевагу і велику можливості міжлікарняних аптек у підвищенні якості та ефективності лікарського забезпечення стаціонарних хворих. У даний час кожна така спеціалізована аптека обслуговує від 800 до 1600 стаціонарних ліжок. Рівень спеціалізації та розвитку мережі дав можливість зосередити в аптеках необхідні запаси медикаментів, значно збільшивши їх асортимент, по-державному підходити до питання використання бюджетних асигнувань.

Проведена нами робота забезпечила органам охорони здоров'я і практичним лікарям можливість на високому рівні здійснювати лікувально-профілактичні і протипідемічні заходи, що в кінцевому результаті сприяє поліпшенню здоров'я радянських людей.

Робота у взаємозв'язку з практичною охороною здоров'я дала можливість не тільки змінити матеріально-технічну базу, вести будівництво в комплексі з лікувально-профілактичними закладами, але і раціонально використовувати наявні ресурси лікарських препаратів, правильно розподіляти їх, контролювати доцільність призначення і відпуску, підвищити в однаковій мірі відповідальність як аптечних, так і медичних працівників за раціональне використання медикаментів.

В області працює постійно діюча комісія по плануванню потреби, розподіленню і раціональному використанню лікарських препаратів, до складу якої входять усі головні спеціалісти обласного відділу охорони здоров'я, аптечного управління, керівники великих обласних лікувально-профілактичних закладів та медичного інституту. Такі ж комісії згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 175 від 25 лютого 1982 р. створено в усіх районах області. В основу планування потреби покладено дані механізованого обліку руху медикаментів, а також розрахунки головних спеціалістів на специфічні та профільні препарати. Крім того, при складанні замовлень-заявок використовуються дані про динаміку руху медикаментів за останні вісім років.

Лікувально-профілактичні заклади подают замовлення-заявки на медикаменти з урахуванням потреби в них, а також виділених асигнувань на придбання. При складанні заявки комісію береться до уваги планований ріст ліжкової мережі, специфіка захворювань, перспектива відкриття нових спеціалізованих відділень, надходження лікарських засобів у поточному і прогноз їх одержання у планованому році. Як обласна, так і районні комісії працюють у тісному контакті з громадськими організаціями, партійними та радянськими органами. Це дає можливість не тільки ефективно використову-

вати наявні препарати, але і підвищити контроль за доцільним призначенням їх хворим.

Поліпшення забезпечення стаціонарних хворих медикаментозною допомогою щільно пов'язано і з другим фактором — постійним збільшенням асортименту й обсягу виробництва медикаментів. Ми є свідками бурхливого росту за останні роки ресурсів лікарських засобів. Особливо збільшилось виробництво препаратів для лікування серцево-судинних захворювань, злойкісних новоутворень, психічних та психоневрологічних захворювань. Тільки за останні роки вітчизняною промисловістю освоєно більше 200 нових препаратів, виробляються нові лікарські форми, які застосовуються в дитячій практиці, оптальмології та інших галузях медицини.

Однак хворий ще не завжди може одержати якісну допомогу, оскільки розв'язання цього питання пов'язано з рядом інших факторів, таких, як наявність коштів в лікувальному закладі на придбання медикаментів, повна інформованість лікаря про дію того або іншого препарату і своєчасність надання медикаментозної допомоги. Вирішити цю проблему без використання ЕОМ практично неможливо. На нами проводиться спільна робота по створенню автоматизованої системи управління для рівня обласного аптечного управління. Наукове керівництво цим комплексом розробок здійснюється кафедрою організації та економіки фармації Львівського медичного інституту. Зміст роботи — постановка на ЕОМ комплексу автоматизованих задач, які вирішують питання прогнозування і використання лікарських препаратів для рівня аптек і аптечного управління, автоматизованого контролю асортименту медикаментів в мережі, особливо міжлікарняних та лікарняних госпітально-розрахункових аптек, та їх розподілення, створення автоматизованих систем управ-

ління поставками і запасами лікарських препаратів, управлінням автотранспортом і фармацевтичними кадрами та ін.

Велике перспективне значення має робота по створенню автоматизованої системи «Лікарські засоби», яку очолює зав. кафедрою відсоконалення провізорів Львівського медичного інституту проф. Б. Л. Парновський і в якій ми беремо участь.

Без сумніву, головне в нашій роботі по відсоконаленню медикаментозної допомоги стаціонарним хворим є соціалістичне змагання. Партия розглядає його як могутній фактор розповсюдження передових форм та методів роботи, прогресивних починань і заходів. При організації соціалістичного змагання серед міжлікарняних аптек ми виходимо з того, щоб передовий досвід кращих колективів став надбанням усіх аптечних працівників, а добре налагоджене змагання було фактором розвитку самої людини, проявом її творчої та громадської активності.

Якраз ці якості знаходять своє відображення в соціалістичному змаганні суміжних закладів охорони здоров'я. Як за формою, так і за змістом в ньому додержується комплексний підхід, враховується нерозривна єдність і взаємодія всіх функцій.

Розв'язуючи завдання сьогоднішнього дня, ми велиki надії покладаємо на наші внутрішні резерви і на фармацевтичну науку. І надалі важливим розділом в діяльності аптечних установ залишається підвищення економічної ефективності роботи всіх установ, раціональне використання державних ресурсів, зниження невиробничих втрат. Ці напрямки в роботі аптечної служби області зумовлені поставленими перед нами вимогами, новими досягненнями народної охорони здоров'я і високим рівнем культури та освіти рабочих людей.

Надійшла в редакцію 25.11.83.

УДК 614.27

## ВИКОРИСТАННЯ ПЕРЕДОВОГО ДОСВІДУ І ЕЛЕМЕНТІВ НОВОЇ У РОБОТІ МІЖЛІКАРНЯНОЇ АПТЕКИ

В. М. ФІЛЕНКО

Аптек. Єпр. Херсон. облвиконкому

У 1974 р. на базі бюджетної аптеки м. Н. Каховка було організовано міжлікарняну аптеку № 140. Це установа другої групи, яка обслуговує 6 лікувальних закладів більш як на 1000 ліжок і 7 поліклінічних відділень майже на 1400 тис. відвідувань у рік. Штат аптеки — 22 чоловіка, з них 18 ударників комуністичної праці. Всі зусилля колективу спрямовані на те, щоб медикаментозна допомога стала більш кваліфікованою і якісною.

У 1978 р. аптеку було переведено в нове приміщення, загальна площа якого 840 м<sup>2</sup>, виробничі площа — 518 м<sup>2</sup>, укомплектовано сучасним обладнанням, меблями, механізовано труdomісткі процеси, належним чином обладнано робочі місця і побутові приміщення, створено всі необхідні умови для праці та побуту аптечних працівників.

Основна наша мета — своєчасне і якісне забезпечення лікарською допомогою хворих. Цим ми досягнемо зміцнення здоров'я населення, зниження захворюваності, скорочення втрат робочого часу від непрацездатності.

З метою підвищення продуктивності праці в аптекі організовано потоковість виробничого процесу, всі виробничі приймачі обладнано необхідними засобами малої механізації, чимало з яких розроблено і виготовлено працівниками аптеки. В мийці — різних розмірів електричні йоржі, пристосування для сушіння посуду, електронагрівачі для води; в стерильному блоці — закатувальні верстати для різних видів аптечного посуду, електровідсмоктувачі, розчиномішалки; в матеріальніх кімнатах — марлемоталки, балоноперекидачі; в автоклавній — сигналізатор,

що визначає кінець стерилізації, і т. д., застосування яких в кілька разів прискорило проведення виробничих операцій і зменшило обсяг ручної праці. Крім цього, в аптекі широко використовуються засоби механізації вітчизняного і закордонного виробництва, зокрема, дозатори для порошків та рідин, інфундирні апарати з електропідігрівом, пристосування для подрібнення жирових основ, для виготовлення розчинів та мазей та ін.

Постійне вивчення рецептури, виявлення прописів, що часто повторюються, дає можливість робити достатню кількість внутрішньоаптечної фасовки. В середньому за рік виробляється 1590 серій внутрішньоаптечних заготовок по 70 навах, що дає можливість майже вдвое прискорити відпуск ліків стаціонарним хворим. За перше півріччя 1983 р. навантаження на одного працівника в аптекі № 140 було 111,3% (план на одного працівника 4618 крб, фактично виконано продукції на 5142 крб), а порівняно з 1982 р. продуктивність праці зросла на 2,6%.

Раціонально обладнані і всі робочі місця в аптекі. Так, на робочому місці провізора-технолога виробничого відділу є довідкова література, необхідні штампи, різні етикетки, список номерів телефонів відділень лікарень. На робочому місці провізора-технолога асистентської кімнати є набір піпеток, реактивів, довідкова література, друкарські етикетки на прописи, що часто повторюються. В асистентській кімнаті встановлено кондиціонер. На робочому місці асистента є таблиці додавання стабілізаторів, ізотонічності очних крапель, коефіцієнтів водопоглинання лікарської рослинної сировини, книга авторських прописів з технологією їх виготовлення, таблиці стерилізації розчинів для ін'єкцій тощо. Між усіма приміщеннями аптеки є селекторний з'язок.

Правильне розміщення допоміжних матеріалів, довідкової літератури, таблиць несумісних прописів, впровадження засобів малої механізації та елементів НОП дозволило підвищити якість праці, прискорити обслуговування, підвищило виробничу естетику, дало можливість всім лікам приготувати в день падходження замовлення, а патентовані і готові відпускати відразу.

Суворим і вимогливим контролером якості виготовлюваних ліків є аналітична служба аптеки. Щоб гарантувати якість ліків, провізор-аналітик повинен мати глибокі знання, багатий практичний досвід, раціонально використовувати кожну робочу хвилину. Провізор-аналітик аптеки відповідає цим вимогам. Його робоче місце вважається зразковим. Тут все продумано до найдрібніших деталей і підпорядковано тому, щоб проводити аналізи в найстисливіші строки з мінімальною втратою досліджуваних ліків та реактивів. Робоче місце провізор-аналітика оснащено спеціальним комплектом обладнання, рефрактометрами, титрувальними установками з мікробюретками для проведення аналізів, необхідною довідковою літературою, що дає можливість прискорити проведення аналізів.

Крім аналітика, перевіркою якості виготовлених ліків займаються два провізори-технологи. Вони здійснюють якісний та фізичний контроль. За рік в аптекі проводиться понад 8500 якісних аналізів, 2000

аналізів дистильованої води, 4400 кількісних аналізів.

Робота аналітичної служби дає добре результати: на протязі кількох років в аптекі немає випадків виготовлення ліків з відхиленням від норми.

Виготовлені екстемпорально і готові ліки передають в експедицію. Замовлення лікувально-профілактичних закладів складаються в прості і зручні в експлуатації контейнери розміром 35×35×50 см, які доставляють з міжлікарняної аптеки у відділення лікувальних закладів.

Для поліпшення якості і швидкості обслуговування лікувально-профілактичних закладів медикаментами і предметами додатку за хворими в аптекі на належному рівні налагоджено інформаційну роботу. Відповідає за неї один із заступників завідувача. В аптекі встановлено виставку нових препаратів, зроблено підшивку інформаційної та довідкової літератури про ліки, організуються консультації, семінари для лікарів стаціонару. Про наявний асортимент медикаментів лікарі дізнаються з інформаційних матеріалів, які систематично надходять в кожне відділення.

Багато уваги ми приділяємо налагодженню спільної роботи фармацевтичних працівників та лікарів по впровадженню нових вітчизняних лікарських засобів. Щоквартально всі відділення лікувально-профілактичних закладів обстежуються за розробленою в аптекі схемою. Організовуються виставки нових препаратів, препаратів вітчизняного виробництва для впровадження їх в медичну практику. Є каталог інформаційної та довідкової літератури, зроблено альбом анотацій на медикаменти, яких немає в довідковій літературі. Два рази на місяць провадяться заняття по вивченню фармакологічних властивостей препаратів.

В результаті повсякденної роботи з інформацією про лікарські засоби препарати вітчизняного виробництва користуються великим попитом, зменшилась кількість неправильно вписаных рецептів, своєчасно реалізуються ліки з обмеженим строком придатності, облік яких ведеться за встановленою формою. За останні роки в аптекі не було випадків списання медикаментів через те, що закінчився строк їх придатності.

Лікарями лікувально-профілактичних закладів міста впроваджено у практику з позитивними відгуками всі препарати, що надійшли в аптеку для широкого впровадження.

Поліпшення якості медикаментозного забезпечення хворих значною мірою залежить від організаторської роботи з кадрами, створення нових форм та методів лікарського обслуговування. З цією метою в аптекі проводиться велика ідейно-виховна робота, робота по підвищенню професіональних знань. Ділову кваліфікацію спеціалісти підвищують на заняттях фармацевтичного гуртка, а також Наукового товариства фармацевтів при центральній районній аптекі № 60, які провадяться раз на місяць.

Значну увагу в аптекі приділяють вихованню молодих спеціалістів. Ветерані праці допомагають молоді в освоєнні професії.

Аптека неодноразово виходила переможцем соціалістичного змагання по обласній огляду роботи закладів охорони здоров'я за 1981—1982 роки, I квартал 1983 р. У 1981 р. колективу присвоєно високе звання колективу комуністичної праці. З 1980 р. аптека є обласною школою передового досвіду з організації забезпечення медикаментозною допомогою стаціонарних хворих. Як обласна школа передового досвіду аптека № 140 є базою для проведення практичних занять студентів фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту та Херсонського медичного училища.

За досягнуті успіхи в соціалістичному змаганні за I та II квартали 1983 р. колектив аптеки занесений на обласну Дошку пошани.

Колектив аптеки № 140 і далі вдосконалюватиме форми та методи роботи для успішного перетворення в життя рішень XXVI з'їзду КПРС, травневого, листопадового (1982 р.) та червневого (1983 р.) Пленумів ЦК КПРС по дальшому поліпшенню охорони народного здоров'я та підвищенню якості медикаментозного забезпечення стаціонарних хворих.

Надійшла в редакцію 25.11.83.

УДК 614.27

## З ДОСВІДУ МЕХАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЧИХ ПРОЦЕСІВ У МІЖЛІКАРНЯНИХ АПТЕКАХ

О. М. КОТЕНКО, Л. А. ЗАРЕЦЬКА

Лаб. НОП і упр. Голов. аптеч. упр. М-ва охорони здоров'я УРСР

Виробнича діяльність міжлікарняних аптек характеризується масовим виготовленням ліків, тому успішне вирішення завдання своєчасного та високоякісного забезпечення ліками лікувально-профілактичних закладів значною мірою залежить від ступеня механізації основних і допоміжних виробничих процесів.

В міжлікарняних аптеках широко використовуються апарати, пристлади, пристосування аптечної техніки, серйозно освоєні промисловістю. На жаль, промисловість не може повністю задоволити потребу міжлікарняних аптек в засобах малої механізації, а для ряду технологічних процесів апаратура відсутня взагалі, хоч потреба в ній велика.

Значний внесок у створення нових засобів малої механізації та модернізації існуючих зразків вносять раціоналізатори аптечної справи республіки.

Однією з відповідальних операцій в міжлікарняних аптеках є одержання дистильованої води шляхом теплової перегонки водопровідної води за допомогою спеціальних апаратів різної конструкції.

Водопровідна вода звичайно містить різний механічні домішки, розчинні солі, мікрофлору, органічні газоподібні речовини та інше, що негативно відбувається на її якості, значно зменшує строк експлуатації дистильаторів. Очистка води перед відгонкою за методиками, наведеними в підручниках з технології лікарських форм, вимагає застосування хімічних агентів і займає багато часу.

В міжлікарняній аптекі № 182 м. Хмельницького впроваджена установка для одержання води для ін'єкцій, яка дає можливість значно поліпшити умови експлуатації і продовжити строк використання перегінного куба при гарантії високої якості дистильованої води.

Працює установка за схемою: водопровідна вода подається через фільтрколонку, заповнену сульфовугіллям, де проходить її очистка та знесолювання. Знесолена вода через бачок для регулювання рівня води надходить в камеру випарю-

вання дистильатора Д-25. Постійний рівень води в камері випарювання підтримується поплавком, яким оснащений бачок.

При інтенсивній експлуатації дистильаторів електронагрівачі швидко виходять з ладу в результаті утворення накипу, видалення якого є трудомістким процесом.

Значний інтерес викликає використання в міжлікарняній аптекі № 9 м. Черкаси способу магнітної обробки води. Водопровідна вода перед надходженням у дистильатор проходить через постійне магнітне поле, що створюється спіральним пристроєм, до складу якого входить 16 магнітів. Пристрій вмонтовано в живильну трубу дистильатора. В результаті магнітної обробки накип, який утворюється в процесі випаровування водопровідної води, не осідає лусочками на електронагрівачах, а випадає у вигляді порошинок і при зливі води легко виділяється, що дає можливість в три рази рідше піддавати дистильатор очищенню.

Одним з важливих моментів у роботі електричних дистильаторів є контроль рівня води в апараті. Під час експлуатації перегінного куба Д-25 виявлено, що при зниженні рівня води не завжди спрацьовує заводська автоматика системи захисту, що може вивести апарат з ладу. В міжлікарняних аптеках Кримської області як датчик рівня води застосовується електроконтактний манометр від автоклаву, який встановлено на водопровідну трубу, що живить перегінний куб. Манометр з'єднується з електрощитом керування дистильатором.

На електроконтактному манометрі застосовується мінімальний тиск води, при якому дистильатор ще може функціонувати нормально. При зниженні тиску води нижче заданого або припиненні її надходження манометр відключає куб.

Відсутність у приймачах для збирання дистильованої води пристрой, сигналізуючих про їх наповнення, потребує від обслуговуючого персоналу постійного контролю за процесом перегонки. У багатьох міжлікарняних аптеках впроваджено про-

сті за конструкцією звукові сигналізатори. Пристрій встановлюється на кришці балона. При наповненні збірника водою поплавок замикає контактні пластинки, включається електродзвінок, що є сигналом для санітарки.

Беручи до уваги, що для стаціонарних хворих щодня доводиться виготовляти значну кількість розчинів для ін'єкцій, в міжлікарняй аптекі № 182 м. Хмельницького для їх перегляду на відсутність механічних забруднень змонтовано стаціонарну установку. Установка являє собою стіл ( $2 \times 0,6$  м), на якому встановлено екран ( $2,0 \times 0,2 \times 0,5$  м) з переміжними по всій довжині чорно-білими смугами завширшки 5 см і верхнім люмінесцентним освітленням.

Така конструкція солюціоскопа створює комфорт на робочому місці провізор-технолога, дає можливість при проведенні контролю уникнути переміщення фланків з ін'єкційними розчинами. При необхідності перегляд можуть провадити кілька спеціалістів. Перемежування чорно-білих смуг усуває різні контрасти освітлення. Останнє сприятливо діє на працездатність контролера, оскільки його очі при цьому менше втомлюються.

Однією з важливих вимог до якості лікарських розчинів для ін'єкцій є їх стерильність. В міжлікарнях аптеках термічна обробка розчинів для ін'єкцій проводиться в стерилізаторах різної конструкції. Загальним недоліком більшості з них є відсутність автоматичного відключення від електросистеми після закінчення заданої експозиції.

В деяких міжлікарнях аптеках в електричний ланцюг живлення стерилізаційного апарату вмонтовано реле часу «Цагмер», який являє собою годинниковий механізм із штифтовим спуском і випускається вітчизняною промисловістю для комутації приладів. На осі годинникового механізму укріплено ручку покажчика, який слугує для установки бажаного часу спрацювання реле. При встановленні реле на час спрацювання покажчик повертається за годинниковою стрілкою. Крім того, ручкою можна користуватись як вимикачем, обертаючи її проти годинникової стрілки в нульове положення.

При закінченні встановленого режиму стерилізації стерилізатор автоматично включається, що значно поліпшує умови його експлуатації, дає відчутну економію електроенергії, одночасно дає можливість обслуговуючому персоналу розслабити увагу.

В міжлікарнях аптеках широко практикується виготовлення ін'єкційних розчинів у флаконах з-під кровозамінників. При цьому їх закупорюють гумовими пробками і закатують металевими ковпачками. Для попередження помилок при наклеюванні етикеток на ковпачках чорним графітним олівцем робиться надпис про склад інгредієнтів, що входять в лікарську форму. Цей спосіб маркірування трудомісткий і не завжди надійний, оскільки під час стерилізації розчинів в автоклаві можливий змив надпису.

Зручний в експлуатації апарат для маркірування металевих ковпачків впроваджено в лікарняній госпрозрахунковій аптекі № 162 м. Івано-Франківська. При-

стрій зроблено шляхом модернізації штемпельного апарату. Складається він з корпуса, у верхній частині якого встановлено змінний пуансон, а в нижній — матриця, на яку надягається металевий ковпачок. Набір пуансонів з позначенням назв розчинів лікарських препаратів та їх концентрацій відліто в заводських умовах. Літери виступають над поверхнею на 0,5 мм. Надписи на пуансонах виконано у вигляді їх дзеркального відображення.

Для нанесення необхідного позначення на держак встановлюють вибраний пуансон, надягають на матрицю ковпачок і включають апарат. Пуансон ударяє по ковпачку, залишаючи необхідний надпис.

Впровадження апарату дає можливість підвищити продуктивність праці та поліпшити естетичний вигляд виготовлених ліків для ін'єкцій.

Для виготовлення рідких лікарських форм у міжлікарнях аптеках використовуються скляні балони об'ємом від 2 до 20 літрів. Їх калібрування проводиться в умовах аптеки. Звичайно поділки наносяться на стінки балонів масляною фарбою або вузькими стрічками лейкопластиря або білого паперу. Однак нанесені таким способом поділки швидко забруднюються, а також руйнуються під час миття і стерилізації, що вимагає їх частої заміни.

Уникнути згаданих недоліків дозволяє спосіб нанесення контрольних міток портативно бор- або шлейфмашиною. Способ впроваджено в міжлікарняй аптекі № 190 м. Прилуки, Чернігівської області. Для цього добре поміті і старанно висунені балони встановлюють на горизонтальні поверхні. Потім на зовнішню стінку наклеюють паперову смужку завширшки 2 см. Балон за допомогою перевіреного мірної колби бажаного об'єму наповнюють порціями дистильованої води (температура води повинна бути  $20^{\circ}\text{C}$ ) і на паперовій стрічці роблять відмітки. Відрахунок проводять за циклім меніском. Після попередньої розмітки балон звільняється з-під води, коруцівом або алмазним диском гравірують мітки і цифри відповідних об'ємів. Після закінчення гравірування контрольну паперову стрічку видаляють. Таким самим методом на скляній аптечній посуд можна наносити надписи текстового характеру.

Відповідно до існуючих вимог посуд, що використовувався в інфекційних відділеннях лікарень, при надходженні в аптеку дезінфекують. Знезараженюю також підлягає і посуд, прийнятий від населення. Як дезінфекуючі засоби використовують розчини хлораміну, хлорного вапна, перекису водню.

Тенденція створення великих міжлікарнях аптек привела до значного збільшення цього виду робіт. Однак обладнання, яке застосовується в аптеках, залишається пристосованим, оскільки промисловість не випускає спеціальних емкостей для дезінфекції великої кількості аптечного посуду. При вивантаженні і завантаженні великої кількості посуду, особливо в умовах міжлікарнях аптек, різко пошкоджуються умови виробничо-господарської діяльності обслуговуючого персоналу в результаті випарювання хімічних агентів з дезінфекуючих розчинів. Мож-

ливість попадання крапель рідини на шкіру рук підвищує небезпеку захворювання. Це визначило розробку раціоналізаторських пропозицій, спрямованих на розв'язання даного питання.

Компактна установка для дезінфекції посуду, яка працює за замкненим циклом використання розчинів, впроваджена в міжлікарняній аптекі № 318 м. Нікополя, Дніпропетровської області. Використання установки дало можливість значно поліпшити санітарно-гігієнічні умови праці санітарок. Крім того, можливість багаторазового використання дезінфекуючих розчинів дає певний економічний ефект.

Ванна для обробки посуду і цільнометалевий бак для зберігання дезінфекуючих розчинів закріплені на стелажі з кутикового заліза і з'єднані між собою трубами.

проводами. Один з них призначений для подачі дезінфекуючого розчину у ванну, другий — для зливу його у бак після використання. Трубопроводи перекриваються відповідними вентилями. Як матеріал використано нержавіючу сталь (можна також використовувати пластмасу). Дезінфекуючий розчин накачують у ванну з бачка за допомогою електронасоса КАМА-3. Об'єм ванни дозволяє одночасно проводити обробку близько 750 фланків по 250 мл.

Застосування описаних та інших пристрій та засобів малої механізації дало можливість створити в міжлікарняних аптеках умови для досягнення високої продуктивності і культури праці.

Надійшла в редакцію 19.12.83.

УДК 614.27

## СТАН І ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКІВ В АПТЕКАХ

М. І. КУЛЕШОВА  
ВНДІ фармації

Основними напрямами економічного і соціального розвитку СРСР на 1981—1985 рр. і на період до 1990 р. передбачається здійснити систему заходів щодо поліпшення лікарського обслуговування населення. У зв'язку з цим актуальним завданням лишається підвищення контролю якості ліків, що виготовляються в аптеках.

У цілому по Союзу контроль за якістю ліків здійснюють близько 300 контрольно-аналітичних лабораторій, більш як 9,5 тис. контрольно-аналітичних кабінетів і 11,8 тис. контрольно-аналітичних столів. У 1982 р. контрольно-аналітичними лабораторіями вилучено на аналіз з аптек лікувальних закладів і перевірено понад 307 тис. ліків, з них 122, або близько 0,04%, виготовлено з відхиленням від норми.

У нашій країні функціонує понад 4 тис. аптек лікувально-профілактичних закладів. У своїй діяльності провізори-аналітики цих аптек керуються тими ж посадовими інструкціями і положеннями про права й обов'язки, що затверджене Міністерством охорони здоров'я СРСР для цієї категорії працівників госпрозрахункових аптек.

Згідно з діючим наказом по Міністерству охорони здоров'я СРСР № 768 від 29.10.68 на провізор-аналітика аптеки покладається ряд відповідальних і трудомістких обов'язків.

У 1982 р. контрольно-аналітичними кабінетами і столами аптек лікувальних закладів проаналізовано близько 11 млн. ліків, з них з відхиленням від норми виготовлено 1014 (близько 0,01%).

Питома вага готових лікарських засобів промислового виробництва в рецептурі лікарняних аптек у середньому становить трохи більше 30%, а в аптеках хірургічних клінік — близько 20%. Рецептура ліків індивідуального виготовлення в цих аптеках складна і трудомістка у виготовленні.

Особливе місце в роботі аптек лікарень і клінік займає приготування лі-

карських форм для ін'екцій. В екстремальної рецептурі аптек лікувальних закладів загального типу ці ліки становлять 52,5%, аптек хірургічних клінік — близько 70%. Більше 20% від загальної кількості ліків в екстремальній рецептурі таких аптек становлять очні краплі.

Вивчення помилок, представлених республіками в Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я УРСР у різних звітах про роботу контрольно-аналітичних лабораторій за останні п'ять років, показав, що однією з причин незадовільного приготування розчинів для ін'екцій і очних крапель є відсутність в них стабілізаторів або ізотонуючих речовин. У зв'язку з цим необхідно ще раз звернути увагу на важливість хімічного аналізу стабілізуючих та ізотонуючих речовин у розчинах для ін'екцій та в очних краплях. Висока увага, як відомо, має приділятися аналізу ліків, що містять отруйні та сильноїдіочі речовини, а також тих, що застосовуються в дитячій і очній практиці.

Аналіз анкетних даних (56 анкет) аптек лікувально-профілактичних закладів різного типу та категорій показав, що від загальної кількості ліків індивідуального виготовлення, перевірених повним хімічним аналізом, понад 10% становлять ліки, що застосовуються в дитячій практиці, 11,3% — ліки, що містять препарати списку А, понад 8% — ліки, застосовувані в очній практиці, 54—56% — розчини для ін'екцій в аптеках лікарень загального профілю та міжлікарняних і 67,5% — в аптеках спеціалізованих лікарень.

Особливі вимоги ставляться до приготування і контролю якості лікарських форм для ін'екцій, і рік у рік ці вимоги зростають. Виданими наказами та інструкціями передбачено перевірку на лужність скла для ін'екційних розчинів, ступеня чистоти посуду і повноти змивання миючих засобів, перевірку розчинів для ін'екцій на механічні забруднення.

Введено вимогу обов'язкового контролю розчинів для ін'єкцій після стерилізації за фізико-хімічними показниками.

Зростають вимоги і до контролю ліків для дітей, очних крапель та ін. 19 жовтня 1982 р. затверджене наказ Міністерства охорони здоров'я СРСР № 1026, згідно з яким особливу увагу слід звертати на ліки, призначенні для новонароджених. Наказ зобов'язує керівників родильних будинків, лікувально-профілактичних закладів і аптечних установ забезпечити додержання встановленого порядку контролю за якістю ліків для новонароджених і умов їх доставки, зберігання та використання, що виключають забруднення та інфікування.

Відповідно до наведених вище вимог зростає обсяг роботи і відповідальність працівників аптек, діяльність яких пов'язана з контролем за якістю ліків.

При розробці штатних нормативів провізорів-аналітиків лікарняних аптек слід брати до уваги всі виконувані ними функції. Зокрема, крім обов'язкового повного хімічного аналізу ряду лікарських форм (розчини для ін'єкцій, очні краплі, лікарські форми для дітей, концентрати і внутрішньошприцеві заготовки, лікарські форми, що містять препарати групи А), аналізу дистильованої води (з кожного балона), необхідно також враховувати витрати часу провізорів-аналітиків на перевірку посуду для ін'єкційних лікарських форм за методом Болотова, на повторну перевірку за допомогою якісного хімічного та фізичного контролю заготовки і фасовки перед відпуском у відділення лікарні та інші численні обов'язкові і долаткові півантаження.

При перевірці роботи провізорів-технологів (контролерів) в аптеках, в тому числі в лікарняних, було відмічено випадки порушення вимог наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 768 про обов'язковий опитувальний (після виготовлення асистентом не більше п'яти ліків) і хімічний контроль, про що свідчать помилки, які ще мають місце в аптеках. Недостатньо уваги приділяється органолептичному контролю ліків (зовнішній вигляд, колір, запах, смак).

Якісний хімічний контроль речовин, особливо в багатокомпонентних лікарських формах, лишається найбільш важливим, ефективним і надійним. На жаль, до якісного аналізу ліків при внутрішньо-аптечному контролі практичні працівники ставляться не завжди серйозно, і це іподії призводить до грубих помилок.

Недостатньо старанно контролюється, зокрема, присутність тих або інших аніонів та катіонів у лікарських формах. Працівники служби контролю часто обмежуються ідентифікацією лише катіона або аніона, у зв'язку з чим в випадки заміни патріо хлориду калію хлоридом, патріо броміду патріо бензоатом, соляної кислоти кальцію хлоридом і навпаки і т. д.

Останнім часом розроблено нові кольорові реакції на ряд препаратів, запропоновано нові цікаві реактиви і зручні принципи якісного визначення речовин, впроваджуються флуоресцентні реакції. Можливості проведення якісного хімічного аналізу у провізорів-аналітиків аптек та контролально-аналітичних лабораторій значно

збільшилися. Слід з більшою відповідальністю підходити до цього виду контролю як при його практичному застосуванні в аптеках, так і при розробці методик якісного аналізу ліків, що провадиться в контролально-аналітичних лабораторіях.

В останні роки деякі контролально-аналітичні лабораторії рекомендують при внутрішньошприцевому якісному аналізі ліків застосовувати реактивні папірці, плівки і палички. Методики ідентифікації лікарських речовин з їх застосуванням зручні завдяки швидкості і простоті виконання. Однак перш ніж пропонувати нову методику, необхідно старанно вивчити спосіб приготування реактивних папірців, установити строки їх придатності, чутливість і специфічність пропонованих реакцій.

Заслуговує на увагу застосування рефрактометрії в аналізі ліків. Метод швидкий, простий, достатньо точний і зручний для аналізу концентратів, напівфабрикатів та інших розчинів з високою концентрацією. Однак не слід забувати, що і при рефрактометричному визначенні концентрації розчину обов'язково має бути проведений його якісний аналіз, оскільки цей метод недостатньо специфічний, внаслідок чого заміна одного компоненту іншим може дати одну і ту ж величину показника заломлення і привести до істотних помилок. Зовсім неприпустимий аналіз лікарських сумішей за сумарним показником заломлення.

Рациональним методом, спрямованим на поліпшення якості, є систематичний, правильно організований облік усіх випадків помилок, допущених при виготовленні ліків і виявленнях у процесі внутрішньо-аптечного контролю. Такий облік дає можливість:

— систематично вивчати характер помилок, виявляти їх причини й усувати умови, що спричиняють їх виникнення;

— фіксувати увагу асистентів та контролерів на допущених помилках і таким чином попереджати аналогічні випадки у наступному;

— стежити за роботою кожного асистента.

Необхідно, щоб всі випадки неправильного виготовлення ліків фіксувалися і піддавалися всебічному обговоренню. Однак в ряді аптек «Журнал неправильного виготовлення ліків» або просто відсутній, або в ньому нема відповідних записів.

Дієвих заходів слід вжити до своєчасної організації контролально-аналітичних кабінетів та столів в аптеках, їх оснащення необхідно апаратурою і реактивами. Слід добитися того, щоб кожний завідувач аптекою вважав контроль за якістю ліків, що приготовляються в аптеках, повсякденним і першочерговим завданням, вимагав від себе й осіб, уповноважених на його проведення, сувороого додержання вимог інструкції по контролю якості ліків, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 768 від 29 жовтня 1968 р., не використовувати провізорів-аналітиків на інших ділянках роботи.

Завідуючі контролально-аналітичними лабораторіями й аптеками мають звертати особливу увагу на роботу молодих спеціалістів в аптеках, контролювати їх на всіх ділянках, зв'язаних з приготуван-

ням та аналізом ліків, постійно стежити за тим, щоб всі молоді спеціалісти, направлени в аптеки на аналітичну роботу, проходили стажування в лабораторіях та на курсах удосконалення аналітиків.

Слід прагнути до того, щоб всі внутрішньоаптечні заготовки, лікарські форми для ін'єкцій, ліки, які містять отруйні та сильно діючі речовини, а також призначенні для дітей і застосувані в очній практиці відпускалися з аптек після якісної та кількісної перевірки провізором-аналітиком. Для цього останні повинен мати необхідні експресні методики, на виконання яких слід спрямовувати наукову роботу, що провадиться контролю-аналітичними лабораторіями, як це робиться, наприклад, в Українській РСР.

Контрольно-аналітичні лабораторії повинні постійно вивчати рецентуру аптек і відповідно до цього розробляти на допомогу провізорам-аналітикам аптек доступні методики аналізу складних лікарських сумішей. Уся діяльність провізора-аналі-

тика аптеки повинна мати велику і все-бічну підтримку і допомогу з боку контролю-аналітичної лабораторії, завідуваного і всього колективу аптеки.

Внутрішньоаптечний контроль ґрунтуються на використанні різних методів фармацевтичного аналізу, досягнення якого звязані з успіхами різних галузей хімії, головним чином аналітичної. Тенденціям розвитку аналітичної хімії є підвищення вимог до точності і швидкості проведення аналізу, прагнення визначати дуже малі кількості речовин і т. д. Істотне значення має економічність методик аналізу.

Усі ці вимоги викликають необхідність впровадження у практику фармацевтичного аналізу нових титрантів та реактивів, а також найбільш доступних для внутрішньоаптечному контролю якості ліків фізико-хімічних методів (рефрактометрія, колориметрія, фотоколориметрія, потенціометрія; флуоресцентні та мікрокристалічні реакції).

Надійшла в редакцію 24.11.83

## У Науковому товаристві фармацевтів. З'їзди. Симпозіуми. Конференції.

### ЗА ДАЛЬШЕ ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ

Кримська обласна науково-практична конференція, 30.11.83

В сучасних умовах, коли обсяг медикаментозної терапії серед інших видів медичної допомоги досяг 90%, своєчасна і випереджаюча інформація лікарів про лікарські засоби набирає все більшої актуальності.

За цих умов винятково важливим є завдання максимально ефективного використання трудового потенціалу працівника кожного кабінету фармацевтичної інформації. Практика показала доцільність створення служби інформації та її структурних підрозділів, які сприяють розвитку й активізації творчого пошуку нових факторів, що забезпечують єдність та координацію спільнотої роботи медичних та фармацевтичних працівників з питань лікознавства.

Актуальним проблемам удосконалення фармацевтичної інформації було присвячено обласну науково-практичну конференцію, проведenu в листопаді 1983 р. аптечним управлінням Кримського облвиконкому.

У роботі конференції взяли участь відповідальні працівники Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР, апарату Кримського аптечноуправління, провізори-технологи, що займаються ін-

формаційною роботою, завідуючі філіалами аптек та інші практичні працівники.

У доповіді начальника відділу удосконалення фармацевтичної інформації Лабораторії НОП і управління Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР Л. Г. Москаленко значну увагу було приділено необхідності широкого впровадження у роботу всіх кабінетів фармацевтичної інформації автоматизованих систем управління інформаційною роботою, в тому числі довідкової служби, і переорієнтації роботи автоматизованих багатоканальних довідкових бюро для населення у координаційні центри по формуванню асортименту лікарських засобів, що використовуються в лікувальній практиці.

Доповідь було проілюстровано статистичними даними, що свідчать про ефективність роботи багатоканальної автоматизованої диспетчерської служби інформації, організованої в десяти великих містах УРСР. Автоматизована інформаційна служба в республіці дедалі удосконалюється, виникають нові форми та резерви і раціональність її не викликає сумніву.

Досвідом роботи з організації інформаційної служби поділилася завідуюча відділом інформації Кримського аптечноуправління М. І. Кобець.

На конференції виступили працівники апарату Кримського аптечноуправління, завідуюча відділом інформації обласної науково-медичної бібліотеки, завідуючі кабінетами фармацевтичної інформації, аптечні працівники.

Л. Г. МОСКАЛЕНКО, Лаб. НОП і упр. Голов. аптеч. упр. М-ва охорони здоров'я УРСР.

Надійшла в редакцію 16.12.83

## *Про хід і результати соціалістичного змагання в аптечних установах Української РСР*

УДК 614.27

### **25-РІЧЧЯ РУХУ ЗА КОМУНІСТИЧНЕ СТАВЛЕННЯ ДО ПРАЦІ**

Соціалістичне змагання було і залишається випробуванням методом розвитку виробничих сил і удосконалення виробничих відносин, підвищення політичної і трудової активності радянських людей, виховання комуністичного ставлення до праці.

В. І. Ленін вважав, що змагання має величезне значення в розв'язанні корінних питань розвитку країни. В його творах дається глибокий аналіз природи і суті соціалістичного змагання, відмінність останнього від капіталістичної конкуренції, вперше сформульовані основні принципи організації змагання — гласність, порівнянність результатів, можливість практичного повторення досвіду. Грунтуючись на ленінському вченні про змагання, Комуністична партія на всіх етапах будівництва радянського суспільства всемірно підтримувала і вміло використовувала цей патріотичний рух, постійно турбувалася про його розвиток.

Соціалістичне змагання стало могутнім важелем економічного і соціального прогресу, школою політичного, трудового і морального виховання трудящих.

У наш час, коли основний наголос робиться на питання підвищення ефективності виробництва і якості роботи, фактори посилення діяння плану, економічних важелів, усієї системи управління на прискорення науково-технічного прогресу, поліпшення якості продукції, досягнення високих кінцевих народногосподарських результатів стали основним змістом змагання. Якісно нового характер набули і його форми. Масового поширення дісталася практика зустрічного планування, співдружність колективів суміжників, рух за економію і бережливість, боротьба за поліпшення якості продукції та інші починання.

Фармацевтичні працівники УРСР, як і весь радянський народ, натхнено працюють над виконанням історичних рішень ХХVI з'їзду КПРС, який поставив перед охороною здоров'я, в тому числі і аптечною службою, конкретні завдання по дальному поліпшенню лікарської допомоги населенню. Розв'язанню поставлених завдань сприяє соціалістичне змагання — найважливіший фактор підвищення культури лікарського обслуговування населення, поширення і впровадження передовоого досвіду роботи, мобілізації колективів на успішне виконання встановлених завдань.

На червневому (1983 р.) Пленумі ЦК КПРС було підкреслено необхідність дальнішого удосконалення організації змагання, підвищення його дієвості і ролі в ефективному використанні виробничого потенціалу, розвитку трудової та соціальної активності радянських людей.

Нагромаджений досвід свідчить, що в колективах аптечних працівників, де ор-

ганізація соціалістичного змагання непроривно зв'язана з виробничими інтересами колективів, спрямована на розвиток і зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі, поліпшення організації лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів, підвищення продуктивності праці, його учасники досягають помітних успіхів.

На честь 25-річчя руху за комуністичне ставлення до праці значних успіхів у підвищенні якості лікарського забезпечення населення, виконанні встановлених планів фінансово-господарської діяльності та соціалістичних зобов'язань добилися колективи аптечних працівників Дніпропетровського, Івано-Франківського, Ворошиловградського, Вінницького, Волинського, Кримського, Полтавського, Харківського та Запорізького аптекоуправлінь. До строково до ювілейної дати — 25-річчя руху за комуністичне ставлення до праці виконали річні завдання і підвищенні соціалістичні зобов'язання по відкриттю нових аптек аптекоуправління Вінницького, Ворошиловградського, Київського, Харківського, Полтавського облвиконкомів, по переведенню аптек у відповідні приміщення — аптекоуправління Ворошиловградського, Донецького, Київського, Кіровоградського, Полтавського, Сумського, Харківського та Хмельницького облвиконкомів.

План відпуску медикаментів і товарів медичного призначення населенню та лікувально-профілактичним закладам за 1983 р. антечними управліннями республіки виконано на 105,8%, в тому числі населенню на 103,2%, одержано близько 4 млн. карбованців надпланових прибутків.

У 1983 р. ряд аптечних управлінь брали активну участь у Всесоюзному і Республіканському соціалістичному змаганні.

За дослідження виконання плану дев'яти місяців 1983 р., успішне виконання прийнятих соціалістичних зобов'язань, підвищення культури і якості роботи аптечних установ аптекоуправління Дніпропетровського облвиконкому нагороджено переходним Червоним прапором Міністерства охорони здоров'я СРСР і ЦК профспілки медичних працівників, аптече управління Івано-Франківського облвиконкому — переходним Червоним прапором Міністерства охорони здоров'я УРСР і Українського республіканського комітету профспілки медичних працівників.

За підсумками роботи за перший, другий і третій квартали у Всесоюзному соціалістичному змаганні займали призові місця аптекоуправління Волинського, Київського, Кримського, Івано-Франківського, Ворошиловградського облвиконкомів, у Республіканському соціалістичному змаганні — аптекоуправління Львівського, Полтавського облвиконкомів, відмінилась хороша робота аптекоуправління Вінниць-

кого, Житомирського, Харківського, Запорізького, Хмельницького та Чернігівського облвиконкомів.

Високий рівень організації соціалістичного змагання в колективах аптечних установ зазначених областей, постійна робота над зміцненням матеріально-технічної бази аптечної мережі сприяли підвищенню культури і якості лікарського обслуговування населення, значному зниженню надходження листів трудящих з питань організації роботи аптек і лікарського забезпечення. За 1983 р. у порівнянні з 1982 р. кількість листів від трудящих республіки з цих питань знизилась на 17%.

Натхнені рішеннями партії та уряду в галузі охорони здоров'я, аптечні працівники Української РСР, як і раніше, докладатимуть усіх зусиль до успішного виконання поставлених перед ними завдань по дальшому удосконаленню лікарського за-безпечення населення.

Я. В. АНДРІЯШКО,  
Голов. аптеч. упр. М-ва охорони  
здоров'я УРСР

Надійшла в редакцію 16.12.83.

## УДАРНИК КОМУНІСТИЧНОЇ ПРАЦІ, ПЕРЕМОЖЕЦЬ ОГЛЯДУ-КОНКУРСУ «КРАЩИЙ ЗА ПРОФЕСІЮ»

### Обмін досвідом

УДК 614.27

#### В ЦЕНТРИ УВАГИ — ЛЮДИНА

В. Д. КОВАЛЬ

Провізор-технолог аптеки № 92, м. Кременчук Полтав. обл.

На червневому (1983 р.) Пленумі ЦК КПРС Генеральний секретар ЦК КПРС товариця Ю. В. Андропов важливе місце в соціальній політиці партії відвів питанням охорони здоров'я. У виконання завдань по підвищенню якісного рівня охорони здоров'я поряд з медичними повинні внести свій внесок і фармацевтичні працівники, які мають забезпечити своєчасне і якісне виконання лікарських призначень. Активної роботи по дальншому удосконаленню шляхів та методів надання медикаментозної допомоги вимагатимемо від нас проведення такого важливого заходу, як щорічна загальна диспансеризація населення.

Звичайно у відвідувачів аптек складається враження про роботу останніх по тому, як їх зустріли й обслужили в аптекі. По суті роботу всієї усіх працівників представляє провізор-технолог, який безпосередньо займається обслуговуванням населення, тобто працює на прийомі рецептів та відпуску ліків. Саме його уважне і чуйне ставлення до відвідувачів, щирість, повага до людей, доброзичливість, прагнення вчасно надати допомогу і створює авторитет аптечної установи у населенні. Про це в нашому колективі комуністичної праці завжди пам'ятають. Адміністрація в особі завідуючої провізора П. І. Белік та її заступника Л. С. Семко разом з профспілковим комітетом постійно провадить виховну роботу серед фармацевтичного та підсобного персоналу. З успіхом використовуються такі форми виховання, як соціалістичне змагання, наставництво, виробничі наради, загальні профспілкові збори, заняття в школі комуністичної праці та гуртку підвищення професіональних знань, вечори відпочинку, читацькі конференції та ін.

Чимале виховне значення має рух за комуністичне ставлення до праці, в якому беруть участь усі без винятку працівники.

Беручи на себе підвищені соціалістичні зобов'язання, ми намагаємося виконати їх достроково. Адже це сприяє тому, що кожен відвідувач може завжди одержати у нас своєчасну кваліфіковану і чуйну лікарську допомогу.

Два роки я виборювала почесне звання ударника комуністичної праці і ось вже на протязі десяти років щорічно його підтверджую. На профспілкових зборах на тему «За комуністичне ставлення до праці» ми звітуюмо один перед одним, перед самими собою про свої досягнення на піві охорони здоров'я, накреслюємо плани на майбутнє.

Комуністична праця стосовно до нас, фармацевтів, це така культура роботи, коли чуйне ставлення до хворого стає не лише обов'язком, а й рухом душі.

Для прискорення обслуговування населення ліками у нас в аптекі певну увагу приділяють організації робочого місця провізора-технолога, завчасному його поповненню медикаментами, наявності необхідних журналів та довідкової літератури. Дуже зручно для роботи те, що в зоні витягнутої руки провізора-технолога сконцентровано максимум ліків, які часто зустрічаються, допоміжний матеріал, інвентар.

Своє робоче місце я готую заздалегідь до початку зміни. Приходжу на роботу за 15—20 хвилин до відкриття аптеки. Якщо це перша зміна, перевірю наявність рецептурного журналу, журналу обліку, безплатного і пільгового відпуску ліків, етикеток, сигнатур та інших необхідних матеріалів. Ретельно перевірю наявність медикаментів, в ході перевірки поповнюю дефектуру. О восьмій годині я готова прийняти першого відвідувача.

З його появою в аптекі припиняються всі розмови. Адже хворий має відчути, що він в центрі уваги фармацевтів. Уважно вислуховую хворого і намагаюся пов-

ністю задовольнити його потреби. Для встановлення належних контактів з хворими розмовляю з ними лагідно, дивлячись в очі, не підвищуючи голосу в жодному разі, навіть якщо доводиться повторювати сказане кілька разів. Великого значення надаю темпу мови, міміці, тону голосу. Намагаюся переконати хворого в тому, що ліки обов'язково йому допоможуть, варто лише дотримуватися рекомендацій лікаря, зберігати ліки в належному місці.

Особливое почуття такту проявляю до людей похилого віку, до осіб з фізичними недоліками, інвалідів Великої Вітчизняної війни, ветеранів. Слухаю їх і завжди гостро відчуваю, як їм необхідне шире ставлення, як вони цінують увагу. Для них найдорожчі ліки — це добре слово.

Чимале значення в цьому питанні має і гарантований відплив ліків за рецептами лікарів. В нашій аптекі він запроваджений з 1973 р. На протязі цих десяти років ми весь час удосконалоємо його. Успіх справи залежить від чітких взаємостосунків між фармацевтами і лікарями. У зв'язку з відсутністю в штатному розкладі аптеки посади провізор-інформатора доводиться виконувати і ці обов'язки. Всіх провізорів-технологів закріплено за кабінетами лікарів для своєчасної операційної інформації. Щотижня готовуємо списки наявних ліків, сигнальні листи. Завдяки цьому лікарі З-ої міської лікарні добре обізнані з асортиментом медикаментів, їх кількістю та перспективою надходження. Разом з лікарями ми вирішуємо питання раціонального використання тих препаратів, які надходять в обмеженій кількості, орієнтуємо, скільком хворим можна призначити той або інший препарат. Бувають випадки, коли препарати не призначають новим хворим, а закінчують курс лікування тим, що вже приймають їх.

Періодично ми проводимо аналіз рецептuri, вивчаючи діапазон ліків, якими користується той або інший спеціаліст у своїй лікарській практиці. Результати такого аналізу доповідаємо на конференціях лікарів та фармацевтів. Для впровадження в практику лікарів широкого асортименту лікарських засобів ми проводимо конференції, на яких демонструємо наявні ліки, виступаємо з доповідями на різкі теми з питань фармакології. Така систематична робота з лікарями дала можливість виключити з лексикону слово «немає» при обслуговуванні хворих. Навіть у тих поодиноких випадках, коли надходять рецепти з інших міст області на тимчасово відсутні препарати, ми не кажемо про це хворому, а видаемо квитанцію, в якій просимо зайти по ліки через один-три дні. Такі рецепти відразу ж передаються адміністрації аптеки для вживтя відповідних заходів щодо придбання зазначених ліків з резерву аптекоуправління.

Навантаження в перші дві години робочого дня порівняно невелике. В ці часи хворі здебільшого знаходяться в поліклініці. Тому я намагаюся використати кожну вільну хвилину (при відсутності відвідувачів) для проведення аналізу дистильованої води, концентрованих розчинів, лікарських форм, насамперед тих, що застосовуються у дитячій практиці. Все це

доводиться роботи через відсутність в штаті аптеки посади провізора-аналітика.

Крім проведення аналізів, з'єднується з довідковим бюро, іншими аптеками міста з метою наведення довідок про наявність тих препаратів, які значилися в дефектурі. Це забезпечує оперативність в наступній роботі, допомагає орієнтуватися в обстановці, гарантує своєчасний відплив ліків хворим.

Для скорочення витрат часу відвідувачів на придбання ліків постійно вивчаюю рецептуру, яка надходить до аптеки. В ході вивчення виявляються прописи, які часто зустрічаються в практиці. Виявлення їх дає можливість розширити асортимент внутрішньоаптечної заготовки і значно підвищити питому вагу готових лікарських форм у загальній рецептурі. У нас в аптекі цей показник доведено до 89% при загальнообласному 86,5%.

При виготовленні ліків за часто повторюваними прописами звертаю увагу на чітке додержання правил технології фармацевтами, а після розфасування їх фасувальницю перевіряю наявність відповідних етикеток, правильність оформлення, відповідність вартості діючим прейскурантам роздрібних цін.

Для скорочення затрат часу на написання копій по частоповторюваних прописах з отруйними та сильно діючими речовинами та спиртом користуюся штампами-кішле.

Стежу за роботою фасувальниць, заздягід визначаю їм завдання, контролюю якість фасовки та записи у журналах обліку лабораторних та фасувальних робіт.

В колективі досянута повна взаємозадовільність за рахунок оволодіння суміжними професіями. Це дає можливість наділжити відставання окремих ланок аптечного виробництва при відсутності працівника з поважних причин, швидко обслуговувати хворих.

На протязі кількох років наш колектив працює без скарг. Все частіше і частіше в книзі відгуків з'являються п'єдаки, причому не окремим працівникам, а всьому колективу, починаючи з провізора-технолога і закінчуючи завідувачем аптекою. А це значить, що завдання партії — ставити в центрі уваги виховної роботи розвиток комуністичного ставлення до праці у кожного члена колективу ми виконали.

Життя вимагає від нас постійно поповнювати свої професіональні знання. Для цього багато працюємо над собою: читаємо періодичну пресу з питань фармації, медицини, вивчаємо нові препарати, готовуємо лекції на заняттях по підвищенню знань, бесіди на санітарно-освітні теми. Інколи доводиться поступитися своїм особистим, щоб зробити приемництво хворому. Не пам'ятаю випадку, щоб не виконала прохання відвідувача аптеки перед закриттям її у прискорені виготовлення ліків. Краще затриматися на кілька хвилин, ніж відпустити хворого без ліків з зіпсованим настроєм. Трапляються випадки, коли хворий звертається по замовлені ліки без квитанції, яку загубив. У цьому разі ми уточнююмо прізвище хворого, вартість ліків, реєструємо це у відповідному журналі.

лі і відпускаємо ліки. Ми все робимо для того, щоб кожний відвідувач пішов з аптеки не лише з ліками, а й з бажанням зайти до нас при необхідності ще раз.

В моєму професіональному зростанні, ідейній загартованості мені допомагає той здоровий морально-психологічний клімат в колективі, який склався завдяки уважному ставленню один до одного, постійній підтримці. Часто на профспілкових зборах ми обговорюємо такі актуальні питання, як професіональна честь фармацевта, значення соціалістичного змагання в охороні здоров'я, фармацевтична етика та деонтологія, самовиховання фармацевтів та ін.

Здружують колектив спільні дні відпочинку, поїздки по історичних місцях Пол-

тавщини, екскурсії по місту, відвідування лекцій, вистав, концертів.

Допомагають самовдосконалуватись і огляди-конкурси на звання кращого за професією, які проводяться у нас на протязі одинадцяти років. В одному з них, напередодні святкування 60-річчя утворення СРСР, я вийшла переможцем у заключному, обласному огляди-конкурсі і виборла звання кращого провізора-технолога.

Ми і надалі вдосконалуватимемо виконавчу роботу в колективі, чолішуватимемо обслуговування хворих, щоб завжди чути від них лише слова подяки.

Надійшла в редакцію 14.12.83.

## ШКОЛА ПЕРЕДОВОГО ДОСВІДУ

У першій частині статті, опублікованій в журналі № 6 за 1983 рік, розкрито прогресивні форми обслуговування хворих, шляхи створення сприятливого морально-психологічного клімату, досвід впровадження оцінки особистого трудового внеску кожного спеціаліста за допомогою комплексних показників в межах бездефектної праці в аптекі № 75 м. Києва — міській школі передового досвіду з НОП та механізації виробничих процесів.

У другій частині статті, що публікується нижче, йдеться про організацію робочих місць в аптекі, механізацію виробничих процесів та інші елементи НОП, застосовувані в її роботі.

УДК 614.27

### ПРО ОРГАНІЗАЦІЮ РОБОТИ АПТЕКИ — ШКОЛИ ПЕРЕДОВОГО ДОСВІДУ З НОП ТА МЕХАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЧИХ ПРОЦЕСІВ

О. М. КОТЕНКО

Лаб. НОП і упр. Голов. аптеч. упр. М-ва охорони здоров'я УРСР

Проблема скорочення часу обслуговування хворих нерозривно звязана з раціональною організацією робочих місць спеціалістів, що працюють у безпосередньому контакті з відвідувачами. Для підвищення їх особистої відповідальності за якість та культуру лікарського забезпечення на кожному робочому місці відповідного відділу встановлені таблиці, на яких зазначено кваліфікацію, прізвище, ім'я по батькові провізора або фармацевта, який відпускає ліки населенню.

Згідно з рекомендаціями з наукової організації праці на робочому місці провізора-технолога, зайнятого прийомом рецептів на ліки індивідуального виготовлення, справа розміщено ручку, червоний олівець, лічильно-електронну машинку, ножиці, волого губку, наколку для чеків та квитанцій, зліва — погодинний графік роботи технологів, зайнятих виготовленням ліків, пристрій для нанесення клею, обортковий папір, набір штампів, квитанційну книжку, під склом короткий витяг з прейскуранта, таблиці вищих разових і добових доз медикаментів списку А та Б, таблицю перевірки ваги інгредієнтів у порошкових сумішах залежно від дози та кількості по-

рошків, витяг з наказів міністерств охорони здоров'я СРСР та УРСР тощо.

В шухлядах столу для зручності в роботі розміщено журнали та необхідну довідкову літературу, алфавітний довідник мануальних прописів, список строکів придатності лікарських засобів, прейскурантів, списки несумісних та нераціональних прописів.

Значно підвищує продуктивність праці дубльована розкладка медикаментів з урахуванням фармакологічних властивостей та попиту на них. При цьому в зоні досяжності знаходиться 100—150 назив найбільш часто повторюваних засобів, інші розміщені у зручних для користування шухлядах.

Значний ефект дає використання бірок для контролю за запасом медикаментозних препаратів. Суть методу полягає в тому, що в місцях безпосереднього зберігання ліків кладеться бірка з назвою препарату. У випадку відсутності тієї або іншої називної бірки вилучають і передають працівнику, що відповідає за своєчасне поповнення дефектури. Це дає можливість, крім посилення контролю за наявністю лікарських засобів, обходитися без складання списку відсутніх ліків.

Однією з вирішальних складових частин наукової організації праці є максимальна механізація виробничих процесів. В аптекі постійно проводиться робота в цьому напрямі, широко застосовуються обладнання та пристлади, що випускаються вітчизняною промисловістю спеціально для аптек. Крім того, чимало зроблено силами раціоналізаторів. Зокрема, вздовж асистентського столу для доставки виготовлених ліків до робочого місця технолога-контролера, розміщений мініконвеєр, рух стрічки якого здійснюється за допомогою електромотора.

Приймає для збирання дистильованої води оснащений спеціальним пристроєм. При наповненні місткості водою пристрій автоматично відключає дистиллятор. Використання пристрою значно підвищує експлуатаційні дані перегінного куба, осільки звільнене обслуговуючий персонал від наїруженії уваги за процесом перегонки. На всій робочій місця по виготовленню рідких ліків трубопроводом подається дистильована вода.

Прискорює процес розчинення порошкових препаратів застосування мішалок. Особливість їх полягає в тому, що перемішуючим пристроєм є гибуча поліетиленова трубочка. Для запобігання випадковим зіткненням трубки з стінками посуду та передження попадання в її середину рідини на кінець трубки надягається піпетка від крапельниці.

Перевага застосованих мішалок полягає в тому, що процес перемішування більш інтенсивний. Крім того, перемішуючий пристрій можна ввести в склянку з рідиною через вузьке горло. Відсутність у перемішуючому пристрой металевих частин гарантує цілісність скляного посуду при випадкових зіткненнях. Стійкість поліетилену дозволяє застосовувати пристрій для роботи з хімічно активними лікарськими препаратами.

Для фасування рідини застосовується установка, в якій дозуючим пристроєм є поліетиленовий рухомий капіляр, вставленний у пробку бюретки й опущений на задану глибину. Для фільтрування ін'єкційних розчинів безпосередньо в склянки для переливання крові зручно користуватися спеціальними скляними насадками, що мають відросток для з'єднання з джерелом вакуума і отвором для фільтрування ліків.

Переобладнання стандартної сковорівки дало можливість на її базі виготовити високопродуктивний інфундірний апарат.

Важливою умовою удосконалення виробничих процесів є впровадження раціональних форм розподілу і кооперації праці аптечних працівників. Виготовлення ліків, комплектація замовень та їх відпуск лікувальним закладам виділено в окрему виробницю дільницю, що дає можливість значно прискорити виробничі і технологічні процеси за рахунок їх концентрації в одному місці. До складу дільниці входить асистентська та матеріальна кімнати, звязані між собою передаточним вікном. Саму матеріальну кімнату розділено на дві половини шафою спеціальної конструкції. На першій половині комплектуються замовлення за вимогами лікувальних закладів, на другій — їх одержує медичний персонал.

Центральна частина шафи складається з

трьох рядів наскрізних гнізд, причому кожний з обох боків зачиняється дверками. Дверки з боку медичного персоналу фіксуються внутрішніми крючками, які відчинаються аптечним працівником тільки при видачі виготовленого замовлення, що забезпечується в тому або іншому гнізді.

На кожну дверку нанесено порядковий номер, одинаковий з двох боків, який закріплено за певним лікувальним закладом.

Для з'язку працівників аптеки з персоналом лікувальних закладів у середньому ряду виділено спеціальне наскрізне вікно.

Заслуговує на увагу досвід зберігання лікарських рослин. Для цього в аптекі виділено спеціальну кімнату, обладнану шафами, у верхній частині яких прокладено повітропровід, підключений до загальної вентиляції. Рівномірна циркуляція повітря забезпечує оптимальний режим зберігання лікарських рослин.

За ініціативою групи НОП в аптекі піордично проводиться вивчення громадської думки шляхом проведення опитування відвідувачів методом анкетування. При опрацюванні результатів опитування відвідувачів про якість та культуру лікарського обслуговування було встановлено, що більшість з них досить високо оцінює рівень лікарського забезпечення в цілому, причому близько 85% хворих залишає аптеку в позитивному емоціональному стані. Разом з тим було виявлено і деякі недоліки — нечітку роботу довідкового бюро, не завжди задовільні відповіді працівників аптеки на запитання відвідувачів.

Працівники аптеки провели аналіз запитань, які найчастіше ставляться відвідувачами при замовленні та одержанні ліків. Встановлено, що найчастіше відвідувачі всіх вікових груп цікавляться строками придатності лікарських засобів, порядком вживання ліків, синонімами лікарських препаратів, можливими поєднаннями лікарських засобів при одночасному введенні в організм та ін.

Пацієнти старшого віку більше розпитують про побічну дію ліків, способи виготовлення в домашніх умовах відвідів та настоїв з лікарських рослин, зміни в оформленні промислового випуску відомих препаратів, новоодержані препарати. Переважна частина запитань (блізько 65%) за змістом повторюється і відповіді на них після їх узагальнення до деякої міри стандартизуються і доводяться до відома персоналу аптеки на заняттях по підвищенню ділової кваліфікації. В результаті проведеної роботи працівники стали давати відвідувачам більш глибокі та змістовні відповіді і в більш короткий час.

Прийом вписаних лікарями рецептів та гарантоване забезпечення хворих необхідними ліками вимагає здійснення копіткої роботи по вивченню та уніфікації екстемпоральної рецептури. Члени групи НОП аптеки беруть найактивнішу участь у розв'язанні цього актуального питання. В результаті після погодження з лікарями в аптекі впроваджено виготовлення ліків по 67 прописах, що часто повторюються у вигляді внутрішньоаптечних заготовок.

Поліпшення ефективності та якості роботи знаходитьться в тісному з'язку з удосконаленням ідейно-політичного виховання спеціалістів. Значну увагу колектив працівників аптеки

ки приділяє вихованню молодих спеціалістів, зокрема систематичному підвищенню рівня їх професіональної підготовки, доброзичливості та чуйності, почуття відповідальності за доручену справу, ідейної переконаності.

Наставниками молоді стають досвідчені спеціалісти, які включають роботу по вихованню молоді в особисті соціалістичні зобов'язання. Вони стають для молодої людини зразком комуністичної свідомості, зразком поведінки в праці та в побуті. Прийняті перед усім колективом зобов'язання щодо наставництва змушують працівників по-новому подивитися на себе, на своє ставлення до організації лікарської допомоги й аптечного виробництва.

Між наставником і молодим спеціалістом укладається трудова угода, в якій наставник обіцяє передавати досвід і виховувати молодого спеціаліста, а той—вчитися майстерності у кращих фармацевтів і виконувати всі їх вказівки.

УДК 615.45:614.27

## НАУКОВІ РОЗРОБКИ ПРАКТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ІХ РОЗВИТКУ

Т. В. КОВАЛЬЧУК, Ф. Є. КАГАН  
*Київ. НДІ фармакології і токсикології*

Одним з важливих завдань однієї п'ятирічки є підвищення якості медичного обслуговування населення, в тому числі медикаментозної допомоги. Діяльність служби контролю аптечних управлінь якраз і спрямована на те, щоб медикаменти, що випускає промисловість, та ліки, які виготовляються в аптеках, були високої якості.

На Україні контроль за якістю медикаментів та ліків здійснює 41 контрольно-аналітична лабораторія і майже 7000 аналітичних кабінетів та столів.

Рік у рік збільшується асортимент медикаментів, ускладнюється рецептура аптек, з'являються нові лікарські комбінації, а це вимагає розробки нових методів аналізу.

Робота науково-дослідних фармацевтичних закладів, ряду кафедр фармацевтичних інститутів та факультетів спрямована поряд з розробкою ряду інших наукових питань на розробку методів аналізу нових фармацевтичних препаратів і складних ліків аптечного виготовлення. Однак ці дослідження не охоплюють усіх потреб, які виникають у практичній діяльності аптек та контрольно-аналітичних лабораторій і вимагають науково обґрун-

тованого рішення. На їх розв'язання і спрямована науково-дослідна робота (НДР), яку провадять контрольно-аналітичні лабораторії.

В останній час НДР в лабораторіях аптеоуправлінь досягла значних успіхів завдяки тому, що значно зросли можливості контрольно-аналітичних лабораторій. Зокрема, поліпшилась матеріально-технічна база лабораторій: більшість з них розміщено в нових відповідних приміщеннях і оснащено необхідною апаратурою для виконання сучасних інструментальних методів аналізу. У той же час завдяки єдиній системі удосконалення фармацевтичних кадрів зросла кваліфікація провізорів-аналітиків. Більшість контрольно-аналітичних лабораторій тепер укомплектована висококваліфікованими кадрами. Все це, безумовно, сприяє проведенню НДР в лабораторіях на належному рівні.

Науково-дослідну роботу з питань аналізу і технології ліків контрольно-аналітичні лабораторії проводять під керівництвом аптечного відділу Київського НДІ фармакології і токсикології, який систематично контролює щорічне складання планів НДР, а також їх виконання.

Надійшла в редакцію 14.12.83.

Кількість лабораторій, в яких проводиться наукова робота, рік у рік збільшується. Так, якщо в 1981 р. НДР займалися 18, в 1982 р. — 20, то в 1983 р. наукову роботу заплановано в 25 лабораторіях. На виконання НДР лабораторії планують щорічно здебільшого 1500—3000 виробничо-аналітичних одиниць. НДР, що планується в лабораторіях, допомагає вирішувати важливі питання практики аптечної справи. Це розробка нових і перевірка деяких опублікованих в літературі методів аналізу, що вимагають уточнення умов виконання, а також освоєння, апробація і впровадження нових, головним чином, фізико-хімічних методів аналізу медикаментів та лікарських форм, розробка методів аналізу складних ліків, деякі питання з технології та ін. Так, у 1982 р. у Вінницькій контрольно-аналітичній лабораторії розроблено нову методику титрування розчинів і таблеток ізозверину з допомогою неводних розчинників; Ждановська лабораторія продовжувала пошук експресних якісних реакцій фармацевтичних препаратів на імпрегнованому папері. У Черкаській контрольно-аналітичній лабораторії розроблялась методика визначення вологи у фармацевтичних препаратах газиметричним методом; у Львівській на протязі останніх трьох років — інтерферометричний метод кількісного аналізу очних крапель та ін.

Актуальним питанням займалася Запорізька контрольно-аналітична лабораторія, якою разом з Запорізьким медичним інститутом проведено дослідження з питань визначення пірогенних речовин у дистильованій воді. Бажано, щоб ці дослідження було продовжено.

Значну роботу проведено по перевірці і впровадженню у практичну роботу контрольно-аналітичних лабораторій нових методів аналізу.

У 1982 р. Львівська та деякі інші лабораторії згідно з пропозицією аптечного відділу вивчали і уточнювали методику йодометричного визначення брілантового зеленого, яка викликала утруднення при досліджені спиртових розчинів цього препарату, що виготовляють фармацевтичні фабрики.

Досить велику роботу провела

Донецька контрольно-аналітична лабораторія. Вона опробувала і впровадила спектрофотометричний аналіз 13 фармацевтичних препаратів та лікарських форм, застосувала тонкошарову хроматографію для аналізу настоек та екстрактів, для виявлення продуктів розкладу деяких препаратів, опанувала також методи паперової хроматографії, потенціометричного титрування та ін.

Деякі лабораторії (Запорізька, Хмельницька) проводили роботу по уточненню факторів показників заливлення для рефрактометрії.

Дніпропетровська, Івано-Франківська, Київська, Миколаївська, Полтавська, Хмельницька та інші контрольно-аналітичні лабораторії проводили апробацію і впровадили ряд методик аналізу багатокомпонентних лікарських сумішей, що було опубліковано в літературі.

Заслуговує схвалення робота, яку проводять деякі контрольно-аналітичні лабораторії по впровадженню фізико-хімічних методів дослідження ліків у практику аналітичних кабінетів аптек. Так, Полтавська лабораторія впровадила в роботу деяких центральних районних аптек метод іонообмінної хроматографії, в 22 аптеки візуальний колориметричний метод визначення розчинів рибофлавіну, фурациліну; Дніпропетровська контрольно-аналітична лабораторія — визначення pH води та розчинів для ін'єкцій. Цю роботу треба в наступні роки поширювати.

Деякі лабораторії готують і розповсюджують для аптечної мережі області консультаційні матеріали у вигляді інформаційних листів. Практичну цінність цих матеріалів важко переоцінити. Проте ми вважаємо за доцільне проекти методичних матеріалів направляти в аптечний відділ з метою їх узгодження та координації.

У 1982 р. Дніпропетровська лабораторія опублікувала методичні рекомендації з питань організації роботи провізор-аналітика центральної районної аптеки по контролю за підвідомчими аптеками та інформаційний листок «Якісний експрес-аналіз на фільтрувальному папері в умовах аптек», Полтавська лабораторія — інформаційний листок

«На допомогу провізору-аналітику аптеки», Ворошиловградська контрольно-аналітична лабораторія разом з Київським і Ворошиловградським медінститутами — інформаційні матеріали про фізико-хімічну та фармакологічну взаємодію ліків. Дніпропетровською лабораторією підготовлено для аналітичних кабінетів картотеки методик аналізу лікарських прописів, які часто зустрічаються у практиці.

Найбільш трудомістким розділом НДР є розробка методів аналізу багатокомпонентних лікарських сумішей. Цю роботу проводили майже 20 контрольно-аналітичних лабораторій. Деякі лабораторії з цих питань працюють у співдружності з кафедрами фармацевтичних інститутів та факультетів, наприклад Харківська та Запорізька контрольно-аналітичні лабораторії разом з Харківським фармацевтичним і Запорізьким медичним інститутами.

Лабораторіями УРСР розроблено 69 методик з аналізу лікарських сумішей. Для деяких найбільш складних лікарських форм методики аналізу розроблялися одночасно у двох-трьох контрольно-аналітичних лабораторіях з метою вибору раціональніших. Розроблені методики перевіряються в аптечному відділі, уточнюються, доповнюються і публікуються в інформаційних матеріалах до відома всіх лабораторій і аптек республіки.

На 1984 р. заплановано проведення наукової роботи в 25 контрольно-аналітичних лабораторіях.

Ми вважаємо, що у зв'язку з ускладненням рецептури й особливо розчинів для ін'єкцій, очних крапель, ліків з сильнодіючими та отруйними речовинами розробка методик аналізу багатокомпонентних лікарських прописів не втрачеє своєї актуальності. Слід відмітити, що фізико-хімічні методи аналізу ще досить повільно впроваджуються і недостатньо використовуються лабораторіями при дослідженні таких лікарських сумішей.

Необхідно активніше розробляти та впроваджувати УФ спектрофото-

метрію, різні види хроматографії, фотоелектроколориметрію, інтерферометрію, рефрактометрію та інші методи аналізу при якісному та кількісному дослідженні лікарських сумішей. Ці методи добре висвітлені у фармацевтичній літературі і деякі з них доступні не лише контрольно-аналітичним лабораторіям, а й аптекам.

Особливо актуальним є питання розробки експресних методів якісного аналізу лікарських композицій, які були б придатні для проведення аналізу провізрами-контролерами аптек. Однак треба зазначити, що цьому питанню аналітики контрольно-аналітичних лабораторій і аптек ще не приділяють достатньої уваги у своїй повсякденній роботі.

У 1983 році аптечний відділ рекомендував деяким контрольно-аналітичним лабораторіям вивчення питання заготівлі плодів шипшини, зокрема вплив часу збирання, умов сушіння та виду шипшини на вміст аскорбінової кислоти. Необхідність цих досліджень викликана тим, що на сьогодні в деяких районах республіки вміст аскорбінової кислоти у плодах шипшини ще не відповідає встановленим вимогам. Вивчення цих питань дасть можливість розробити рекомендації щодо раціональної заготівлі плодів шипшини.

Ми вважаємо, що контрольно-аналітичні лабораторії, будучи консультивними центрами на місцях, добре знають потреби практики в наукових розробках і тому з кожним роком повинні активніше включатися в наукову роботу.

Настав час здібним, досвідченим та кваліфікованим працівникам контрольно-аналітичної служби більш глибоко займатися науковою працею, яка б могла закінчитися захистом дисертацій. Для цього в більшості контрольно-аналітичних лабораторій є всі відповідні умови.

Організація науково-виробничого комплексу «Фармація» відкриває нові перспективи розвитку наукових досліджень контрольної служби аптечних управлінь.

Ковал'чук Т. В. Про результати наукових досліджень у контрольно-аналітичних лабораторіях аптечних управлінь.—Фармац. журн., 1980, № 6, с. 17—18.

Надійшла в редакцію 10.06.83.

## З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ

УДК 615.15:378.661.51 (470.323)

### ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ ЛЕКЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ З ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ

Ю. І. КОРНІЄВСЬКИЙ, Н. І. МЕРЕЖКО, Ю. В. БАРТОЛОМІЄВ  
Запоріз. мед. ін-т

Колективи вищих учбових закладів УРСР, в тому числі і Запорізького медичного інституту, успішно працюють над перетворенням у життя рішення ХХVI з'їзду КПРС і постанов ЦК КПРС та Ради Міністрів СРСР по дальньому розвитку вищої освіти, підвищенню якості підготовки та ідейно-політичного виховання майбутніх спеціалістів, здійсненню комплексного підходу до виховання студентів, вдосконаленню учбово-виховного процесу. Для реалізації поставленних завдань у Запорізькому медичному інституті вживають ряд заходів щодо поліпшення організаційних форм навчання — лекцій, семінарів, лабораторних і практичних занять, виробничої та суспільно-політичної практики, забезпечення поглиблена самостійної роботи студентів, розвитку їх творчих здібностей. Велику роль у цьому відіграє підвищення педагогічної кваліфікації викладачів, їх методичне забезпечення, зокрема використання науково узагальнених методичних розробок учбових тем та занять.

В останні роки методика проведення занять та лекцій на кафедрі організації та економіки фармації Запорізького медичного інституту зазнала значних змін. Інтенсифікацію навчання ми бачимо в активному педагогічному впливі, який сприяє більш глибокому виявленню та використанню творчого потенціалу студентів. Тому на кафедрі приділяється велика увага оптимальній організаційній структурі лекцій та практичних занять, складанню плану їх проведення та ін. При цьому виходять насамперед з того, що лекція, як один з основних видів учбових занять, повинна служити школою марксистсько-ленінського світогляду, наукового мислення, носити проблемний характер, відтворювати актуальні питання теорії фармації та практичні заходи у справі охорони здоров'я, сприяти поглиблений самостійній роботі студентів. Разом з тим вона є формою співробітництва викладача та студентів, активність яких не тільки необхідна, але й обов'язкова, оскільки в іншому разі таке співробітництво не здійснюється. Проте їх ролі не рівноцінні — викладач керує процесом навчання, а студенти виконують рекомендовані їм учбові завдання.

Виходячи з вищепередного, при методичній розробці лекцій було вироблено певну їх організаційну структуру. Як приклад зупинимося детально на розробці лекції на тему: «Загальна характеристика соціалістичного обліку». Нижче наводимо характеристику кожного її розділу.

#### Методична розробка лекції № 1

Тема лекції: Загальна характеристика соціалістичного обліку

Учбовий предмет: Організація та економіка фармації

#### Курс IV. Факультет фармацевтичний

##### 1. Мета лекції.

Мета, за К. Марксом, визначає способи та характер праці. Зазначене положення повною мірою відноситься до навчання, як до цілеспрямованого та доцільного процесу. У зв'язку з цим нами було виділено учбові та виховні цілі лекції.

Учбові цілі виражали рівень засвоєння знань, яким характеризується досягнення якості оволодіння студентами програмним матеріалом. При цьому брали до уваги, що в дидактиці вищої школи розрізняють чотири рівні засвоєння знань ( $\alpha$ ):

1-й рівень — знання-знакоства, якому відповідають пізнання — один з видів продуктивної учбово-пізнавальної діяльності, що мають місце при повторному відтворенні явищ, предметів, які вивчаються, їх особливості в матеріалізованому або зовнішньомовному (описаному) виді;

2-й рівень — знання-репродукції, відтворені в самостійному відображені засвоєної інформації, її застосуванні в типових ситуаціях (розв'язок типових задач, які не вимагають нових даних);

3-й рівень — знання-вміння, виявлені в самостійній продуктивній діяльності; перетворення засвоєної інформації та одержання на цій основі суб'єктивно нових знань, застосування нових методик для розв'язку нетипових задач.

4-й рівень — знання-трансформація, що формуються і проявляються у творчому пошуку та дослідницькій діяльності, спрямованій на одержання об'єктивно нової інформації шляхом використання відомих або нових методик, на постановку проблем та розробку оригінальної методики їх розв'язання.

У практиці вищої школи розрізняють також чотири ступеня абстракції викладання учбового матеріалу ( $\beta$ ): наприклад, ступінь 1 (феноменологічний, описовий) — викладка матеріалу на рівні описування зовнішніх сторін, властивості, ознаки об'єктів, явищ, фактів, процесів, що вивчаються; ступінь 2 (аналітико-синтетичний, якісний) — викладка матеріалу шляхом пояснення розглянутих об'єктів, закономірностей їх функціонування, причинно-наслідкових зв'язків на основі даних аналітико-синтетичного підходу до їх вивчення, виявлення.

При визначені учбових цілей даної лекції ми використовували перші два рівні засвоєння та перших два ступеня абстракції викладання. У зв'язку з цим учбові цілі було спрямовано на те, щоб дати студентам уявлення і познайомити їх з:

- соціалістичним обліком, який відіграє важливу роль у житті нашої країни, в тому числі в аптечних установах ( $\alpha_1\beta_{II}$ );
- завданнями та вимогами, що ставляться до господарського обліку ( $\alpha_1\beta_{II}$ );
- основними видами господарського обліку ( $\alpha_1\beta_1$ );
- обліковими вимірами, які використовують в обліку ( $\alpha_1\beta_{II}$ );
- класифікацією документів та їх обов'язковими реквізитами ( $\alpha_1\beta_1$ );
- об'єктами обліку в господарських розрахункових аптеках ( $\alpha_1\beta_{III}$ );
- основними принципами обліку товарів та інших матеріальних цінностей в госпрозрахункових аптеках ( $\alpha_1\beta_1$ );
- основними правами та обов'язками працівників, що займаються обліком ( $\alpha_1\beta_1$ ).

Виховну мету лекції поставлено, виховячи із завдань формування особистих якостей спеціаліста: зокрема, формування у студентів діалектико-матеріалістичного світогляду, творчого мислення, зміння аналізувати факти та явища і критично до них ставитися, адаптуватися в нових умовах та ін.

## 2. Методична, світоглядна, загальноосвітня та професіональна спрямованість лекції.

При розробці цього розділу особливу увагу приділено професіональній спрямованості матеріалу. Показано, що шляхи створення соціалістичного обліку в нашій країні були накреслені ще В. І. Леніним. Своє дальнього розвитку вони знайшли у програмних документах партії, постановах ЦК КПРС та Ради Міністрів СРСР.

3. Організація змісту лекційного матеріалу.

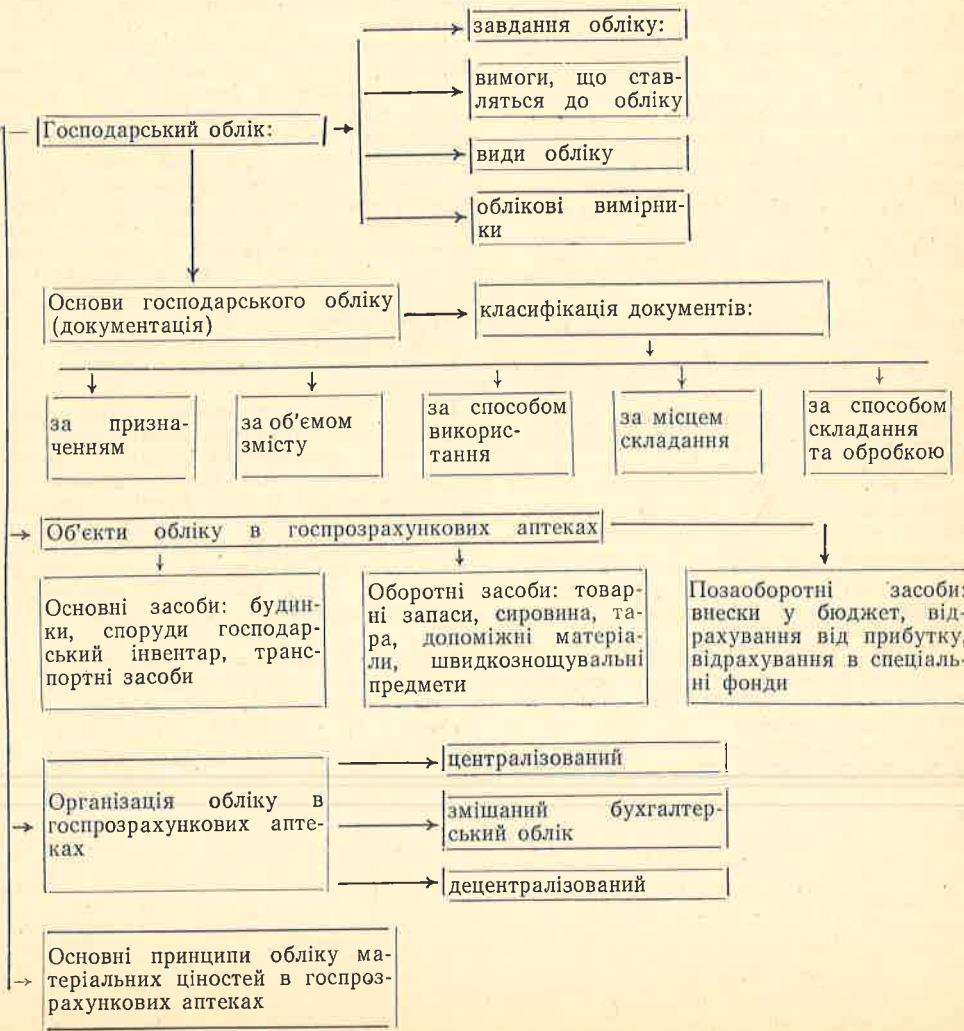
Результати логіко-дидактичного аналізу логічної структури теми, що розглядається, були зображені графічним методом з застосуванням дрэвовидно-дедуктивного графа (див. схему).

4. Характер попередньої підготовки студентів до активної участі в лекції.

Для активної участі студентів у лекції їм попередньо запропоновано повторити запитання з політичної економії, звязані з системою госпрозрахункових взаємовідносин у соціалістичній економіці.

5. План та організаційна структура лекції (див. табл., с. 28).

### Графологічна структура лекції на тему: «Загальна характеристика соціалістичного обліку»



*План та організація структури лекції*

Етапи, основні запитання	Ступені абстракції (β)	Тривалість, хв.	Місце проведення та обладнання	Засоби активізації та способи виховного впливу на студентів
Підготовчий етап: актуальність теми та постановка мети		5	аудиторія № 2, 4	актуальність теми та постановка мети
Визначення поняття про облік	II	5	структурно-логічна схема учбового матеріалу	використання таблиць як довідкового матеріалу
Зміст та завдання обліку	II	5		
Вимоги, поставлені до соціалістичного обліку	II	3		
Види соціалістичного обліку	II	10		
Класифікація документів	II	10		
Обов'язкові реквізити документів	II	10	«Схема класифікації документів» та ін.	
Централізований та децентралізований облік в аптеках	II	16	Дошка, крейда, указка.	
Склад господарських коштів в аптеках	II	16		
Права та обов'язки рахівників	II	5		
Заключний етап (резюме, відповіді на запитання)		5		

6. Матеріали до лекції (розгорнутий план або сценарій проведення лекції).

Цей розділ навчальної теми є основним, тому ми його умовно поділили на три етапи. Перший — підготовчий, який включає основні положення, що розкривають актуальність теми та забезпечують мотивацію її вивчення; загальний перелік основних питань, в яких розкривається мета лекції, для постановки їх перед студентами (знати визначення поняття «господарський облік», дати характеристику вимірам та видам соціалістичного обліку, знати класифікацію та реквізити документів); загальний інструктаж до реалізації мети лекції (наприклад, матеріал, в основному, новий; дані, наведені в таблицях, концептувати не потрібно, і т. д.).

Другий основний етап — переказ лекційного матеріалу з поставленої теми. Цей розділ розробляли у вигляді конспекту. При побудові інших лекцій особливу увагу приділяли використанню технічних засобів навчання, порядку їх використання.

Заключний третій етап лекції включає резюме, загальні висновки з головних питань теми; відповіді на можливі запи-

тання студентів; завдання для їх самопідготовки.

Слід відмітити, що найважливішим моментом у виборі оптимальної структури лекції є правильний розподіл часу, використання з програмно-цільової настанови того або іншого етапу. Протяжність основного етапу, безумовно, найбільша і становить до 70—80% часу лекції, оскільки тут забезпечується досягнення поставленої мети. Підготовчий та заключний етапи відіграють допоміжну роль в успішному розв'язанні основного завдання лекції. Питома вага затрат часу на ці етапи становить, як правило, до 20—30%.

7. Література для студентів.

8. Основна та додаткова література для викладачів.

Таким чином, до вибору оптимальної організаційної структури лекції нами використаний комплексний підхід з урахуванням системи складаючих дидактичних принципів вищої школи. Разом з іншими формами та методами навчання це може дати бажаний ефект в активізації творчого мислення студентів, у тому числі підвищенні рівня професіональної підготовленості майбутнього спеціаліста.

1. Каган В. И., Сыченков И. А., Галатенко Н. А. и др. Единая методическая система как методика внедрения современных достижений педагогической науки в практику. — М. : И ММИ, 1980.—21 с.; 2. Потребности и мотивы учебной деятельности студента медвуза / под ред. Ю. М. Орлова.— М. : И ММИ. 1976.—25 с.; 3. Проектирование лекций и практических занятий в медицинском институте.— Киев : РМК МЗ УССР, 1981.—133 с.

Надійшла в редакцію 20.12.82.

УДК 615.281:547.835.3

## АКРИДИН — ОСНОВА ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О. К. СУХОМЛИНОВ, ДИЛІП КУМАР ШАХА,  
З. Г. СИЧОВА, І. О. СУХОМЛИНОВА  
Харків. держ. фармац. ін-т

## ПОВІДОМЛЕНИЯ

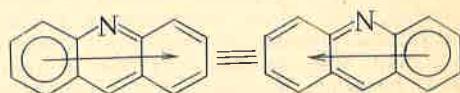
Сполуки акридинового ряду здавна привертають увагу дослідників як цінні вихідні речовини для пошуку високоактивних препаратів. Їм присвячено велику кількість робіт і в Радянському Союзі, і за рубежем. Серед вітчизняних вчених особливо слід відзначити роботи О. Е. Порай-Кошица, О. М. Григоровського, О. Ю. Майдосона, М. С. Дроздова, І. Т. Струкова, П. О. Петюніна, А. Ф. Бехлі, В. І. Ставровської, О. К. Сухомлинова, О. М. Гайдукевича та інших. Хімія акридинів детально розглядається в ряді оглядів та монографій (1, 11, 12, 23, 47, 48, 64).

Плоска молекула акридину з великою площею ( $38\text{A}^2$ ) і значною л-електронною густиною створює сприятливі передумови для конструювання лікарських засобів широкого спектра дії. Цим і можна пояснити незмінний інтерес вчених до хімії акридину, а також і тим, що його похідні утворюють комплекси з нуклеїновими кислотами і проявляють цитостатичну дію. Ці факти дуже цінні при створенні препаратів з противірусною і протираковою активністю.

Результати спектрофотометричного вивчення акридину порівняно з дифеніламіном, антраценом і 9,10-дигідроакридином показали, що електронні переходи в акридину й антрацену подібні (4, 61).

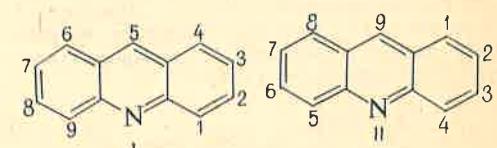
Будову акридину відповідно до сучасних уявлень можна зобразити двома то-

тожними структурними формулами з розподіленням електронної густини в усіх трьох кільцях подібно багатоядерним углеводніям. Два електрони секстети рухомі і переміщуються з краю в край системи (26).

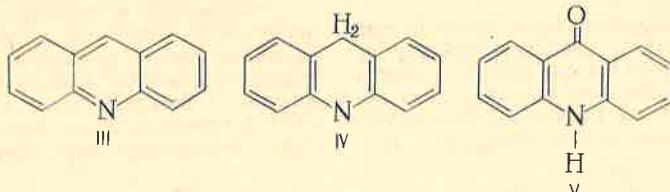


Дослідження спектрів вибирання в ультрафіолетовій видимій та інфрачервоній областях було проведено для з'ясування будови похідних акридину та їх аналізу (5—7, 13, 22, 29—40, 44, 46, 54).

Для акридинової системи прийнято такий порядок нумерації: I — Ріхтер (62) і II — згідно з номенклатурою ІОПАК-1957



Згідно із ступенем окислення в положенні 9, 10 акридинові сполуки поділяють на три групи: похідні акридину (III), акридану (9,10-дигідроакридину) (IV) і 9-акридону (V)



Акридин, акридан і 9-акридон значно відрізняються за своїми властивостями. Для синтезу біологічно активних сполук найбільше значення мають похідні акридину.

Акридин та його похідні мають особливі хімічні та фізичні властивості. Ароматичність акридину поєднується в ньому з функціями гетероциклічної основи. Перетворення похідних акридину, звязані з наявністю піридинового кільця, становлять відокремлений розділ органічної хімії.

Акридин має такі ж слабкі основні властивості, як анілін, піridин і хінолін, його  $pK_a=5,6$  (у воді при  $20^\circ\text{C}$ ). Він утворює ряд молекулярних комплексів, деякі з яких використовуються в мікроналізі (58).

Властивості різних похідних акридину залежать від ступеня їх полярності, зумов-

леної взаємодією між замісниками в молекулі і кільцевим азотом акридину. Вимірювання дипольних моментів акридинових сполук, у тому числі біологічно активних, вперше було розпочато радянськими дослідниками З. Ю. Кокошко і З. В. Пушкарьовою (20, 28).

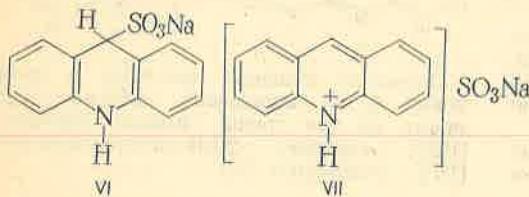
Основність акридину знижується електронофільними замісниками і дещо підвищується нуклеофільними. Аміногрупи в положеннях 3 і 4 підвищують основність, яка досягає величини, характерної для жирних амінів. Четвертинні сполуки дуже сильні основи, але більшість з них нестійка (1).

Акридин та його заміщені характеризуються хімічною стійкістю і проявляють властивості як ароматичних, так і гетероциклічних сполук. У той же час вони про-

являють хімічні особливості, наприклад, велика рухомість замісника в положенні 9, незвичайна поведінка в реакціях 9-аміногруп; перехід алкілу в 9-алоксипохідному від вуглецю до азоту, приєднання бісульфіту натрію, здвоювання залишків акридину через зв'язок у положенні 9, 9' і  $10^1$ , реакції з виділенням світла при окисленні солей  $10,10^1$ -діалкіл-9,9'-біакридину та ін. (11).

Температура топлення більшості акридинів знаходиться в межах від 100 до  $300^{\circ}\text{C}$ . Утворюють солі, що легко кристалізуються. Більшість з них має кремове або жовте забарвлення, відомі також червоні та фіолетові, голубі та зелені. Більшість акридинів флуоресценцією в денному та УФ світлі. Флуоресценція характерна більше для основ, ніж для солей.

Акридин з бісульфітом натрію утворює сполуку, яка легко розчиняється у воді. Зясування будови бісульфітної сполуки акридину має важливе наукове і практичне значення, оскільки його використовують для виділення акридину з кам'яно-вугільної смоли, а також для одержання похідних акридину та його кількісного визначення (16, 42, 43). Питання про будову бісульфітного комплексу було предметом численних дискусій видатних учених. Так, Вірт і Лемштед (59) припускали, що реакція бісульфіту з акридином приводить до утворення натрієвої солі 9-сульфокислоти 9,10-дигідроакридину або акридан-9-сульфокислоти (VI), а Дроздов і Чернцов (16) вважали комплекс бісульфіту натрію з акридином натрієвою сіллю сульфіту акридину (VII).



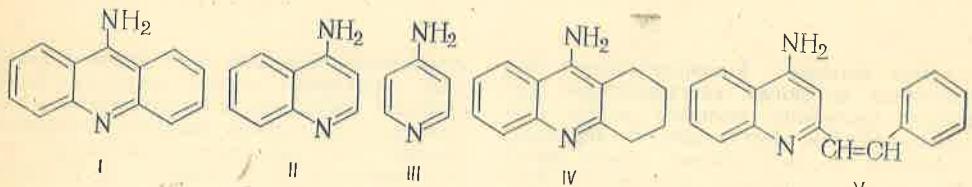
Пропозиції вищезгаданих авторів про будову бісульфітної сполуки акридину не мали експериментального підтвердження і лише після детального спектрального дослідження в УФ та ІЧ ділянці, виконаного одним з нас, було встановлено, що в кри-

сталічному стані бісульфітна сполука являє собою натрієву сіль акридан-9-сульфокислоти, яка у водних розчинах перетворюється в сірчистокислу сіль акридину (8).

Спочатку похідні акридину виникали у зв'язку з поширом барвників. Чимало барвників акридинового ряду знаходять практичне застосування, наприклад, акридиновий оранжевий (3,6-бісдиметиламіноакридин) і акридиновий жовтий (2,7-диметил-3,6-діаміноакридин). Барвники цього типу вже давно використовуються для забарвлення біологічних об'єктів. Вибірково зв'язуючись з ДНК або РНК, вони переводять їх у «видиму» форму. Цей ефект легко спостерігати за вибраними або флуоресценцією барвників. Акридинові барвники набули важливого значення як мутагени, що мають селективну дію. Вони викликають вставки або делеції (включення або виладіння поодиноких нуклеотидів) при реплікації ДНК і таким шляхом специфічно пригнічують цю реплікацію (24).

Згодом в результаті систематичного дослідження (1912—1920 рр.) серед похідних акридину було виявлено бактерцидні сполуки (53). Препарати цього ряду — флавакридин, етакридин включені в Державну фармакопею СРСР X видання (9).

Похідні акридину послужили Альберту для вивчення взаємозв'язку між іонізацією та біологічною дією. Він показав, що антибактеріальна активність акридинів зростає при підвищенні їх катіонної іонізації (2, 49). Важливе значення має також величина поверхні молекули. Якщо в молекулі акридину виділити одне або два бензольних кільця, то в таких сполук майже повністю зникають антибактеріальні властивості, навіть якщо вони добре іонізовані. Так, 9-аміноакридин (I) проявляє бактеріостатичну дію в розведенні 1:160 000, а 4-амінохінолін (II) і 4-амінопіридин (III) — 1:5000. Майже повністю відсутність антибактеріальних властивостей в останніх зв'язана з недостатньою величиною плоскої поверхні в їх молекулах (51). Площа для молекули акридину дорівнює  $38\text{A}^2$ , у той час як для хіноліну і піридину вона становить  $28\text{A}^2$  і  $17\text{A}^2$  відповідно. Якщо одне з бензольних кілець 9-аміноакридину гідрувати, то пло-



ка поверхня 9-амінотетрагідроакридину (IV) становить лише  $28\text{A}^2$ , оскільки гідровані кільця тривимірні. Це зменшення площи плоскої поверхні призводить до втрати біологічної активності. Введення стирильної групи в молекулу 4-амінохіноліну збільшує загальний розмір її плоскої поверхні і тому 4-аміно-2-стирилхінолін (V) має антибактеріальні властивості. Те ж саме відбувається і для 4-амінопіридину при введенні в його молекулу двох стирильних груп (51).

Важливість розміру плоскої поверхні молекули для проявлення біологічної активності пояснюється тим, що збільшення кількості атомів в молекулі підвищує її здатність адсорбуватися на рецепторах. Слабкі сили Ван-дер-Ваальса, що зв'язують кожний з атомів молекули з кожним з атомів поверхні біорецептора, виявляються у сукупності більш сильними, якщо з обох боків бере участь більша кількість атомів.

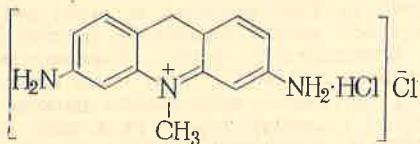
Похідні акридину у порівнянні з іншими

бактеріальними засобами мають важливу перевагу, оскільки їх активність не зменшується у присутності сироваткових білків (сироватка крові, виділення крові, виділення ран і т. д.), між тим як більшість антисептиків за цих умов втрачають або значно знижують свою дію.

Антібактеріальні похідні акридину міцно утримуються на поверхні, що обробляється, і при звичайному розведенні 0,1% не викидають подразнення тканин (1).

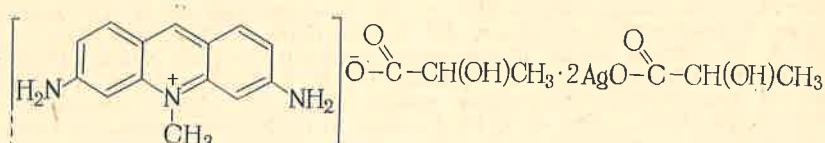
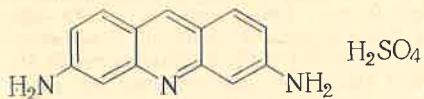
Виникнення резистентних форм збудників інфекцій набагато зменшило ефективність лікування сульфамідами і рядом антибіотиків. Тому одним з найважливіших завдань, поставлених перед дослідниками, є створення таких нових антибактеріальних засобів, які б діяли на штами мікробів, що набули стійкості до найбільш часто застосовуваних антибіотиків та сульфаніламідів. Перспективними щодо цього є акридинові сполуки. Добре результати дала експериментальна перевірка комбінації пеніциліну, стрептоміцину та інших антибіотиків з препаратами акридинового ряду (акрихін, етаакридін і т. п.) у боротьбі із стійкими формами стафілокока (17, 21, 25).

Серед моно- і діамінопохідних акридину були виявлені сполуки з антибактеріальними властивостями, причому їх активність значною мірою визначається їх основністю, яка залежить від положення аміногрупи в ядрі (15, 27). Так, з моно-



Флавакридін має бактерицидну дію відносно стрептококів, стафілококів, менінгококів, гонококів, паличок дифтерії. У присутності сироваток крові бактерицидна дія не слабшає. У ветеринарній практиці препарат застосовують як антипротозойний засіб.

Крім флавакридіну, виходячи з 3,6-діаміноакридину, одержують і інші акриди-



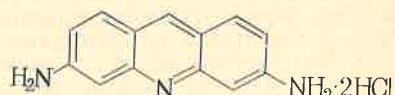
Акридиновий жовтий (3,6-діаміно-2,7-диметилакридин) у вигляді форміту застосовується як дезінфекуючий засіб проти

аміноакридинів найбільш сильними основами є 3- і 9-аміноакридини, інші моноізомери за основністю наближаються до акридину. Найбільш активними виявились похідні з аміногрупою в положенні 9 або 3 (відповідно 6) акридинового ядра, що зумовлено їх здатністю повністю дисоціювати при pH 7.

Моногідрат гідрохлориду 9-аміноакридину під назвою монакрин використовується як місцевий бактерицидний засіб. Звичайно застосовуваний 0,1% розчин не розкладається при стерилізації в автоклаві при 120 °C (55).

Моногідрат гідрохлориду 9-аміно-4-метилакридину (неомонакрин, салакрин) застосовується як місцевий антибактеріальний засіб. За властивостями неомонакрин близький до гідрохлориду 9-аміноакридину, але вигідно відрізняється розчинністю в ізотонічному сольовому розчині. Вважають, що неомонакрин є одним з кращих антибактеріальних препаратів акридинового ряду.

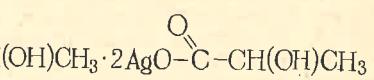
Серед ізомерних діаміноакридинів високоактивними сполуками є похідні 3,6- і 3,9-діаміноакридину. В медичній практиці знайшов застосування препарат під назвою флавакридіну гідрохлорид (аналог зарубіжних препаратів акрифлавіну, трипафлавіну). Він складається з двох компонентів — 3,6-діаміно-10-метилакридинійхлориду гідрохлориду і 3,6-діаміноакридину дигідрохлориду



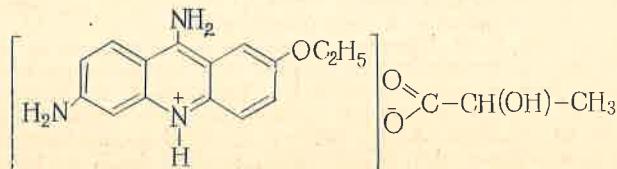
нові антисептики. Так, взаємодія 3,6-діаміноакридину з сірчаною кислотою дає септофлавін (профлавін)

Септофлавін — високоактивний антисептик. Його розчини припиняють розвиток патогенних мікроорганізмів у розведенні 1 : 400 000. Присипка, що складається із суміші сульфамідних препаратів і септофлавіну, виявилася ефективною при застосуванні ран.

Комплекс, до складу якого входять дві біологічно активні сполуки — 3,6-діаміно-10-метилакридиній лактат і лактат срібла, являє собою високоефективний бактерицидний препарат флаваргін



бактерій, що викликають корозію заліза. Етаакридіну лактат (2-етокси-6,9-діаміноакридину лактат) — жовтий кристалічний



порошок гіркого смаку, без запаху. Водні розчини його нестійкі, особливо на світлі, тому слід користуватися свіжоприготованими розчинами. Препарат виявляє колідні властивості — набухає перш ніж розчинитися у воді. Застосовують як зовнішній профілактичний та лікувальний антисептичний засіб.

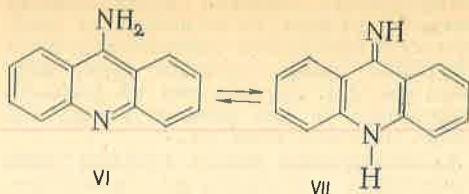
З вищевикладеного видно, що серед похідних акридину знайдені і широко використовуються в медицині антибактеріальні препарати, які мають ряд цінних властивостей.

Особливо слід відмітити, що 9-аміноакридін є основою багатьох біологічно активних речовин, у тому числі й антисептиків. Незважаючи на це, питання хімічної будови 9-аміноакридину та його похідних в літературі були висвітлені недостатньо. Тому встановлення його будови мало велике принципальне значення для фармацевтичної науки.

Вивчення 9-аміноакридину та його похідних являло також теоретичний інтерес для з'ясування аміно-імінної таутомерії амінопохідних N-гетероциклів — однієї з класичних проблем в органічній хімії, яка набуває і практичного значення у зв'язку із спробою використати ці уявлення для пояснення залежності між будовою і біологічною дією (41,65).

9-Аміноакридин у ряді випадків поводить себе незвичайно: солеутворення й алкілювання протікає за кільцевим азотом; підвищена основність у порівнянні з іншими амінами акридину, легкість гідролізу аміногрупи, її нездатність до діазотування та ін. (10, 50). Ця особливість 9-аміноакридину дає підставу зробити припущення, що він може існувати у двох таутомерних формах: амінній (VI) та імінній (VII).

1. Альберт А. Акридини.— В кн. : Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфілда. М. : изд-во иностр. лит., 1955, т. 4, с. 373—429; 2. Альберт Э. Избирательная токсичность.— М. : Мир, 1971.— 431 с.; 3. Близнюков В. И., Сухомлинов А. К. О сущности конденсирования бензола и пиридина в одно кольцо акридина.— Тр. Харьк. фармац. ин-та, 1957, вып. 1, с. 35—38; 4. Близнюков В. И., Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение акридина.— Журн. общей химии, 1958, т. 28, с. 1247—1249; 5. Близнюков В. И., Сухомлинов О. К. Про взаимодействие функциональных групп 9-амінопохідних акридину, що містять метоксигрупу.— Фармац. журн., 1965, № 2, с. 3—7; 6. Близнюков В. И., Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение 7-аминоакридина.— Тр. Харьк. фармац. ин-та, 1962, вып. 2, с. 78—89; 7. Близнюков В. И., Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение 2-метокси-9-аминоакридина.— Журн. общей химии, 1958, т. 28, с. 1613—1616; 8. Близнюков В. И., Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение бисульфитного соединения акридина.— Там же, 1958, т. 28, с. 1610—1613; 9. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М. : Медицина, 1969.— 1079 с.; 10. Григоровский А. М. Об ацетильных производных 9-аминоакридина.— Докл. АН СССР, 1946, т. 53, с. 233—235; 11. Григоровский А. М. Успехи химии производных акридина.— Успехи химии, 1952, т. 21, с. 620—640; 12. Григоровский А. М., Гуревич А. И. Работы по химии производных акридина.— В кн.: Основные направления работ ВНИХФИ: обзор деятельности за 1920—1957 гг., М., 1959, с. 301—311; 13. Гуревич А. И. Инфракрасные спектры производных акридина.— Оптика и спектроскопия, 1962, т. 12, № 1, с. 42—53; 14. Гуревич А. И., Шейкер Ю. Н. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. VIII инфракрасные и ультрафіолетовые спектры и строение оксиакридинов и діоксибіакридинов.— Журн. физ. химии, 1959, т. 33, с. 883—892; 15. Дроздов Н. С. Исследования в ряду акридина.— Автореф. дис. ... д-ра хим. наук.— М., 1937.— 400 с.; 16. Дроздов Н. С., Чернов О. М. О мезодериватах акридина. XXI. Реакция акридинов с бисульфитом.— Журн. общей химии, 1951, т. 21, с. 1710—1717; 17. Зуева В. С., Соловьев В. Н. Влияние акридиновых соединений на развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным средствам микобактерий птичьего типа.— Антибиотики, 1969, т. 4, с. 355—359; 18. Калякин А. В., Григоровский А. М., Ярославский Н. Т. К вопросу о строении 9-аминоакридина.— Докл. АН СССР, 1949, т. 67, с. 679—682; 19. Калякин А. В., Шабла А. В. Строение 9-аминоакридина по спектральным данным.— Докл. АН СССР, 1957, т. 116, № 6, с. 969—972; 20. Кошко З. Ю. Исследование полярности противомалярийных веществ ряда акридина:—



Питання про таутомерію 9-аміноакридину обговорювалося неодноразово. Дані літератури суперечні. Наводилися доводи як на користь амінної (57), так і на користь імінної будови (10, 18, 19).

Вивчення одним з нас УФ спектрів 9-аміноакридину, його N-алкільніх і N-ацильніх похідних (30, 31, 33) і порівняння із спектрами модельних сполук, що мають амінну (9-диметиламіноакридин) або імінну (10-метил-9-іміноакридон) структуру, а також дослідження характеру перетворень цих сполук дозволили зробити висновок, що 9-аміноакридин та його ацильні похідні мають амінну, а не імінну будову.

Аміно-імінна таутомерія 9-аміноакридину, обговорювана в літературі, не потвердила. Специфічні властивості 9-аміноакридину (алкілювання і солеутворення за кільцевим азотом, ацилування за аміногрупою) на відміну від його ізомерів слід пояснити супряженням аміногрупи з кільцевим азотом. Амінна будова 9-аміноакридину та його ацильніх похідних підтверджується також даними 1Ч спектрів (38).

Встановлення будови 9-аміноакридину та його похідних, у тому числі аміно-імінної таутомерії, мало велике наукове значення і певною мірою визначило шляхи пошуку біологічно активних сполук серед похідних акридину.

Автореф. дис. ... канд. хим. наук.—Свердловск, 1949.—16 с.; 21. Кожухарь И. Г., Черномордик А. Б. О предупреждении развития устойчивости к антибиотикам.—Антибиотики, 1967, № 8, с. 715—717; 22. Левшин Л. В., Хованский А. П. Исследование ионизации молекул акридина и его производных по спектрам поглощения.—Оптика и спектроскопия, 1957, т. 26, с. 747—754; 23. Магидсон О. Ю. Синтез противомалярийных препаратов.—В кн.: Основы направления работ ВНИХФИ : обзор деятельности за 1920—1957 гг. М. : 1959, с. 51—81; 24. Малер Г. Ю. Кордес. Основы биологической химии.—М. : Мир, 1970, с. 148, 492; 25. Мороз А. Ф., Бродинова Н. С., Траер Д. П. и др. Исчезновение пенициллиноустойчивости под действием акридиновых красителей и гидроксилаамина у культур стафилококков.—Антибиотики, 1969, № 3, с. 235—241; 26. Несмейнов А. Н., Несмейнов Н. А. Начала органической химии. В 2-х кн.—М. : Химия, 1969—1970.—Кн. 1—2; 27. Преображенский Н. А., Тенкин Э. И. Химия органических лекарственных препаратов.—М.; Л. : Госхимиздат, 1953, с. 346—352; 28. Пушкирева З. В., Кокошко З. Ю. О строении 9-аминоакридина.—Докл. АН СССР, 1953, т. 93, с. 77—79; 29. Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение 6-хлор-9-аминоакридина и некоторых его производных.—Тр. Харьк. фармац. ин-та, 1957, вып. 1, с. 57—60; 30. Сухомлинов А. К. О таутомерии 9-аминоакридина.—Журн. общей химии, 1958, т. 28, с. 1038—1045; 31. Сухомлинов А. К. О строении ацильных производных 9-аминоакридина.—В кн.: Реф. докл. VIII Менделеев. съезда.—Орган. химия и технология.—М., 1959, с. 321—322; 32. Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение 2-метокси-6-хлор-9-аминоакридина и 2-метокси-6-хлор-9-(5<sup>1</sup>-диэтиламино-2<sup>1</sup>-пентил)-аминоакридина (акрихина).—Тр. Харьк. фармац. ин-та, 1962, с. 69—77; 33. Сухомлинов А. К., Близнюков В. И. Спектры поглощения и строение ацильных производных 9-аминоакридина.—Журн. общей химии, 1959, т. 29, с. 1316—1320; 34. Сухомлинов А. К., Гайдукевич А. Н. Спектры поглощения и строение некоторых производных 2-нитроакридина и 3-нитроакридина. В кн.: Хим. исслед. в фармации.—К. : 1970, с. 62—64; 35. Сухомлинов О. К., Гайдукевич О. М. Спектри вибрації і будова 2-нітроакридану і похідних 2-нітроакридину.—Фармац. журн., 1970, № 3, с. 75—76; 36. Сухомлинов А. К., Максиц В. П. Спектры поглощения и строение акридана-9.—Химия гетероциклических соединений, 1966, № 3, с. 416—419; 37. Сухомлинов А. К., Шульга И. С. Спектры поглощения и строение 4-нитроакридина и некоторых его производных.—В кн.: Соврем. пробл. фармац. науки и практики: (тез. докл. II съезда фармац. УССР), Киев, 1972, с. 428—429; 38. Сухомлинов А. К. Исследования в области производных акридина:—Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.—К., 1973.—43 с.; 39. Сухомлинов А. К., Осиненко Л. К., Боровская Н. В. Анализ лекарственных препаратов акридинового ряда методом ИК-спектроскопии.—В кн.: Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. Харьков, 5—7 сент. 1979 г.—Харьков; 1979, с. 182; 40. Сухомлинов А. К., Боровская Н. В., Таран С. Г. УФ- и ИК-спектры поглощения 2-этокси-6,9-диаминоакридина.—Фармац. журн., 1981, № 3, с. 37—40; 41. Топчиев К. С., Бехли А. Ф., Киржалова М. И. Химическое строение и паразитоцидная активность. IX. Изомерные хлор-9-аминоакридины. О хиноидном строении и антиплазмодионном действии.—Журн. общей химии, 1949, т. 19, с. 561—568; 42. Хмелевский В. И., Овчинникова И. И. Объемный метод количественного определения акридина.—Пром. органич. химии, 1940, № 7, с. 626—627; 43. Хмелевский В. И., Постовский И. Я. О методике исследования и анализа сырого антрацена и других высококипящих фракций каменноугольной смолы.—Журн. прикл. химии, 1944, т. 17, с. 403—470; 44. Шейкер Ю. Н., Переслени Е. М. О строении 9-аминоакридина.—Докл. АН СССР, 1960, т. 131, № 6, с. 1366; 45. Шейкер Ю. Н. и Постовский И. Я. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. VI Спектроскопические данные о строении 9-(п-оксифенил)-п-9-(п-оксиэтил)акридинов.—Журн. физ. химии, 1958, т. 32, № 2, с. 394—403; 46. Шульга И. С., Сухомлинов А. К. Спектры поглощения и строение 1-нитроакридина и его некоторых производных.—В кн.: VIII Сибир. совещ. по спектроскопии : Тез. докл. Иркутск, 1972, т. 2, с. 140.

47. Acheson R. M. Acridines.—2-nd ed.—New York, Willy, 1973, p. 878; 48. Albert A. The Acridines, their Preparation, Properties and Uses.—2-nd ed.—London, Edvard Arnold, 1966, p. 604; 49. Albert A., Goldacre R., Mode of action of acridine antibiotics.—Nature, 1948, v. 161, p. 395; 50. Albert A., Ritchie B., The nature of the aminogroup in aminoacridines. Part II. Evidence from chemical reactions.—J. Chem. Soc., 1943, p. 458—462; 51. Albert A., Rubbo S., Burvill M., The influence of chemical constitution on antibacterial activity. Part IV. A survey of heterocyclic bases with special reference to benzacridines, benzquinolines, phenanthridines, quinolines and pyridines.—Brit. J. Exp. Path., 1949, vol. 30, p. 159—174; 52. Auwers H., Kraul R., Über die Konstitution des Acridines.—Ber., 1925, Bd. 58, S. 543—544; 53. Browning C. N., Bulbrausen R., Thorton L., The antiseptic properties of acriflavine and proflavine and brilliant green.—Brit. Med. J., 1917, N 1, p. 70—75; 54. Dima G. A., Pogangeanu P., Ultraviolet absorption spectra of acridine ethyl-, pentadecyl- and phenylacridine.—Bull. Sect. Sci. Acad. Roumanie, 1938, vol. 21, p. 38—40; 55. Falk I. E., Tomas N. M., 5-aminoacridine hydrochloride.—Pharm. J., 1944, p. 153—158, N 4224; 56. Graebe C., Caro H., Über Acridin, Ann. Ber., 1871, Bd. 158, S. 265—284; 57. Creig D. P., Short L. N., Absorption Spectra of Acridines. Part I. Some aminoaclidines.—J. Chem. Soc., 1945, p. 419—422; 58. Langer, Acridinokomplexe in der Mikroanalise.—Mikrochemie, 1938, Bd. 25, S. 71—81; 59. Lehmsdiedt K., Wirth I., Über einige Acridine Derivate.—Ber., 1928, Bd. 61, S. 2044; 60. Медарева М., Электронна структура на акридина и неговите амино- и оксипроизводни.—Годишник висшите технически учебни заведения, Физика, 1970, № 1, с. 43—58; 61. Radulescu D., Ostrogovich G., Beiträge

zur Bestimmung der Struktur der Absorptions-Resonatoren der organischen Chromophore. XI Mitteil., Die Struktur der Gemeinschafts-Resonatoren im Anthracen, Acridin, Phenazin, Phenanthren und Pyren.—Chem Ber., 1931, Bd. 64, S. 2233—2240; 62. Richter, Lexicon der Kohlenstoff Verbindungen.—Hamburg—Leipzig, Z. Voss. Verl., 1900, S. 173; 63. Riedel C., Zur Kenntniss der Carbonsäuren des Chinoline u. des Pyridins. Ber., 1883, 16, S. 1609; 64. Sconieczny Stanislaw, A Review on the Syntheses of the 9-substituted Acridines (1970—1976)—Heterocycles, 1977, vol. 6, N 7, p. 987—1060; 65. Schönhofer F., Über die Bedeutung der chinoiden Bindung im chinolinverbindungen für die Malaria-Wirkung, Hoppe-Seylern.—Ztschr. physiol. chem., 1942, Bd. 274, S. 1—8.

Надійшла в редакцію 20.12.82.

УДК 615.322:582.975

## ХІМІЧНИЙ СКЛАД І ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ ВІДІВ РОДИНИ ХРЕСТОЦВІТНИХ ФЛОРИ СРСР

М. С. ФУРСА, М. Ф. КОМІСАРЕНКО, В. Г. ЗАЙЦЕВ  
Запоріз. мед. ін-т, Всесоюз. НДІ хімії та технології лікарських  
засобів, Мелітопол. ордена Трудового Червоного Прапора ін-т  
механізації сіл. госп-ва

Серед рослин, які зростають на нашій планеті, одними з найпоширеніших у Північній півкулі є види родини хрестоцвітих (Brassicaceae Barnett.). До цієї родини належить ряд важливих овочевих і харчових культур, господарське значення яких важко переоцінити. Крім того, значна кількість видів родини використовується в народній медицині. Дослідження останніх років показали, що родина хрестоцвітих є одним з перспективних джерел цінних лікарських препаратів. Мета даної роботи, використовуючи численні дані літератури, дати у стислому вигляді загальне уявлення про стан хімічних досліджень і перспектив використання в науковій медицині вітчизняних видів цієї цікавої родини.

При лікуванні найпоширеніших у наш час серцево-судинних хвороб домінують препарати, створені на основі природних серцевих глікозидів, що пояснюється їх сильною специфічною дією на міокард. Славною сторінкою вітчизняної науки є дослідження цих сполук родини хрестоцвітих. Загальновідомі праці М. А. Ангарської, А. Д. Турової, Д. Г. Колесникова, Н. П. Максютіної, І. Ф. Макаревича, Н. К. Абубакірова, В. А. Масленникової, П. М. Лошкарева та інших (2—7, 9, 10, 12—18, 21). Серцеві глікозиди виявлено майже в 60 видах 17 родів хрестоцвітих. У той час як в окремих видах гіекавки, бурачки, свербіги, хрінниці, конгрингі, кудрявця, торулярії, малькольмії, самерарії, талабану та грициків лише показана їх наявність, то з видів жовтушника, лакфіоль, сирени, акахмені, сухоребрика і пічної фіалки віділено в індивідуальному стані понад 50 кардіотонічних глікозидів похідних строфантидину, строфантидолу, строфадогеніну, біпіндогеніну, нігресцигеніну, каногеніну, каногенолу, периплодегеніну, алютоксигеніну, узаригеніну та ін. (2—7, 9, 10, 12—18, 30). Отже, всі види, що містять кардіотонічні речовини, продукують карденоліди, які за структурою стероїдного скелета відносяться переважно до цис-А/B ряду. Виняток становить лише лакфіоль садова.

Найбільш детально вивчені серцеві глікозиди жовтушників і лакфіолі (2, 6, 7, 9, 10, 14—16, 18). Насамперед успішне хі-

мічне дослідження карденолідів цих родів пов'язано з цілеспрямованим пошуком, що провадили на протязі багатьох років Д. Г. Колесников (9), Н. П. Максютіна (16), І. Ф. Макаревич (6, 14, 15) та Н. К. Абубакіров із співробітниками (2, 18). Наявність цих сполук показана в 36 видах роду жовтушника флори СРСР. Особливо грунтovo досліджено карденоліди жовтушників лакфілевидного, сірватого та роззепіреного, в кожного з яких виділено в індивідуальному стані до 12 сполук, причому в останнього виду виявлено незвичайний для жовтушників набір карденолідів. Серед них ідентифіковано строфантидин, еризімін, еризімозид, хейротоксин, глукоперіплорамнозид, периплорамнозид, периплогенін, глукострофалозид, строфалозид, 3-β-O-(β-D-гулуметилозил)-14-окси-5α-, 14-β-кард-20(22)-енолід і 3-β-O-(β-D-алометилозил)-4'-O-β-D-гулукозил-5,14-діокси-5β-, 14-β-кард-20(22)-енолід (2, 15).

Одним з найбагатших на серцеві глікозиди об'єктів рослинної сировини є лакфіоль Алліона, в якій міститься понад 50 сполук. І. Ф. Макаревичем (14) виділено з цього виду до 30 карденолідів і встановлено їх хімічну структуру. Це еризімозид, глукокеризимозид, алізінд, глуколізінд, хейрозд А, хейротоксин, глукобіпіндогулометилозид, ерикордин, дигіфукоцелобіозид, дигітоксигенін-гулуметилозид, глукодигігулометилозид, глукострофантдин, евомонозид, глукоканогенол, узарин, дезглюкузарин, алютоксин, алютоксигенін, еризімін, дезглюкоерікордин, глукодигіфуказид, гельветікозол, дезглюкоксейротоксин, еризімозол, хейрантозид та ін.

Фармакологічну дію серцевих глікозидів вивчали багато дослідників, зокрема на Україні М. А. Ангарська, П. І. Безрук, Ж. А. Любецька (3—5, 12, 13) та ін. Було виявлено, що кардіотонічна активність залежить як від структури цукрового компоненту, так і від типу зчленування A/B кілець. Так, глікозиди цис-A/B ряду активніші за глікозиди транс-A/B ряду. В медицині знайшли застосування комплексний препарат кардіовален, до складу якого входить сік жовтушника сіруватого, еризімін та еризімозид. За біологічною

активністю сік жовтушника сіруватого займає одне з перших місць серед серцевих глікозидів. Для його терапевтичної фази характерна позитивна іно- та тонотропна і негативна хронотропна дія. Г. І. Шолохова, А. Д. Візир та інші вказують на полегшення загрудинного болю під дією еризиміну, що, можливо, пояснюється по-ліпшеннем процесів окислення в міокарді (21). Еризимозид використовують при хронічній недостатності кровообігу I та II ступеня, причому дія його розвивається повільно, що забезпечує тривалий ефект (21).

І. Ф. Макаревич (14) розробив метод виділення ще одного цікавого карденоліду, названого ерихрозидом, орігінального не лише за хімічною будовою, а й за терапевтичною дією. Так, Ж. А. Любецька (12) виявила, що він має виражену кардіотонічну дію, зумовлену безпосереднім впливом на серцевий м'яз, і за біологічною активністю перевищує більшість високоактивних серцевих глікозидів при меншій токсичності та слабовиражених кумулятивних властивостях.

Фармакологічні дослідження (13) ерикордину показали, що він має виражену кардіотонічну дію, яка за характером впливу на серцевий м'яз подібна глікозидам строфанту, відрізняючись від них тим, що понижує системний артеріальний тиск і збільшує інтенсивність коронарного кровотоку.

Проведені також фармакологічні випробування глюкоалізу, хейролізу та алікордину, сумарного препарату з лакфіолі (14). Серед відомих серцевих глікозидів хрестоцвітих на особливу увагу заслуговує біліндогін, оскільки, можливо, порівняно небагатостадійним шляхом може бути перетворений в кортикостероїди (14). Не менш цінними є дослідження І. Ф. Макаревича (14) по одержанню складних ефірів нікотиноїлкарденолідів напісвіннетичним шляхом, які зможуть знайти використання для лікування ревмокардиту, а також по перетворенню еризимозиду в к-строфантин-β та еризиміну в цимарин. Отже, відкриваються нові перспективи для одержання важливих лікарських засобів.

Узагальнюючи літературні дані, можна зробити висновок, що позитивні реакції на алкалоїди дали 80 видів з 50 родів хрестоцвітих вітчизняної флори. Деякі відомості про їх розповсюдження наводилися раніше (24, 27). Однак в індивідуальному стані виділено лише близько 20 алкалоїдів з окремих видів лунарії, кохлеарії та двоплодника.

Останнім часом найбільшу зацікавленість викликають дослідження С. Ю. Юнусова із співробітниками (1, 25) двоплодника прямого. Показано, що в надземній частині цієї рослини міститься 0,2%, в корінні 0,72% і в насінні 0,05—0,3% алкалоїдів, які виявилися похідними N-алкіл-сечовини, замісниками в яких є, в основному, N-гексиловий, тіометил-N-гексиловий та сульфоксиметил-N-гексилові радикали. В ряду цих сполук ідентифіковано N-н-гексилсечовину, N-ізопропіл-N-н-гексилсечовину, N-N-н-дигексилсечовину, 6,6'-дітіометил-N-N-н-дигексилсечовину, диптокарпаїн, диптокарпамін, диптокарпілін, диптокарпідин, диптамін, дезоксадиптокарпаїн, дезоксадипто-

карпамін, дезоксадиптокарпілін. Сума алкалоїдів кохлеарії арктичної проявляє високу гіпотензивну дію (8). Здатність екстрактів багатьох хрестоцвітих знижувати кров'яний тиск, можливо, пов'язана з наявністю в них холіну, ацетилхоліну та синапіну. Останній не виявлений лише в 35 видах з підданих дослідженю 300 видів (29). З другого боку, тирамін, що міститься в грициках, викликає звуження судин і підвищення артеріального тиску.

У попередній роботі наводилися дані про дослідження флавоноїдів хрестоцвітих (23). За нашими даними, вони виявлені нині приблизно в 100 видах 50 родів. Усього в індивідуальному стані виділено більше 70 сполук, які переважно є похідними кемпферолу, кверцетину та ізорамнетину. Серед похідних кемпферолу ідентифіковано астрагалін, галакторобін, 7-рамнозиди кемпферолу, дигідрокемпферолу, 7-глюкозид, нікотіфлорин, рустозид, біробін, робінін, його ізомери неоізоробін- $\alpha$  та  $\beta$ , ізоробін- $\alpha$  та  $\beta$ , діробін, 7-рамнозид-3-рамнозилглюкозид, 7-рамнозидо-3-рамнозиларабінозид, 3-арабінозидо-7-рамнозид, 3-глюкозидо-7-рамнозид, 3-рамнозидо-7-глюкозид, 3-ксилозидо-7-рамнозид. Менше ідентифіковано похідних кверцетину. Це такі сполуки, як рутин, ізокверцетини, 7-рамнозид, фласилін, жеалін, 7-рамнозидо-3-глюкозилрамнозид, антозид, 3-глюкозидо-7-арабінозид, 3-рамнозидо-7-глюкозид, 3-арабінозидо-7-рамнозид, 3-сифорозидо-7-рамнозид. Досить часто зустрічаються похідні ізорамнетину, серед яких слід назвати 3-глюкозид, 7-глюкозид, 7-рамнозид, аліозидин, 3-глюкобіозид, брасидин, брасиковід, пастернозид, 3,7-диглюкозид, 3-сифорозидо-7-рамнозид, 3,4'-диглюкозид, 3-глюкозидо-7-рамнозид, 3-арабінозидо-7-рамнозид. Діосмін, сколімозид, 7-глюкогалактозид виявлено лише в грициках. Різноманітний набір флавонолових агліконів, серед яких ідентифіковано кемпферол, кверцетин, ізорамнетин, рамнетин, рамноцитрин, міститься у видах роду жовтушник. Прикладом знаходження флавоноїв у хрестоцвітих є виявлення похідних нарінгеніну та еріодиктіолу в іберису вічнозеленого, нарінгеніну-7-глюкозиду в левкої сірому (23, 28). Як правило, флавоноїди представлені О-глюкозидами. Лише в кіньському часнику знайдено глікофлавоноїди апігеніну (23), у вайді фарбувальний — ізоскопарин (33), у хрінниці смердючій — сапонаретин (11). В окремих видах левкої, редьки та капусти виявлені також антоціани, представлені 3-глюкозидом, 3-сифорозидом, 3-сифорозидо-5-глюкозидом ціанідину та пеларгонідину, ацильованих залишками п-кумарової та ферулової кислот, 3,5-диглюкозидом мальвідину.

Значний вклад у дослідження флавоноїдів хрестоцвітих внесла Н. П. Максютіна (16). Так, разом з В. І. Литвиненком нею виділено не менше 15 флавоноїдних сполук з лакфіолі Алліона. В недозрілих стручках рослини автори знайшли нову групу флавоноїдних глікозидів, агліконами яких є карбонові кислоти кемпферолу.

Фармакологічними дослідженнями виявлено, що сумарні препарати флавоноїдів, одержаних з деяких видів хрестоцвітих,

проявляють різносторонню біологічну дію (22). Слід зазначити, що флавоноїдам пріділяється велика увага як вітамінам групи Р. Наприклад, значення аскорбінової кислоти загальновідоме. Остання виявлена в значних кількостях у 46 видів 27 родів родини хрестоцвітих флори СРСР. Флавоноїди і аскорбінова кислота взаємно посилюють біологічну активність одне одного. Це вказує на важливе профілактичне значення окремих хрестоцвітих, наприклад капусти, як джерела різноманітних вітамінів та флавоноїдів.

Види родини хрестоцвітих давно привернули увагу як багате джерело жирної олії, яка знаходить застосування в харчуванні населення та в промисловості. За нашими даними, дослідженю підлягали 115 жироолійних видів 52 родів цієї родини вітчизняної флори, причому в половині видів переважають жирні кислоти, яких не може синтезувати організм людини. Так, ліноленова кислота за вмістом знаходиться на першому місці приблизно у 50 видів, лінолева та олеїнова — у 10 видів і т. ін.

Перспективним джерелом бактерицидних препаратів можуть бути ізотіоціанати хрестоцвітих, які виявлені в 42 видах 34 родів родини флори СРСР. Широко відомі гірчицники, лікувальна дія яких пов'язана саме з цією групою сполук. Ізотіоціанати хрінниці посівної активні проти бактерій, вірусів та грибків (32). Біологічну активність проявляє як сума речовин, так і окремі сполуки. Так, глюкоерізолін виявляє високу бактеріостатичну активність, через що може бути цінним засобом у терапії інфекційних захворювань (26).

Сума біологічно активних речовин надземної частини хрінниці смердючої пропонується як гіпоглікемічний засіб (19).

Поліпептид гриціків, ідентичний за хімічною структурою окситоцину, стимулює скорочення ізольованої матки пашоків (31).

1. Абдулзимов О., Абдуллаев У. А., Арирова С. Ф. и др. Масс-спектры алкалоидов *Diplycosocarpus strictus*.—Химия природ. соединений, 1980, № 3, с. 365—370;
2. Абубакиров Н. К. Химия сердечных гликозидов в Советском Союзе.—Там же, 1971, № 5, с. 553—571; 3. Ангарская М. А. Справительная фармакологическая характеристика некоторых сердечных гликозидов : Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.—М., 1968.—43 с.; 4. Ангарская М. А., Безрук П. И., Любецкая Ж. А. До фармакологических свойств серцевого гликозида эрихрозиды.—Фармац. журн., 1965, № 2, с. 59—63; 5. Ангарская М. А., Безрук П. И., Любецкая Ж. А. К фармакологии эрихрозида.—Фармакология и токсикология, 1966, № 1, с. 39—43; 6. Белоконь В. Ф., Макаревич И. Ф. Карденолиды лакифоли садовой *Cheiranthus cheiri* L.—В кн. : Всесоюз. конф. «Исследования по изысканию лекарств. средств природ. происхождения» : Тез. докл. Л., 1981, с. 191; 7. Зоз И. Г., Комиссаренко Н. Ф., Черных В. П. Буфадиенолид-карденолидсодержащие растения флоры СССР.—Раст. ресурсы, 1967, вып. 2, с. 276—288; 8. Кубальчик П. Н., Киченко В. И., Герасименко И. И. и др. Интродукция новых лекарственных растений в различных географических зонах СССР.—В кн. : Изучение и использование лекарств. ресурсов СССР. М. : Медицина, 1964, с. 96—100; 9. Колесников Д. Г. Получение и химическое изучение сердечно-сосудистых препаратов растительного происхождения : Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.—М., 1964.—47 с.; 10. Комиссаренко Н. Ф. Исследование биологически активных природных кислородсодержащих гетероциклических соединений : Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.—Харьков, 1979.—49 с.; 11. Куркин В. А., Запесочная Г. Г., Кравченчук П. Е. Флавоноиды *Ogofus vernus*, *Jepidium draba* и *Jepidium ruderale*.—Химия природ. соединений, 1981, № 5, с. 661—662; 12. Любецкая Ж. А. Фармакологическое изучение сердечного гликозида-эрихрозида : Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Харьков, 1966.—11 с.; 13. Любецкая Ж. А., Безрук П. И., Ангарская М. А. К фармакологии эрикордина.—Фармакология и токсикология, 1969, № 2, с. 211—214; 14. Макаревич И. Ф. Исследование в области сердечных гликозидов : Автореф. дис. ... д-ра хим. наук.—М., 1976.—45 с.; 15. Макаревич И. Ф., Коларова Б., Золотко З. С. и др. Сердечные гликозиды *Erysimum repandum*.—В кн. : Всесоюз.

Поряд з дослідженнями глікозидів, алкалоїдів, флавоноїдів та інших груп природних сполук останнім часом все частіше звертається увага на фосфоліпіди, як на один з головних компонентів рослинної сировини, хімічна структура та властивості яких вивчені недостатньо, в тому числі і у видів родини хрестоцвітих. У цьому аспекті заслуговують на особливу увагу дослідження Ю. А. Таджibaєва (20), який детально вивчив фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламіні, фосфатидилзізозити, N-ацил-фосфатидилетаноламіні, N-ацил-лізо-фосфатидилетаноламіні та лізофосфатидилхоліні двох видів жовтушника, двох видів катрану та двоплодника прямого. У процесі росту рослин у різних її органах проходять значні якісні та кількісні зміни як у фракційному, так і в жирнокислотному складах фосфоліпідів. Останні виявляються в усіх органах рослин на протязі всього періоду вегетації. Однак у фазу повного дозрівання насіння вони локалізуються майже цілком у ньому. При цьому вперше знайдено незвичайні для фосфоліпідів вищих рослин ізомери лінолевої та ейко-задіеної кислот, які є складовою частиною фосфоліпідів насіння жовтушника лісового. Фармакологічними дослідженнями встановлено, що сума фосфоліпідів і фракція фосфатидилхолінів катрану малотоксична, продовжує сон, викликаний хлоралгідратом і гексеналом, проявляє помітну седативну дію. Крім того, ця група природних сполук позитивно впливає на ліпідний обмін при ендогенній гіперхолестеримії у більших пацієнтів (20).

Таким чином, види родини хрестоцвітих флори СРСР містять різноманітні за хімічною будовою сполуки, інтенсивні дослідження яких свідчать про різносторонній спектр їх біологічної дії, що породжує реальні умови для створення нових лікарських засобів.

конф. «Исследования по изысканию лекарств, средств природ. происхождения» : Тез. докл. Л., 1981, с. 191; 16. *Максютина Н. П.* Химическое исследование некоторых растительных О-гликозидов и получение на их основе новых лекарственных препаратов : Автореф. дис. ... д-ра хим. наук.—К., 1970.—45 с.; 17. *Максютина Н. П., Литвиненко В. И.* Карбоновые кислоты флавоноидов.—В кн.: Фенол. соединения и их биол. функции. М. : Наука, 1968, с. 60—63; 18. *Масленникова В. А., Умарова Р. У., Абубакиров Н. К.* Гликозиды *Erysimum* X. Карденолиды *Erysimum cuspidatum*.—Химия природ. соединений, 1975, № 2, с. 166—170; 19. *Пасков Д. С., Боджинева Н. И., Нинова П. И. и др.* А. с. 23935 (НРБ).—Хипогликемично средство.—Опубл. 25.10.79; 20. *Таджибаев Ю. А.* Фосфолипиды некоторых растений сем. Крестоцветных : Автореф. дис. ... канд. хим. наук.—Ташкент, 1979.—24 с.; 21. *Турова А. Д.* Лекарственные растения СССР и их применение.—М. : Медицина, 1974.—424 с.; 22. *Фурса Н. С.* Фенольные соединения некоторых видов семейства крестоцветных : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.—Ставрополь, 1971.—26 с.; 23. *Фурса М. С., Литвиненко В. И., Мещеряков А. О.* Рослини родини хрестоцвітих як джерело біологічно активних сполук.—Фармац. журн., 1971, № 3, с. 11—20; 24. *Фурса Н. С., Литвиненко В. И., Мещеряков А. О.* Біологически активные вещества растений семейства крестоцветных.—Ізв. АН Туркмен. ССР, сер. біол. наук, 1971, № 5, с. 9—15; 25. *Юнусов С. Ю.* Алкалоїди.—Ташкент : ФАН Узбек. ССР, 1981.—418 с.;

26. *Borkowski B., Kowalewski Z., Wozniak W., Murawska B.* Wyodrębnienie glicoerysoliny z nasion *Erysimum Perolsianum* Fisch. et Mey.—Dissert. Pharm. et Pharmacol., 1965, N 1, p. 19—23; 27. *Danielak R., Borkowski B.* The biologically active compounds in the seeds of Cruciferae. Part I. Compounds of alkaloid type.—Ibid, 1968, N 4, p. 419—429; 28. *Forkman G.* Flavanones and dihydroflavonoles as biosynthetic intermediates in *Matthiola incana*.—Phytochemistry, 1979, N 12, p. 1973—1975; 29. *Kerber E., Buchlon G.* Sinapin in der Tribus Brassiceae der Cruciferae.—Angew. Bot., 1982, Bd. 56, N 1—2, S. 85—91; 30. *Kowalewski Z., Kortus M., Cisei H.* Ocena sawartosci kardeholidow w kwitnacych szczytach niektórych pszonakow i gatunkow pokrewnych.—Pr. Komis. farm. PTPN, 1978, N 13, p. 163—169; 31. *Kuroda K., Tagagi K.* Physiologically active substance in *Capsella bursa pastoris*.—Nature, 1968, N 5168, p. 707—708; 32. *Lutowski J., Speichert H., Dabrowski B., Gorecki P.* Пат. 88016 (ПНР). Sposob otsymywania pochodnych izosiankocyanianowych z materialu roslinnego.—Опубл. 15.12.76; 33. *Raynard J., Prum N.* Sur la presence d'isoscoparine dans les graines d'isatis tinctoria L.—Die Pharmazie, 1980, N 11, S. 712—713.

Надійшла в редакцію 31.05.83.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 576.858+547.412.298.1

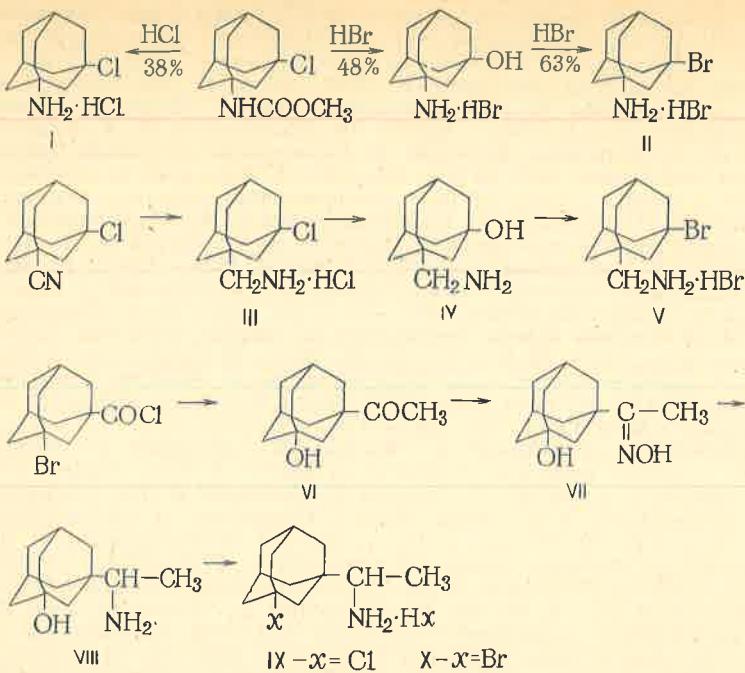
### СИНТЕЗ І АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ З-ГАЛОЇДПОХІДНИХ АДАМАНТИЛ-1-АМІНІВ

*Г. І. КОЖУШКО, О. МІЖДОХ, В. Й. ВОТЯКОВ, В. А. РУСЯЄВ,  
В. П. ДАНИЛЕНКО, Г. Ю. СТЕПАНОВА, Г. І. ДАНИЛЕНКО  
Ін-т орган. хімії АН УРСР, Київ. НДІ фармакології і токсикології*

В літературі зустрічається порівняно мало повідомлень про антивірусну дію 3-заміщених адамантил-1-амінів. Відомо, що введення алкільних замісників або другої аміногрупи в ядро 1-аміноадамантану помітно зменшує інгібуючі властивості в порівнянні з вихідною сполукою (4, 7). Гідроксильна група в третьому положенні збільшує токсичність, а карбоксильна — помітно її зменшує (5). N-Заміщені аміди та складні ефіри 3-феніл-адамантан-1-оцтової кислоти мають широкий спектр біологічної дії, в тому числі антивірусної (6).

Раніше нами було показано, що легко доступні 3-заміщені 1-(4-амінофеніл) адамантани можуть служити зручною моделлю для вивчення впливу замісників на антивірусну активність (1). Як і у випадку адамантил-1-амінів, введення замісників приводило до зменшення активності в порівнянні з вихідним п-адамантиланілом. Виняток становили 3-галоїдпохідні, активність яких помітно збільшувалась, а в дослідах на тваринах наближалась до активності 1-аміноадамантану (2).

У зв'язку з цим здавався доцільним синтез 3-хлор- та 3-бромпохідних таких активних вірусних інгібіторів, як 1-аміноадамантин (амантадин), 1-амінометиладамантан і 1-(1'-аміноетил)адамантан (ремантадин). Зазначені сполуки одержано за схемою:



Сполуку I було одержано раніше (3) при гідролізі концентрованою соляною кислотою 3-хлор-1-(N-карбметокси)аміноадамантану, але при гідролізі цієї ж сполуки 48% розчином бромистоводневої кислоти утворюється тільки 3-окси-1-аміноадамантан, мабуть, внаслідок гідролізу 3-бром-1-аміноадамантану (II). З цієї причини бромід II одержують при взаємодії 3-окси-1-аміноадамантану з 63% розчином бромистоводневої кислоти. Нітрил 3-хлорадамантан-1-карбонової кислоти відновлюють літійалюмінійгідридом до 3-хлор-1-амінометиладамантану (III), який при нагріванні з розведеною соляною кислотою гідролізує з утворенням гідроброміду 3-окси-1-амінометиладамантану (IV). З останнього одержують 3-бром-1-амінометиладамантан (V) в тих же умовах, що і сполуку II. Конденсація хлорангідриду 3-бромуадамантан-1-карбонової кислоти з етоксимагніймалоновим ефіром з наступним кислотним гідролізом приводить до 3-окси-1-ацетиладамантану (VI), оксим якого (VII) відновлюють літійалюмінійгідридом до 3-окси-1-(1-аміноетил)-адамантану (VIII). При взаємодії аміноспирту VIII з 38% розчином соляної кислоти

Таблиця 1  
Антівірусна активність  
3-галоїдадамантил-3-амінів

Сполука, доза 10 мг/кг	Загибел тварин, %	
	на 7 день	на 14 день
I	36	64
II	24	40
III	4	20
V	16	24
IX	12	28
X	25	42
Ремантадин	4	16
Контроль	95	100

утворюється гідрохлорид 3-хлор-1-(1'-аміноетил) адамантану (IX), а з 63% розчином бромистоводневої кислоти — гідробромід-3-бром-1-(1'-аміноетил) адамантану (X).

Захисні властивості сполук I—III, V, IX і X відносно грипозної інфекції вивчали з вірусом типу A<sub>2</sub> штаму А (Бетезда) 10/63 на білих миших вагою 10—20 г. Після дослідів мишей присипляли ефіром. Результати дослідів наведено в таблиці 1.

На відміну від похідних п-адамантилаліну захисні властивостігалоїдпохідних адамантиламінів зменшуються порівняно з вихідними сполуками. Виняток становить тільки амін III, активність якого дещо збільшується і досягає рівня ремантадину.

На основі наявної суми експериментальних даних можна прийти до висновку, що захисні властивості аміноадамантанів не збільшують-

ся при введенні будь-яких замісників в ядро адамантану. Очевидно, антивірусна активність адамантиламінів значною мірою зумовлена конформацією найближчого оточення функціональної групи.

#### Експериментальна частина

**3-Бром-1-аміноадамантан бромгідрат (II).** Суміш 3,4 г 3-окси-1-аміноадамантану з 30 мл 63% розчину бромистоводневої кислоти витримують три дні в ампулі при кімнатній температурі. Охолоджують до  $-20^{\circ}\text{C}$ , відокремлюють осад та кристалізують його з суміші спирт—acetон. Властивості синтезованих речовин наведено в таблиці 2.

Таблиця 2  
Властивості синтезованих похідних адамантану

Сполучка	Вихід, %	Т. топл. $^{\circ}\text{C}$	IЧ спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Знайдено, %	Емпірична формула	Вираховано, %
II	50	288—290	500—600 (C—Br), 3000 (NH), 1030, 1215 (C—N)	N 4,4, 4,4 Br 51,4, 51,5	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}$	N 4,5 Br 51,4
III	70	310—312 (водний спирт)		N 6,1, 6,2 Cl 29,7, 29,9	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}$	N 5,9 Cl 30,0
IV	78	110—112 (четирихлори- стий вуглець)		N 7,9, 8,1	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$	N 7,7
V	82	280—282 (спирт—acetон)	1720 (C=O), 3610 (OH)	N 4,0, 4,2 Br 48,9, 49,0	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}$	N 4,3 Br 49,1
VI	31	87—88 (н.-гексан)		C 74,1, 74,1 H 9,2, 9,2	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$	C 74,3 H 9,3
VII	86	94—96 (водний спирт)		N 6,8, 6,9	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	N 6,7
VIII	70	170—172 (15 мм)		N 7,2, 7,1	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$	N 7,2
IX	60	297—299 (спирт—acetон)		N 5,5, 5,5 Cl 28,6, 28,7	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}$	N 5,6 Cl 28,4
X	50	290—292 (acetон)		N 4,1, 4,2 Br 48,4, 48,7	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}$	N 4,2 Br 48,7

**3-Хлор-1-амінометиладамантан хлоргідрат (III).** Розчин 3,9 г 3-хлор-1-цианоадамантану в 100 мл безводного ефіру приливають при розмішуванні до суспензії 0,8 г літійалюмінійгідриду в 100 мл ефіру протягом години. Кип'ятять при розмішуванні ще годину. Надлишок гідриду розкладають водою, фільтрують, фільтрат висушують над сульфатом натрію і виділяють амін пропусканням через розчин сухого водню хлориду (табл. 2).

**3-Окси-1-амінометиладамантан (IV).** Розчин 3 г сполучки III в 50 мл 2% розчину соляної кислоти кип'ятять 10 год. Охолоджують, додають гідрокарбонат натрію до лужної реакції, екстрагують ефіром, екстракт висушують сульфатом натрію, розчинник відганяють.

**3-Бром-1-амінометиладамантан бромгідрат (V).** Одержано з 1,5 г оксіаміну IV та 25 мл 63% розчину бромистоводневої кислоти, як сполучку II.

**3-Окси-1-ацетиладамантан (VI).** Суміш 10 г 3-бромуадамантан-1-карбонової кислоти та 20 мл хлориду тіонілу кип'ятять 30 хв. Надлишок тіонілу хлориду відганяють у вакуумі при кімнатній температурі, залишок розчиняють у 50 мл безводного бензолу і додають протягом години при розмішуванні та кімнатній температурі до розчину етоксімагніймалонового ефіру (з 1,4 г магнію, 8 мл спирту і 8,2 г малонового ефіру) в 50 мл бензолу. Кип'ятять протягом години, упарюють у вакуумі, до залишку додають суміш 5 мл 20% водного розчину сірчаної кислоти з 100 мл оцтової кислоти. Одержані розчин кип'ятять 10 год., додають 200 мл води, нейтралізують гідрокарбонатом натрію і екстрагують ефіром протягом 5 год. Ефір відганяють, а залишок кристалізують з н.-гексану.

**Оксим 3-окси-1-ацетиладамантану (VII).** До розчину 2,6 г кетону VI і 0,6 г гідрохлориду гідроксиламіну додають протягом 20 хв. при перемішуванні розчин 0,6 г натрію гідроокису в 5 мл води. Кип'ятять 10 хв., додають 70 мл води і нейтралізують 5% розчином соляної кислоти.

**3-Окси-1-(1'-аміноетил)адамантан (VIII).** Суміш 1,6 г оксіму VII, 50 мл спирту і 0,5 г скелетного нікелю гідрнують під тиском водню 70 atm, при температурі  $100^{\circ}\text{C}$  протягом 4 год. Катализатор відфільтровують, фільтрат упарюють, а залишок переганяють при  $170—172^{\circ}\text{C}$  (15 мм).

**3-Хлор-1-(1'-аміноетил)адамантану (IX).** Суміш 0,4 г оксіаміну VIII і 25 мл концентрованої соляної кислоти кип'ятять 4 год. Реакційну суміш упарюють у вакуумі досуха.

**3-Бром-1-(1'-аміноетил)адамантану (X).** Одержано з 0,8 г оксіаміну VIII і 25 мл 63% розчину бромистоводневої кислоти, як сполуку II.

## В и с н о в к и

1. Синтезовано 3-хлор- і 3-бромпохідні таких відомих вірусних інгібіторів, як 1-аміно-, 1-метиламіно- та 1-( $\alpha$ -аміноетил)-адамантану.

2. Встановлено, що введення галоїдів, як і інших замісників, в третє положення адамантанового ядра зменшує антивірусну активність в порівнянні з віхідними речовинами.

1. Боренко Е. И., Вотяков В. И., Даниленко Г. И. К вопросу изучения активности производных адамантана в отношении некоторых вирусов.— В кн.: Молекулярная биология вирусов, химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций. Минск: Медицина, 1974, с. 147—152; 2. Даниленко Г. И., Вотяков В. И., Андреева О. Т. Синтез и биологическая активность производных адамантана. II.—Химико-фармац. журн., 1977, т. 11, № 5, с. 71—74; 3. Степанов Ф. Н., Сребродольский Ю. И. Кислотный гидролиз ациламинопроизводных адамантана.— Журн. орган. химии, 1965, сб. 3, с. 97—100;

4. Aldrich P. Antiviral agents. 2.—J. Med. Chem., 1971, p. 535—543; 5. Gagnieux A., Haftiger E. Пат. 3465034 (США). Adamantane-1-carboxylic acid derivatives.—Опубл. 02.09.69; 6. Krimmel S. Пат. 3663565 (США). Esters and amides of 3-phenyladamantane-1-carboxylic acid.—Опубл. 16.05.72; 7. Schneider A., Hiltz O. Пат. 3450761 (США). 1-Aminoethyl-dimethyladamantane.—Опубл. 30.03.67.

Надійшла в редакцію 11.12.82.

## SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF SOME 3-HALOGENDERIVATIVES OF THE AMINOADAMANTANES

G. I. KOZHUSHKO, O. MIZHDOKH, V. Y. VOTIAKOV, V. A. RUSYAEV,  
V. Ph. DANILENKO, G. Y. STEPANOVA, G. I. DANILENKO

Institute of Organic Chemistry, Acad. Sci. UkrSSR, Kiev Research  
Institute of Pharmacology and Toxicology

## S U M M A R Y

It is shown that the introduction of atoms of chlorine or bromine into the 3d position of some aminoaddamantanes makes worse their protective properties. Apparently, the antiviral activity of the adamantlylaminines is defined not so much by the inductive influence of the substitutors present in adamantanone nucleus as by the conformation of the active centre.

УДК 547.869.1

## СИНТЕЗ ТА ВЛЯСТИВОСТІ РОДАНІНІВ, ОДЕРЖАНИХ НА ОСНОВІ МЕТОНІНУ

В. І. ЯКУБІЧ, Л. В. ГРИЦЮК

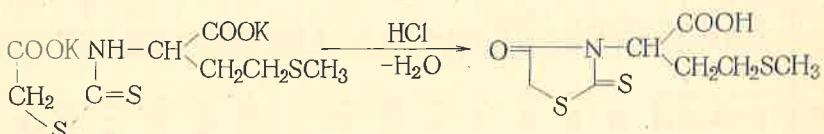
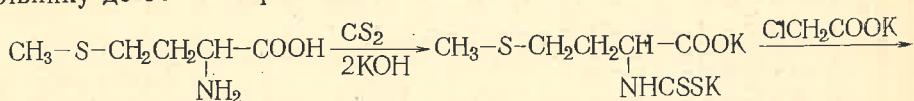
Львів. держ. мед. ін-т

Серед сучасних лікарських препаратів все більшого значення набувають сполуки, що є похідними тіазолідину, тому що вони найчастіше є малотоксичними й одночасно фізіологічно активними. До таких похідних тіазолідину відноситься пеніцилін. Тіазолідиновий цикл вміщують молекули етозоліну (діуретичний засіб), іміфос та ін.

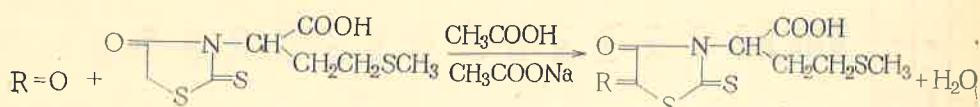
Одержанню і дослідженю похідних тіазолідину присвячено роботи М. М. Туркевича (3), О. В. Владзімірської (1), Б. М. Туркевича (2), Андреаша (4).

Метою даної роботи було одержання карбонової кислоти роданінового ряду, виходячи з метоніну ( $\alpha$ -аміно- $\gamma$ -метилмеркаптомасляної кислоти), і вивчення її перетворень. Введення  $\alpha$ -амінокислоти в роданіновий цикл може привести до одержання нових ефективних біохімічних імітаторів, які в хімічному відношенні близькі до деяких вітамінів та ферментів. В окремих випадках ці біохімічні імітатори можуть бути антиметаболітами, тобто речовинами, що активно включаються в різні життєво важливі системи мікроорганізмів і організму людини.

Як вихідну речовину для синтезу ми використали лікарський препарат метіонін. Реакцію проводили за методикою, розробленою М. М. Туркевичем і співробітниками. З цією метою калієву сіль метіоніну вводили в реакцію конденсації з сірковуглецем в розчині ідкого калію. Одержаній дитіокарбамінат не виділяли в кристалічному вигляді, а вводили безпосередньо в реакцію з монохлорацетатом калію. Закривання тіазолідинового циклу в молекулі N-( $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркапто)пропіл-S-тіокарбамінілтіогліколевої кислоти проводили нагріванням останньої з концентрованою соляною кислотою на водяномуogrівнику до 90° С за реакцією



Завдяки наявності лабільних атомів водню в положенні 5 молекули 3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданіну він легко входить в реакцію конденсації з ароматичними альдегідами в льодяній ацетатній кислоті у присутності безводного ацетату натрію за схемою



В результаті проведених конденсацій ми одержали з високими виходами не описані до цього часу в літературі 5-ариліденпохідні 3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданіну. Синтезовані речовини наведено в таблиці. Речовини 2—13, 19 — жовтого, а 14—17, 19 — червоного кольору.

В УФ спектрах синтезованих речовин спостерігаються три смуги вбирання: перша з максимумами або вгинами до 266 нм відповідає переносам електронів в тіоамідному хромофорі. Друга смуга вбирання з максимумами в ділянці 266—336 нм зумовлена наявністю дитіокарбонатного хромофору. Третя смуга є найхарактернішою для синтезованих речовин, і максимуми в ній спостерігаються в ділянці понад 357 нм. Ця смуга зумовлена утворенням довгого ланцюга кон'югації.

Мікробіологічні дослідження показали, що в той час коли сам метіонін не проявляє мікробостатичної дії, введення в його молекулу тіазолідинового циклу приводить до речовин, які виразно пригнічують в деякій мірі ріст золотистого стафілокока, кишкової і синьогнійної паличок, бацилі антракоїду та гриба пліснявки.

#### Експериментальна частина

**3- $\alpha$ -Карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданін.** 0,2 мол метіоніну розчиняють в розчині 0,4 мол ідкого калію в 125 мл води. До розчину додають 0,2 мол сірковуглецю. Суміш перемішують механічною мішалкою 4 год. до зникнення шару сірковуглецю, після чого додають розчин 0,2 мол монохлороцтової кислоти, нейтралізованої 0,1 мол безводного карбонату натрію і перемішують 1 год. До розчину додають 100 мл концентрованої соляної кислоти і нагрівають на водяномуogrівнику протягом 2 год. При охолодженні утворюється жовта олія, яка закристалізується. Осад розтирають з водою, відфільтровують, висушують, перекристалізовують з води. Одержані 35,6 г речовини. Температура топлення 110—112° С.

**5-Ариліден-3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданіни.** Від 5 до 10 ммол 3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданіну, від 5 до 10 ммол альдегіду, 1,5 г безводного ацетату натрію і 15 мл льодяній ацетатної кислоти кип'ятять під зворотним холодильником від 3 до 9 год. Після охолодження випадають кристалічні жовті або червоні

3- $\alpha$ -Карбокси- $\gamma$ -метилеркапоніпродакін та його б-приміщені

№	R	Емпірична формула	Вихід, %	Т. topл., °C	Вирахувано, %		Знайдено, %		Максимуми відображення, нм, в дужках [g/e]
					N	S	N	S	
1	H <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	72	110—112	5,3	36,3	5,8	35,9	258—259 (3,97), 296—297 (4,11)
2	2-Фурфуриліден	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	52	110—111	4,1	28,0	4,3	27,4	289—290 (4,00), 400—402 (4,56)
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	76	153—154	4,0	27,2	4,3	27,1	230*, 274 (3,99), 378—380 (4,54)
4	o-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	66	92 i 170	3,8	26,0	3,8	25,5	329—336 (3,98), 390—392 (3,96)
5	m-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	77	177—179	7,0	24,1	6,5	23,6	228—235 (4,11), 266—268 (4,08), 370—376 (4,43)
6	o-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	72	175	7,0	24,1	7,2	23,7	230*, 269—273 (3,95), 357—358 (4,32)
7	п-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub>	85	211	7,0	24,1	7,5	23,9	227—233 (3,97), 276—279 (4,03), 377—381 (4,51)
8	п-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub> Cl	93	177—178	3,6	24,8	4,9	24,6	230*, 277—279 (4,08), 379—383 (4,54)
9	п-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> I	98	193—194	2,9	20,1	3,3	20,2	236—239 (3,99), 286—288 (4,04), 385—388 (4,60)
10	п-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub> Br	83	178—179	3,2	22,9	3,2	21,9	233—237 (3,91), 280—281 (4,02), 381—385 (4,52)
11	o,п-ди-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	90	156—157	3,3	22,8	3,5	22,3	230*, 278—280 (3,92), 370—375 (4,42)
12	п-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	57	147—148	3,7	25,7	3,8	24,6	239—244 (3,88), 289—293 (4,02), 399—400 (4,57)
13	4-OH-3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	65	146—147	3,5	24,7	3,5	23,6	265—266 (3,91), 292—295 (4,01), 408—410 (4,51)
14	3-Ізатіліден	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	98	215—216	7,1	24,4	7,3	24,9	255—256 (4,11), 291—292 (3,56), 393—398 (4,27)
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH·CH <sub>3</sub> CH	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	79	169—170	3,7	25,3	4,0	25,4	231—233 (3,91), 297—299 (4,12), 400—401 (4,66)
16	1-Метил-3-ізатіліден	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	66	188—190	6,9	23,5	7,0	23,9	258—262 (4,10), 290*, 403—405 (4,42)
17	п-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	83	159—160	7,1	24,3	7,2	23,8	254—255 (3,58), 318—323 (4,07), 467—470 (4,65)
18	п-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH:C(Cl)-CH	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> Cl	61	165—167	6,1	21,0	6,6	20,5	238—242 (3,95), 304—308 (3,94)
19	п-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	99	73	6,0	22,7	6,8	22,1	255—256 (3,88), 319—323 (4,07), 477—482 (4,65)

\* Вигини на кривих відображення

продукти, а у випадку саліцилового, м-нітробензойного, п-діетиламінобензойного і копичного альдегіду осади випадають тільки при розведенні реакційної суміші водою. Продукти відфільтровують, висушують і перекристалізовують з метанолу, льодяної ацетатної кислоти або її водних розчинів.

Електронні спектри вбирання визначають за допомогою спектрофотометра СФ-16 з застосуванням 1—1,3 мг% метанольних розчинів препаратів.

## Висновки

1. При взаємодії метіоніну в лужному середовищі з сірковуглецем утворюється дітіокарбамінат, який при конденсації з монохлорацетом калію перетворюється в 3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданін. Конденсація останнього з ароматичними альдегідами дає 5-ариліденпохідні.

2. Введення ариліденових залишків у положення 5 молекули 3- $\alpha$ -карбокси- $\gamma$ -метилмеркаптопропілроданіну приводить до виникнення нової смуги вбирання з високоінтенсивними максимумами в області 357—482 нм.

1. Владзимирська Е. В. Превращения роданинов в тиазолидинион-2.4.—Журн. орган. химии, 1959, т. 29, с. 2795—2798; 2. Туркевич Б. М. 3-( $\alpha$ , $\gamma$ -Дикарбоксиопропіл)-роданин и его 5-арилденипропионовые.—Химия гетер. соединений, 1967, № 4, с. 657—660; 3. Туркевич Н. М., Ганіткевич М. Й. Роданин-3-укусная кислота и ее производные.—Журн. орган. химии, 1959, т. 29, № 5, с. 1699—1702;

4. Andreasch R. Über Kondensationsproducte der Senfölessigsäure mit Aldehyden.—Mon., 1889, Bd. 10, S. 75.

Надійшла в редакцію 20.08.83.

## SYNTHESIS OF RHODANINES ON THE BASIS OF METHIONINE THE INVESTIGATION OF NEW ANTILEUCEMIC DRUG «HYDROXYUREA» V. J. JAKUBICH, L. V. HRYCIUK

*Lvov medical institute*

### SUMMARY

Interaction of methionine with carbondisulfide in the presence of potassium hydroxyde leads to formation of dithiocarbaminate that when condensed with monochloroacetic acid gives 3- $\alpha$ -carboxy- $\gamma$ -methylmercaptopropylrhodanine. Condensation of the latter with aldehydes results in 5-arylidenderivatives.

УДК 547.497.6

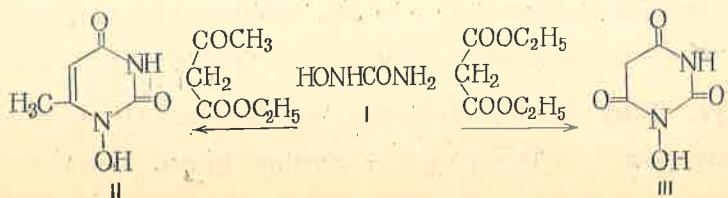
## ВИВЧЕННЯ НОВОГО ПРОТИЛЕЙКОЗНОГО ЗАСОБУ «ОКСИСЕЧОВИНА» ТА ПРОДУКТІВ ІІ ПЕРЕТВОРЕННЯ

О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА, І. І. СОРОНОВИЧ, Р. В. РУДИЙ, Л. Г. ХВЕЩУК  
*Львів. держ. мед. ін-т*

Серед сучасних протилейкових засобів особливе зацікавлення викликає малотоксична оксисечовина (2), яка випускається під назвами гідроксикарбамід, гідрікс, гідреа, гідура, металір, онко-карбід та ін. (8). В хімічному відношенні — це N-карбаміноїлгідроксиламін  $\text{HONHCNH}_2$ , синтезований ще в 1869 р. (6). Ми вперше встановили (1), що оксисечовина в розчинах таутомеризується з утворенням оксимної форми  $\text{H}_2\text{NC(OH)} : \text{NOH}$ .

Мета цієї роботи — ввести оксисечовину (I) в реакцію конденсації з ацетоацетатним і малонатним ефірами, одержати 1-окси-6-метилурацил (II) і 1-оксибарбітурову кислоту (III) у вигляді натрієвої солі та вивчити деякі їх властивості.

Реакція проходила за схемою



1-Окси-6-метилурацил було одержано раніше (4,5), проте 1-оксибарбітурова кислота до цього часу не описана в доступній нам літературі.

Сполуки I—III відносяться до гідроксамових кислот загальної

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}-\text{OH} \end{array}$

структурі  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{OH}$  і повинні утворювати забарвлені солі з  $\text{Fe}^{3+}$  і  $\text{Cu}^{2+}$ . I, дійсно, при додаванні до метанольних розчинів I, II, III водного розчину заліза III-хлориду виникає інтенсивне фіолетове або червоне, а при додаванні водного розчину міді сульфату — зелене забарвлення. Цих реакцій не утворює гідроксиламіну гідрохлорид, сечовина і 6-метилурацил (табл. 1).

Таблиця 1

Характерні реакції досліджуваних речовин

Реактив Сполучка	$\text{CuSO}_4$	$\text{CuSO}_4$ після стоп- лення речо- вини	$\text{NaNO}_2$ в кислому середо- вищі	п-Диме- тиламі- нобенз- альде- гід	Реактив Зонен- штейна	$\text{FeCl}_3$	$\text{Ag}(\text{NH}_3)_2-\text{NO}_2$
Гідроксиламіну хлорид	—	—	—	—	—	зелено- сине	—
Сечовина	—	фіолето- во-черво- не	виділен- ня $\text{N}_2$	жовто- зелене	—	—	срібне дзеркало
I	зелене	теж	теж	теж	зелене	фіолето- ве	срібне дзеркало
II	—	—	—	—	—	чорвоне	—
Na-сіль II	зелене	—	—	рожеве	зелене	чорвоне	сіре
6-метилурацил	—	голубе	—	зелене	—	—	—
Na-сіль III	зелене	—	—	теж	зелене	чорвоне	жовто- зелене

Утворення срібного дзеркала з реактивом Толленса можна спостерігати тільки у випадку гідроксиламіну гідрохлориду і оксисечовини.

Оксисечовина і гідроксиламіну гідрохлорид дуже слабо вибирають в УФ області світла і на кривих вирання при концентраціях 60—263 мол/л не спостерігаються максимуми. У той же час сполука II характеризується інтенсивним максимумом вирання при 256 нм (табл. 2), що виникає в результаті переносу електронів у хромофорі

Таблиця 2

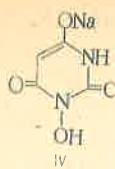
Основні характеристики електронних смуг вирання

Сполучка	$\lambda_{\text{макс.}}$ , нм	$\epsilon_{\text{макс.}}$ , $\text{см}^{-1}$	$\epsilon_{\text{макс.}}$	$\Delta\epsilon f_2$ , $\text{см}^{-1}$	A	f	$M_{\text{lk}}$
6-Метилурацил	258	38650	8576	4850	$4,45 \cdot 10^7$	0,49	$3,0 \cdot 10^{-18}$
II	256	39000	6988	5250	$3,93 \cdot 10^7$	0,43	$2,8 \cdot 10^{-18}$
Na-сіль III	259	38550	9684	3880	$4,03 \cdot 10^7$	0,44	$2,9 \cdot 10^{-18}$

$-\ddot{\text{N}}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ . Сила осцилятора, що являє собою відношення

усередненої величини осцилюючого заряду в молекулі до заряду одного електрона,  $\epsilon$  високою ( $f=0,43$ ) і показує не тільки на дозволений переход, але і на високу вірогідність переносу електронів у зазначеному хромофорі (3).

Дуже подібні величини A, f та  $M_{\text{lk}}$  сполуки II і натрієвої солі III доводять наявність подібних хромофорів  $\text{X}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  в молекулах цих сполук. Тому треба прийняти, що Na-сіль III має структуру IV з хромофором  $-\ddot{\text{O}}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ . Заміна атома N на вегетативно



заряджений атом О викликає батохромне зміщення максимуму всього на 3 нм, що відповідає приблизно 5 кДж/мол.

Дослідження, проведені працівниками кафедри фармакології, свідчать про досить низьку гостру токсичність окисечовини і 1-окси-6-метилурацилу ( $LD_{50}$  при внутрішньоочеревинному введенні мишам дорівнює 6170 і, відповідно, 450 мг/кг). В дозах 10—15%  $LD_{50}$  ці речовини не впливають

суттєво на біопотенціали головного мозку та серцево-судинну систему, стимулюють діурез, слабо пригнічують лейко- і еритропоез, гальмують мітотичну активність гепатоцитів при репаративній регенерації печінки і сприяють кращому приживленню транспланtatів у тварин. Усі зазначені види біологічної активності у випадку окисечовини інтенсивніші, ніж у випадку 1-окси-6-метилурацилу.

#### Експериментальна частина

Методики синтезу окисечовини (7) і 1-окси-6-метилурацилу (5) взято з літератури. Для одержання 1-оксибарбітурату натрію 0,1 мол металічного натрію розчиняють в 100 мл абсолютноого спирту, додають 0,1 мол малонового ефіру, суміш нагрівають до кипіння, додають гарячий розчин 0,1 мол окисечовини в 140 мл абс. спирту і кип'ятять ще 2 години. Осад, що випав, відфільтровують і одержують 0,065 мол. безбарвної сполуки з т. розкл.  $>320^{\circ}\text{C}$  (з розведеного спирту).

$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ . Знайдено, %: N 16,92.

Вираховано, %: N 16,87.

**Виконання аналітичних реакцій.** До 1 мл метанольного розчину, що містить 10 мг досліджуваної сполуки, додають 1—2 краплі реактиву. Реактивами служили фармакопейні розчини міді сульфату, натрію нітрату, заліза III-хлориду, срібла нітрату (в розведеному аміаку), п-диметиламінобензальдегіду (в концентрованій сульфатній кислоті). Біуретову реакцію виконували після короткочасного стоплення досліджуваної речовини.

УФ спектри вбирання метанольних розчинів досліджуваних речовин знімали за допомогою спектрофотометра СФ-16.

#### Висновки

1. Конденсація окисечовини з ацетоацетатним ефіром приводить до 1-окси-6-метилурацилу, а з малоновим ефіром — до 1-оксибарбітурової кислоти.

2. Оксисечовина, 1-окси-6-метилурацикл та 1-оксибарбітурова кислота поводять себе як гідроксамові кислоти і утворюють забарвлені солі з заліза III-хлоридом та міді сульфатом.

1. Владзимирская Е. В., Туркевич Н. М., Мельник В. Ф. Таутомерия противолейкозного препарата — оксимочевины. — Фармация, 1981, № 2, с. 17—19; 2. Островская Л. А., Вержель Е. М. Оксимочевина — новый химиотерапевтический препарат. — Вопр. онкологии, 1968, т. 14, № 1, с. 302; 3. Свердлова О. В. Электронные спектры в органической химии. — Л.: Химия, 1973.— 248 с;

4. Ahmed S., Lofthouse R., Shaw G. New syntheses of some 1,3-oxazine derivatives. — J. chem. soc. communs., 1974, N 23, p. 959; 5. Ajello E., Ajello T., Sprio V. Condensations con ossiurea. — Ricerca scient., 1964, Ser. B, v. 4, p. 105; 6. Dressler W. F. C., Stein R. Über der Hydroxylharnstoff. — Ann., 1969, Bd. 150, S. 242; 7. Exner O. Über die Acylderivate des Hydroxylbisuret und Hydroxyldiphenylobisuret. — Collect. Czechosl. commun., 1961, v. 26, N 3, p. 701; 8. Negwer M. Organisch chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. — Berlin: Akademie-Verlag, Bd. I, S. 3.

Надійшла в редакцію 14.04.83.

#### THE INVESTIGATION OF NEW ANTILEUCEMIC DRUG «HYDROXYUREA» AND ITS TRANSFORMATION PRODUCTS

H. V. VLADZIMIRSKA, I. I. SORONOVICH, R. V. RUDYJ, L. G. KHVESHCHUK  
Lviv Medical Institute

#### SUMMARY

There were obtained the products of condensation of malonic and acetoacetic esters with antileucemic drug «Hydroxyurea». The last one and its transformation products belong to hydroxamic acids and give the characteristic reactions with ferric chloride and cupric sulphate.

**РЕАКЦІЯ БІНДОНУ З ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ЩО МІСТЯТЬ  
ПЕРВИННУ АРОМАТИЧНУ АМІНОГРУПУ**

**В. В. ПЕТРЕНКО, М. О. КЛЮЄВ, О. М. КРАСОВСЬКИЙ**  
Запоріз. мед. ін-т

Біндон (ангідро-біс-індандіон-1,3), який синтезували в 1887 р., знайшов використання як реагент на первинні аліфатичні й ароматичні аміногрупи (12). Розроблено методику кількісного визначення гідразину (3), а також спосіб виявлення 5-амінопіrimідинів (11) в оцтово-кислому середовищі.

Встановлено (5), що біндон є вибірковим реагентом і для лікарських препаратів, в молекулі яких є первинна ароматична аміногрупа. Як розчинник краще використовувати діоксан (ч. д. а.), бо в даному випадку чутливість реакції підвищується в 2—4 рази, що і було покладено в основу методик кількісного спектрофотометричного визначення стрептоциду, норсульфазолу, сульфадиметоксину, сульфалену, анестезину та ін. (1, 6—10). Однак питання про будову речовин, що утворилися, залишалося відкритим.

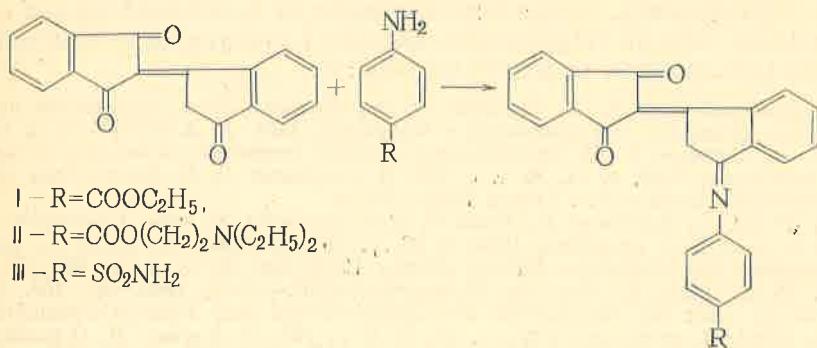
Мета нашого дослідження — виділення та ідентифікація забарвлених продуктів взаємодії біндону з амінопохідними: стрептоцидом, анестезином, новокаїном.

### Результати та їх обговорення

Синтез цільових продуктів проведено в умовах, аналогічних описанім в літературі (5). Одержані речовини є темно-фіолетовими кристалами, які добре розчиняються в діоксані, ацетоні, метанолі, етанолі, диметилформаміді, погано в ефірі, хлороформі, нерозчинні у воді.

Наявність трьох карбонільних груп в молекулі біндону давала можливість передбачити кілька альтернативних шляхів проходження цієї реакції з утворенням моно- і полізаміщених азометинів за різними положеннями ангідро-біс-індандіону-1,3.

Виходячи з еквімолекулярної кількості вихідних речовин, можна було передбачити, що основними продуктами цієї реакції повинні бути монозаміщені азометини, утворення яких можна зобразити схемою



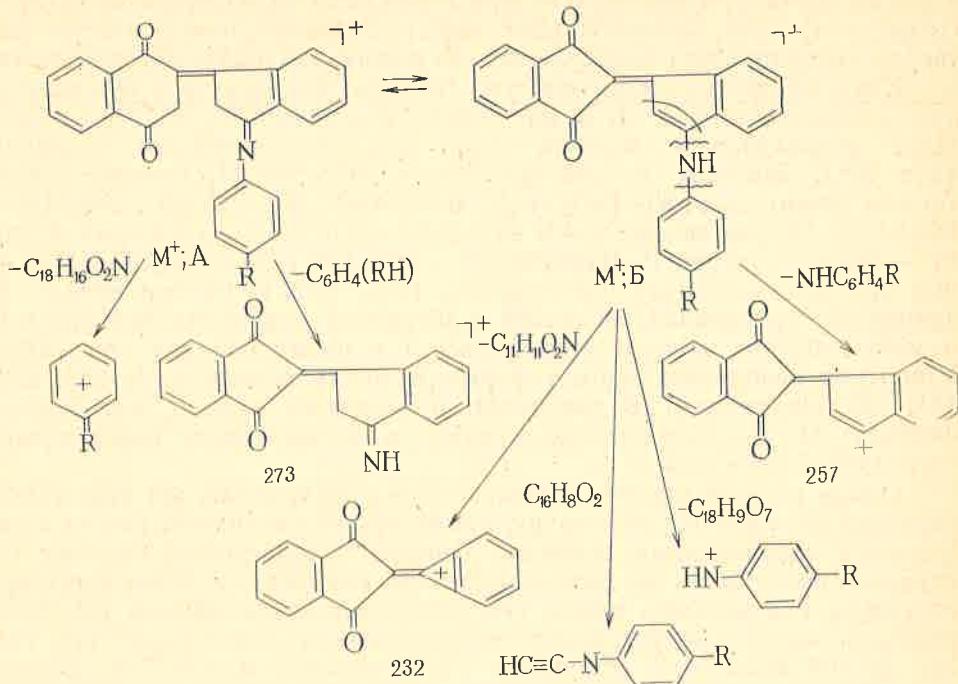
Для встановлення будови продуктів реакції було використано метод молекулярної мас-спектрометрії.

В мас-спектрі продукту взаємодії біндону з анестезином (I) фіксується пік молекулярного іона ( $M^+$ ) з  $m/z$  421, що відповідає розрахунковій мольній масі для сполук з емпіричним складом  $C_{27}H_{19}NO_4$ . Наявність замісника R контролюється осколковими іонами  $[M-C_2H_4]^+$  –  $m/z$  393,  $[M-OC_2H_5]^+$  –  $m/z$  376 і  $[M-COOC_2H_5]^+$  –  $m/z$  348,  $[-COOC_2H_5]^+$  –  $m/z$  73. Розрив зв'язків C–N, що спостерігається в мас-спектрі, дозволяє реєструвати основні ароматичні фрагменти сполуки I. Очевидно, цей процес супроводжується міграцією  $\alpha$ -атома водню як з інданового ядра, так і від етильного радикала, що дає можливість передбачити існування  $M^+$  у вигляді двох ізомерних форм —

А і Б. Наявність цих форм спостерігається також і при розгляданні мас-спектрів речовин ІІ і III.

Таким чином, доведено утворення монопродуктів, місцеположення замісників в молекулі біндону, що узгоджується з роботою (2).

Розпад  $M^+$ -сполук I—III відбувається за загальною схемою



Можна вважати, що  $M^+$ -структури Б сприяє розщепленню інданового ядра на іони з  $m/z$  189 і 232. Відсутність розриву зв'язку між циклами індандіону-1,3 та індану доводить існування π-зв'язку між ними (4). Поява решти осколкових іонів у мас-спектрі (див. табл.)

#### Мас-спектри сполук I—III

Сполука I (температура випарювання зразка  $180^\circ\text{C}$ )  $m/z$ : 45(16,3), 50(43,2), 51(16,8), 52(18,3), 63(48,2), 64(54,3), 65(50,2), 73(20,6), 75(13,2), 76(83,1), 77(66,2), 78(7,6), 91(18,3), 92(16,2), 104(85,6), 105(38,7), 114(12,6), 119(26,3), 120(38,5), 121(39,2), 135(10,4), 136(16,4), 144(13,2), 148(50,4), 149(19,6), 150(17,3), 163(53,5), 164(48,9), 189(86,9), 190(15,6), 257(30,6), 273(100,0), 274(15,8), 348(14,6), 376(18,3), 393(15,2), 421(28,8).

Сполука II (температура випарювання зразка  $250^\circ\text{C}$ )  $m/z$ : 50(34,6), 56(33,4), 58(82,4), 65(24,3), 71(43,4), 72(18,6), 76(83,2), 77(45,9), 86(100,0), 87(54,6), 100(33,5), 104(80,4), 105(33,8), 115(24,8), 116(10,9), 129(13,5), 144(50,3), 159(19,7), 184(75,6), 185(75,6), 185(18,3), 220(22,8), 232(18,6), 257(25,7), 273(90,3), 274(15,4), 376(16,8), 492(3,2).

Сполука III (температура випарювання зразка  $250^\circ\text{C}$ )  $m/z$ : 50(15,8), 63(20,0), 64(20,6), 65(73,6), 75(11,6), 76(36,8), 77(10,5), 80(13,5), 91(8,2), 92(29,3), 104(21,9), 118(5,6), 132(16,3), 146(5,6), 156(100,0), 157(8,3), 169(11,5), 171(10,6), 172(5,6), 189(47,3), 196(7,3), 216(4,8), 232(4,6), 244(10,3), 257(8,9), 272(15,6), 273(10,6), 348(16,3), 428(4,3).

зумовлена вторинними процесами, і вони меншою мірою корелюють з будовою вихідної моделі сполук I—III. Це положення, як видно з наступного матеріалу, поширюється на хід дисоціативної іонізації аналогічно встановленим структурам II і III.

Для сполуки II в мас-спектрі зареєстрований пік  $M^+$  з  $m/z$  492, що відповідає мольній масі, одержаній розрахунковим шляхом.

Розпад молекулярного іона проходить по тих самих загальних напрямках, що і для сполуки I. Збільшення загального ланцюжка замісника R викликає появу в мас-спектрі (див. табл.) нових осколкових іонів: поряд з  $[R]^+$ — $m/z$  144,  $[R-H]^+$ — $m/z$  143,  $[R-CO]^+$ — $m/z$  116,

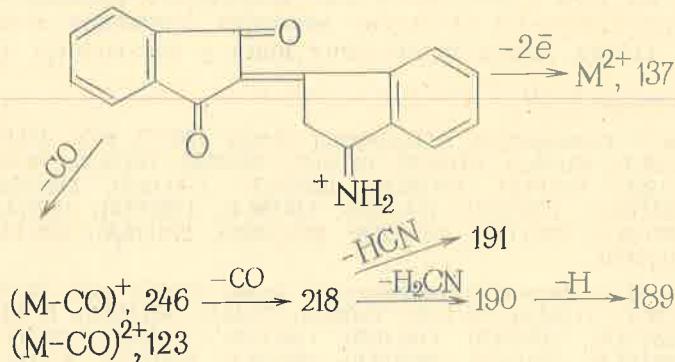
$[R-COH]^+$ —m/z 115,  $[R-CH_3]^+$ —m/z 129,  $[R-COO]^+$ —m/z 100,  $[CH_2=N^+(C_2H_5)_2]^+$ —m/z 72.

Хід дисоціативної іонізації замісника R додатково доводить будову аналізованих продуктів.

Розпад  $M^+$ , зв'язаний з деструкцією зв'язку C—N, проходить як з форми А, так і з форми Б — іони з m/z : 220— $[C_6H_4R]^+$ , 273 —  $[(M-C_6H_4R)-H]^+$ , 257, 188 і 159 (див. табл.). Зазначені іони повністю підтверджують структуру молекули II, яка містить два інданових фрагменти.

Характер фрагментації сполуки III мало відрізняється від розглянутих вище речовин I, II. В мас-спектрі фіксується пік  $M^+$ , що відповідає розрахунковій мольній масі для запропонованої формули (m/z 428). Замісник R рееструється в мас-спектрі такими осоколковими іонами m/z : 80— $[SO_2NH_2]^+$ , 64— $[SO_2]^+$ , 65— $[SO_2H]^+$ , 348— $[M-SO_2NH_2]^+$ . Розрив зв'язку C—N здійснюється переважно з форми А для  $M^+$  — іони структури  $[C_6H_4SO_2NH_2]^+$  — m/z 156 і  $[M-C_6H_5SO_2NH_2]^+$  — m/z 272 мають помітну інтенсивність (див. табл.). Раніше виявлений процес перегрупування, зв'язаний з міграцією водню від замісника R в місце розриву зв'язку, реалізується і в цьому випадку (m/z 273). Утворення осоколкових іонів з форми Б менш помітно (m/z 257, 232, 171, 196 відповідно). В результаті проведеного аналізу мас-спектра сполуки III не залишається сумніву в правильності передбаченої структурної формули.

Однак реакція біндону з лікарськими препаратами, що включають первинну ароматичну аміногрупу, проходить неоднозначно. Поряд з відлієними забарвленими основами Шиффа в мас-спектрі сполуки III виявлено присутність ще двох домінантних компонентів. Один з них має структуру В з мольною масою 146, мас-спектр якого відомий (4). Його розпад приводить до утворення таких осоколкових іонів з m/z : 118, 104, 76. Другий компонент (структурна Г) з мольною масою 274 домінує в суміші. Його розпад зумовлюється в мас-спектрі іонів m/z : 246, 218, 191, 189, 137, 123 (див. схему).



В мас-спектрі сполуки II також виявлено іон з m/z 274.

#### Експериментальна частина

Вимірювання мас-спектрів проводили на приладі МАТ-311 в стандартних умовах: іонізуюча напруга 70 еВ, струм емісії катода 300 мкА, прискорююча напруга 3 кВ, температура джерела наведена в таблиці.

3-N-[4-Карбетоксифеніламіно]-ангідро-біс-індандіон-1,3] (1). Суміш 2,74 г (0,01 моль) біндону і 1,65 г (0,01 моль) анестезину в 50 мл діоксану (ч. д. а.) нагрівають на киплячому водяному огрівнику 30 хв., охолоджують, фільтрують, випарюють у вакуумі, залишок промивають хлороформом. Одержану темно-фіолетову речовину з т. топл. 275—278 °C (переосадженням хлороформом з діоксану).

Знайдено, %: С 73,80; Н 4,90; N 3,72;  $C_{27}H_{19}NO_4 \cdot H_2O$ .

Вираховано, %: С 73,79; Н 4,82; N 3,19.

УФ спектр ( $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм): 355, 565; ТШХ ( $R_f \times 100$ ): 33—35 (бензол — етилацетат — оцтова кислота, 90:5:5); силуфол.

Аналогічно одержували 3-N-[(4-β-діетиламіноетилкарбоксифеніламіно)-ангідро-біс-індандіон-1,3] (II). Темно-фіолетові кристали з т. топл. 238—240 °C (переосадженням хлороформом з діоксану).

Знайдено, %: С 75,30; Н 5,00; N 5,37;  $C_{31}H_{28}N_2O_4$ .

Вираховано, %: С 75,59; Н 5,73; N 5,69.

УФ спектр ( $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм): 370, 560; ТІШХ ( $Rf \times 100$ ): 40—42 (н-бутанол — оцтова кислота — вода, 4:1:2); силуфол.

В аналогічних умовах синтезовано 3-N-[(4-сульфамідофеніламіно)-ангідро-біс-індандіон-1,3] III. Фіолетові кристали з т. топл. 224—226 °C (переосадженням хлороформом з діоксану).

Знайдено, %: С 66,70; Н 3,70; N 6,15; S 7,35;  $C_{24}H_{16}N_2O_4S$ .

Вираховано, %: С 67,28; Н 3,80; N 6,54; S 7,48.

УФ спектр ( $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм): 340, 560; ТІШХ ( $Rf \times 100$ ): 32—34 (етилацетат — хлороформ, 1:1), силуфол.

## Висновки

1. Методом молекулярної мас-спектрометрії встановлено структуру продуктів реакції біндону (ангідро-біс-індандіону-1,3) з лікарськими препаратами, похідними сульфанілової і п-амінобензойної кислот (стрептоцид, аnestезин, новокаїн).

2. Показано, що домінантними продуктами реакції є монопохідні основи Шиффа у вигляді азометинів і амінопохідних біндону.

1. Дерюгіна Л. І., Петренко В. В. Кількісне визначення етазолу.—Фармац. журн., 1980, № 5, с. 68—69; 2. Жагат Р. А., Бука М. Р., Ванаг Г. Я. О взаимодействии біндона с анилином.—Ізв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1966, № 2, с. 233—235; 3. Жагат Р. А., Бука М. Р., Кирстукас И. П. Количественное определение гидразина біндоном.—Журн. аналит. химии, 1975, т. 30, вып. 3, с. 621—622; 4. Клюев Н. А., Ступникова Т. В., Баранов С. Н. и др. Масс-спектры ангідрооснований 3-[піридин-4]-індола.—Докл. АН УССР, сер. Б, 1980, № 9, с. 47—50; 5. Петренко В. В. Применение біндона для количественного определения лекарственных веществ, содержащих первичную ароматическую аминогруппу.—В кн.: IV Всесоюз. конф. по анализ. химии орган. соединений: Тез. докл. М.: Наука, 1979, с. 266; 6. Петренко В. В., Северина А. И., Рыбалка Н. Г. А. с. № 690371 (СССР). Способ количественного определения сульфадиметоксина.—Опубл. в Открытия, изобретения. Промышл. образцы. Товар. знаки, 1979, № 37, с. 177; 7. Петренко В. В. Біндон как реагент для количественного определения стрептоцида и сульфадимезина.—Ізв. АН ЛатвССР, сер. хим., 1979, № 4, с. 458—461; 8. Петренко В. В., Туркевич Н. М. А. с. № 741115 (СССР). Способ количественного определения анетезина.—Опубл. в Открытия, изобретения. Промышл. образцы. Товар. знаки, 1980, № 22, с. 225; 9. Петренко В. В., Дерюгина Л. И. А. с. № 792120 (СССР). Способ количественного определения сульфалена.—Там же, № 48, с. 168; 10. Петренко В. В. Спектрофотометрическое определение некоторых сульфаниламидов по реакции с біндоном.—Журн. аналит. химии, 1980, т. 35, № 1, с. 200—202; 11. Улдрикис Я. Р., Дубур Г. Я. Обнаружение 5-амино-пиримидинов.—Химия гетероцикл. соединений, 1969, № 2, с. 353—354;

12. Wanag G. Einige Derivate der Indangruppe als Reagenzien auf.—Zeitschrift für Analytische Chemie, 1938, Bd. 113, S. 21—34; 1940, Bd. 119, S. 413—417; 1941, Bd. 122, S. 119—124.

Надійшла в редакцію 03.06.83.

## REACTION OF BINDON WITH DRUGS CONTAINING PRIMARY AROMATIC AMINO GROUP

V. V. PETRENKO, N. A. KLIUYEV, N. A. KRASOVSKY  
Zaporozhye Medical Institute

## SUMMARY

Preparative synthesis was employed to isolate products of reaction of bindon with anesthesin, novocaine and streprocide. They were characterized by means of the mass-spectrometric method as monoderivatives of Schiff's base in the form of two tautomeric forms — azometines and bindon aminoderivatives.

## РЕАКЦІЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ІЗАДРИНУ ТА МЕЗАТОНУ

А. Е. КУЗЬМИЦЬКА, В. П. КРАМАРЕНКО  
Львів. держ. мед. ін-т

Ізадрин [1-(3,4-діоксифеніл)-2-(ізопропіламіно)-етанолу-1-гідрохлорид] і мезатон [1-(мета-оксифеніл)-2-метиламіноетанолу гідрохлорид] застосовуються в медицині як адреноміметичні засоби (7).

Згідно з тимчасовою фармакопеєю статтею (1) для виявлення ізадрину запропоновано реакції з залізом III-хлоридом, сульфатом міді і фосфорновольфрамовою кислотою. Для ідентифікації мезатону використовують реакції з залізом III-хлоридом, сульфатом міді і нітратом срібла (2). Деякі описані вище реакції на ізадрин (з сульфатом міді, фосфорновольфрамовою кислотою) є малоочутливими (для виявлення потрібно 10—20 мг препарату у пробі). Нечутливими також є всі реакції на мезатон (10 мг препарату у пробі). Крім того, деякі зазначені вище реакції є спільними для виявлення обох препаратів. Тому вони не дають можливості відрізнити ізадрин від мезатону.

Для виявлення мезатону запропоновано кольорову реакцію з нінгідрином (межа відкриття — 600 мкг мезатону у пробі) (9) та з 1-нітраzo-2-нафтоловом (межа відкриття — 400 мкг мезатону у пробі) (6). В. В. Качанов (4) для виявлення мезатону та ізадрину розробив реакції з розчином нітрату натрію в концентрованій сульфатній кислоті, з розчином селенітної кислоти і церію IV-сульфату у тій же кислоті. Зазначені реакції є малоочутливими (межа відкриття — від 110 до 250 мкг препарату у пробі).

Беручи до уваги недостатню специфічність і чутливість описаних в літературі реакцій на ізадрин та мезатон (1—4, 6, 7, 9), ми поставили завдання розробити чутливі реакції на ці препарати, щоб використати їх для дослідження мезатону та ізадрину в об'єктах біологічного походження.

Попередні дослідження показали, що ізадрин дає кольорові реакції з 4-аміноантіпірином, діазотованою сульфаніловою кислотою, нітратом натрію, хлор-цинк-йодом, розчином сульфату міді в аміаку і піридині та з деякими реактивами на алкалойди (Фреде, Манделіна, Ердмана та іншими), а мезатон — з 4-аміноантіпірином, діазотованою сульфаніловою кислотою, заліза III-хлоридом та деякими іншими реактивами.

Реактиви для відкриття мезатону та ізадрину виготовляли за описаним в літературі методом (5, 8).

## Приготування реактивів

**Діазотована сульфанілова кислота.** 0,5 г сульфанілової кислоти розчиняють в суміші 75 мл води і 25 мл 5 н. розчину соляної кислоти. 40 мл цього розчину охолоджують до +3°C і повільно додають до нього 10 мл 0,7% водного розчину нітрату натрію. Розчин повинен бути свіжевиготовленим. Перед використанням 2 мл цього розчину змішують з 1 мл 5 н. розчину гідроокису натрію (3).

**Хлор-цинк-йод.** 5 г хлориду цинку розчиняють у 10 мл води (розчин А). 2,1 г йодиду калію розчиняють у 5 мл води і додають 0,1 г двічі сублімованого йоду, рідину збовтують до повного розчинення йоду (розчин Б).

До охолодженого розчину А краплями при перемішуванні додають розчин Б, а потім вносять кілька кристаликів двічі сублімованого йоду. Рідину залишають на добу при періодичному збовтуванні. Через добу прозору рідину зливають у склянку оранжевого скла і використовують як реактив (8).

**Розчин сульфату міді в аміаку та піридині.** До 10 мл 3% розчину сульфату міді додають краплями при змішуванні 20% розчин аміаку до повного розчинення утвореного осаду гідроокису міді, потім вносять кілька крапель 3% розчину сульфату міді до появи нерозчинного осаду: осад розчиняють, додаючи краплями піридин. До одержаної рідини додають надлишок піридину (по 5—8 крапель на кожні 10 мл рідини) (8).

## Виконання реакцій на ізадрин

**Реакція з 4-аміноантіпірином.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 0,1 мл 2 н. розчину аміаку, 1 краплю 2% водного розчину 4-аміноантіпірину і 1 краплю 4% розчину фероціаніду калію. При цьому рідина забарвлюється у вишнево-червоний колір. До одержаного розчину додають 0,3 мл хлороформу і збовтують. Після відстоювання забарвлення водного шару не змінюється, а хлороформовий шар забарвлюється в жовтий колір. Поява таких забарвлень водного і хлороформового шару вказує на присутність ізадрину в розчині.

Межа відкриття — 5 мкг ізадрину в 0,1 мл.

**Реакція з діазотованою сульфаніловою кислотою.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 1 краплю діазотованої сульфанілової кислоти. При наявності ізадрину розчин відразу ж набуває вишневого забарвлення.

Межа відкриття — 1 мкг ізадрину в 0,1 мл.

Мезатон в описаних вище умовах дає жовте забарвлення, яке з'являється через 15—20 хв.

**Реакція з нітратом натрію.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 0,1 мл 20% розчину нітрату натрію і суміш нагрівають на полум'ї газового пальника до кипіння. У присутності ізадрину розчин забарвлюється в рожевий колір. Після додавання 0,1 мл 15% розчину гідроокису натрію забарвлення розчину переходить у коричневе.

Межа відкриття — 6 мкг ізадрину в 0,1 мл.

**Реакція з хлор-цинк-йодом.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 1 краплю розчину хлор-цинк-йоду. При наявності ізадрину у пробі розчин забарвлюється у вишневий колір.

Межа відкриття — 10 мкг ізадрину в 0,1 мл.

В аналогічних умовах мезатон не дає такої реакції.

**Реакція з розчином сульфату міді в аміаку і піридині.** До 0,1 мл розчину досліджуваного препарату додають 1 краплю розчину сульфату міді в аміаку і піридині. У присутності ізадрину з'являється вишневе забарвлення.

Межа відкриття — 3 мкг ізадрину в 0,1 мл.

## Реакції відкриття мезатону

**Реакція з 4-аміноантіпірином.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 0,1 мл 2 н. розчину аміаку, 1 краплю 2% розчину 4-аміноантіпірину, 1 краплю 4% розчину фероціаніду калію і 0,3 мл хлороформу, суміш збовтують. При наявності мезатону хлороформовий шар забарвлюється в червоний колір, а водний шар залишається жовтим.

Межа відкриття — 6 мкг мезатону в 0,1 мл.

При зазначених умовах виконання реакцій на ізадрин хлороформовий шар стає жовтим, а водний — червоним.

**Реакція з діазотованою сульфаніловою кислотою.** До 0,1 мл досліджуваного розчину додають 1 краплю реактиву і суміш нагрівають до кипіння. У присутності мезатону розчин забарвлюється в жовтий колір.

Межа відкриття — 5 мкг мезатону в 0,1 мл.

Ізадрин в зазначених умовах дає вишневе забарвлення.

## Реакції для виявлення ізадрину у присутності мезатону

Для виявлення ізадрину у присутності мезатону можуть бути використані описані вище реакції з хлор-цинк-йодом, розчином сульфату міді в аміаку і піридині, які дає ізадрин і не дає мезатон.

Для того, щоб відрізняти ізадрин від мезатону можна використати описані вище реакції.

При реакції ізадрину з 4-аміноантіпірином хлороформовий шар забарвлюється в жовтий колір, а при відкритті мезатону набуває червоного забарвлення. При взаємодії ізадрину з діазотованою сульфаніловою кислотою з'являється вишневе, а при взаємодії мезатону з цим реактивом жовте забарвлення. Ізадрин дає позитивні реакції з нітратом натрію, з розчином хлор-цинк-йоду, з розчином сульфату міді в аміаку і піридині. Мезатон таких реакцій не дас.

## Висновки

1. Для ідентифікації ізадрину запропоновано реакції з 4-аміноантіпірином, діазотованою сульфаниловою кислотою, нітритом натрію, хлор-цинк-йодом, з розчином сульфату міді в аміаку та піridині.

2. Для відкриття мезатону запропоновано реакції з 4-аміноантіпірином, діазотованою сульфаниловою кислотою.

3. Мезатон не дає реакцій з нітритом натрію, хлор-цинк-йодом, розчином сульфату міді в аміаку і піridині, які дає ізадрин.

1. Временная фармакопейная статья 42-1234-79; 2. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М.: Медицина, 1968.—1079 с.; 3. Коренман И. М. Фотометрический анализ.—М.: Химия, 1975.—359 с.; 4. Кошанов В. В. Использование реакций окисления в анализе препаратов группы фенилалкиламинов.—Фармация, 1977, № 3, с. 77—78; 5. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ.—К.: Вища школа, 1982.—271 с.; 6. Литвиненко А. В., Бернштейн В. Н. Новые качественные реакции на мезатон, индолапан, аскорбиновую кислоту.—Фармация, 1969, № 1, с. 70—71; 7. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2-х т.—М.: Медицина, 1978.—Т. 1. 624 с.; 8. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия.—М.: Медицина, 1976.—376 с.; 9. Яворский Н. П. Новые цветные реакции обнаружения отдельных лекарственных препаратов.—Аптеч. дело, 1965, № 2, с. 48—50.

Надійшла в редакцію 01.03.83.

## REACTIONS FOR DETECTION OF ISADRIN AND MESATON

A. E. KUZMITSKA, V. P. KRAMARENKO  
Lvov Medical Institute

### SUMMARY

With the purpose of detection of isadrin the authors propose colour reaction with 4-aminoantipyrine, diazotized sulfanilic acid, sodium nitrite, chlor-zinc-iodine, solution of copper sulfate in ammonia and pyridin.

Colour reactions with 4-aminoantipyrine, diazotized sulfanilic acid are proposed for the detection of mesaton. For the identification of these preparations in mixtures it is possible to use reaction with chlor-zinc-iodine, with a solution of copper sulfate in ammonia and pyridin realized by isadrin and not by mesaton.

УДК 615.276:547.752.2]:615.453.014.6.64

## ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

T. A. ГРОШОВИЙ, O. B. МАРКОВА  
Запоріз. мед. ін-т

### ПОВІДОМЛЕННЯ VI

Застосування частково ортогонального греко-латинського куба другого порядку для вивчення якісних факторів при вдосконаленні технології таблеток бутадіону

За допомогою частково ортогонального греко-латинського куба другого порядку вивчається вплив п'яти факторів, два з яких встановлюється на  $n^2$  рівнях, а інші — на  $n$  рівнях (3).

Ми використовували частково ортогональний греко-латинський куб другого порядку при вдосконаленні технології таблеток бутадіону. Існуюча технологія таблеток бутадіону не задоволяла багатьом вимогам (невеликі строки придатності готових таблеток, погана сумісність препарату з наповнювачем — натрію гідрокарбонатом, велика кількість наповнювача в таблетках та ін.). Необхідно було вдосконалити технологію таблеток бутадіону, які б мали більш тривалий строк придатності, меншу кількість наповнювача та ін.

За допомогою методу апріорного ранжування раніше було встановлено, що з 13 факторів на якість готових таблеток бутадіону істотно впливає 9 : 5 якісних і 4 кількісних (1). Ця робота присвячена вивченю якісних факторів.

Фактори та їх рівні, що вивчалися, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, що вивчалися в процесі оптимізації технології таблеток бутадіону

Фактори	Рівні факторів
A — Метод введення наповнювачів і ковзких речовин в таблеткову масу	a <sub>1</sub> — на стадії опудрення, a <sub>2</sub> — до грануляції, a <sub>3</sub> — наповнювачі до грануляції, ковзкі речовини — на стадії опудрення
B — Ковзкі речовини	b <sub>1</sub> — тальк, b <sub>2</sub> — магнію стеарат, b <sub>3</sub> — натрію лаурилсульфат
C — Розмір гранул	c <sub>1</sub> — 2,5÷3,0 мм, c <sub>2</sub> — 2,0÷2,5 мм, c <sub>3</sub> — 1,5÷2,0 мм
D — Наповнювачі	A — крохмаль (картопляний) B — крохмаль фосфатний, C — крохмаль+магнію карбонат основний; D — крохмаль+ультраамілопектин+твін 80, F — крохмаль+ультраамілопектин, E — крохмаль+натрію гідрокарбонат, I — крохмаль+мікрокристалічна целюлоза, H — крохмаль+глюкоза, G — крохмаль+твін 80 1 — крохмальний клейстер, 2 — метилцелюлоза, 3 — оксипропілметилцелюлоза, 4 — оксипропілцелюлоза, 5 — полівініловий спирт 6 — ультраамілопектин, 7 — натрію карбоксиметилцелюлоза, 8 — полівінілпіролідон, 9 — оксіетилцелюлоза
E — Зв'язуючі речовини	

Кількість наповнювачів в таблетках становила 20%. При застосуванні суміші наповнювачів їх брали в рівній кількості. Твін 80 і ковзкі речовини становили 1% від маси таблеток, концентрація зв'язуючих

Таблиця 2

Матриця планування експерименту за частково ортогональним греко-латинським кубом другого порядку і результати дослідження таблеток бутадіону.

№/пп	A	B	C	D	E	Y' <sub>1</sub>	Y'' <sub>1</sub>	Y''' <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	D
1	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	A	1	4,5	2,7	3,72	4,0	3,12	1,33	0,93
2	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	E	2	2,32	1,41	1,16	527,0	7,00	5,33	0
3	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	I	3	1,21	0,59	0,57	35,0	2,76	0,60	0
4	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	B	4	0,51	0,73	1,19	10,0	0,64	3,50	0,84
5	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	F	5	0,41	0,54	0,85	230,0	6,58	3,60	0
6	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	G	6	0,91	0,87	0,47	12,0	0,96	2,66	0,83
7	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>1</sub>	C	7	0,49	0,82	1,02	340,0	4,06	8,66	0
8	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>1</sub>	D	8	0,42	0,84	0,75	14,0	0,82	5,00	0,59
9	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>1</sub>	H	9	0,24	0,29	0,64	355,0	6,31	3,33	0
10	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	D	9	2,49	1,33	1,76	8,0	2,88	4,83	0,69
11	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	H	7	1,78	1,04	0,93	135,0	4,79	5,33	0
12	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	C	8	0,92	1,94	1,22	20,0	4,75	5,80	0
13	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	E	3	0,24	0,62	0,19	220,0	6,87	25,8	0
14	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	I	1	0,21	0,84	0,54	270,0	5,37	4,20	0
15	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	A	2	0,41	0,52	1,02	75,0	3,61	4,10	0
16	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	F	6	1,52	0,79	0,66	2,0	4,39	3,33	0,82
17	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>2</sub>	G	4	0,31	0,86	0,33	15,0	3,66	3,60	0,65
18	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>2</sub>	B	5	1,12	0,50	0,57	12,0	3,59	2,00	0,80
19	a <sub>1</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	G	5	1,49	0,61	0,75	7,0	2,56	1,30	0,91
20	a <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	B	6	1,01	1,20	2,68	2,0	3,02	1,30	0,93
21	a <sub>1</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	F	4	0,21	0,42	0,96	23,0	4,38	4,70	0
22	a <sub>2</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	H	8	0,41	0,38	1,16	404,0	2,79	2,66	0
23	a <sub>2</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	C	9	1,62	0,64	0,47	270,0	3,62	8,00	0
24	a <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	D	7	0,84	0,52	0,23	14,0	3,93	3,33	0,67
25	a <sub>3</sub>	b <sub>1</sub>	c <sub>3</sub>	I	2	0,27	0,31	1,00	220,0	2,15	2,66	0
26	a <sub>3</sub>	b <sub>2</sub>	c <sub>3</sub>	A	3	0,41	0,60	1,30	12,0	3,45	2,00	0,81
27	a <sub>3</sub>	b <sub>3</sub>	c <sub>3</sub>	E	1	1,36	0,62	0,66	126,0	4,50	24,0	0

речовин — 5%. Сушіння вологих гранул проводили при температурі 30 °С.

Матриця планування експерименту за частково ортогональним греко-латинським кубом другого порядку і результати дослідження таблеток бутадіону наведені в таблиці 2.

Готові таблетки контролювали на розпадання, стирання, однорідність в масі і стабільність у процесі зберігання.

При плануванні експерименту за частково ортогональним греко-латинським кубом другого порядку без повторних дослідів математична модель має вигляд:

$$Y_{ijklr} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_l + \rho_r + \varepsilon_{ijklr} \dots 1, \text{де}$$

$Y_{ijklr}$  — експериментальний результат, який одержано з i-им рівнем фактора A, j-им рівнем фактора B, k-им рівнем фактора C, l-им рівнем фактора D, r-им рівнем фактора E,

$\alpha_i, \beta_j, \gamma_k, \delta_l, \rho_r$  — ефекти фактора A, B, C, D, E;

$\varepsilon_{ijklr}$  — помилка експерименту.

Спочатку досліди реалізують без повторностей і проводять їх дисперсійний аналіз. При значущості всіх або більшості факторів головних параметрів оптимізації приймається модель (1) і проводиться інтерпретація експериментальних даних. Однак в експериментальній практиці такі ситуації бувають рідко. Ситуація, коли більшість факторів виявилися статистично незначущими (за винятком фактора A), виникла при оцінці таблеток на стирання ( $Y'_1$ ). Можна висунути гіпотезу, що фактори дійсно не впливають на стирання або що між ними проявляється взаємодія. Перевірити гіпотезу можна на основі реалізації повторних дослідів.

Було проведено ще дві серії повторних досліджень ( $Y''_1$  і  $Y'''_1$ ). В обчислювальну схему включають і результати першої серії дослідів. Математична модель при наявності повторних досліджень має вигляд:

$$Y_{ijklr} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \delta_l + \rho_r + \alpha_i \beta_j + \alpha_i \gamma_k + \beta_j \gamma_k + \varepsilon_{ijklrm} \dots 2$$

Згідно з цією моделлю можна визначити взаємодії між AB, AC і BC факторами. Результати дисперсійного аналізу наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Дисперсійний аналіз експериментальних даних по визначенню стирання таблеток бутадіону

Джерело мінливості	Сума квадратів	Число ступенів вільності	Середній квадрат	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Фактор A	13,0814	2	6,5407	232,76	3,2
Фактор B	2,5088	2	1,2549	44,65	3,2
Фактор C	1,1834	2	0,5917	21,05	3,2
Фактор D	7,3162	8	0,9145	32,54	2,35
Фактор E	7,5925	8	0,9480	33,73	2,35
AхB-взаємодія	4,6720	4	1,1680	41,56	2,60
AхC-взаємодія	3,5392	4	0,8848	31,48	2,60
BхC-взаємодія	4,5090	4	1,1272	40,11	2,60
Залишок (помилка)	1,2927	46	0,0281	—	—
Загальна сума	45,6962	80	—	—	—

Дисперсійний аналіз показав значущість всіх п'яти факторів і парних взаємодій: A>B>AxB>B>C>E>D>AxC>C.

Ряд переваг, побудований за допомогою множинного рангового критерію Дункана, для фактора A має вигляд:  $a_2 < a_3 < a_1$ , для фактора B —  $b_3 < b_2 < b_1$ , для фактора E —  $4 < 3 < 5 < 7 < 8 < 2 < 9 < 6 < 1$ , для фактора D —  $I < F < G < H < E < C < D < B < A$ , для фактора C —  $c_3 < c_2 < c_1$ .

Цікаво простежити в ряду переваг розміщення ефектів взаємодії між факторами. Відмітимо, що при проявленні взаємодії між факторами зміна значення рівня одного фактора істотно впливає на значення рівня другого фактора. Так, ефективність дії ковзких речовин (фактор B) великою мірою залежить від шляху введення допоміжних речовин в таблеткову масу (фактор A). При різних методах введення допоміжних речовин одержували таблеткову масу з різними технологічними властивостями. В залежності від властивостей таблеткової маси ковзкі речовини по-різному впливали на текучість гранул, повноту заповнення матричного простору, силу ви-

штовхування таблеток, що в кінцевому результаті веде до одержання таблеток з різною міцністю на стирання. При визначені ефектів по результатах згрупованих даних можна встановити, поєднання яких рівнів дає найбільше стирання таблеток. Для AxB-взаємодії це  $a_1b_1$  і  $a_1b_2$ . При оцінці ефектів BxC-взаємодії виділяється на фоні інших комбінацій поєднання  $b_1c_1$ ,  $b_1c_2$  і  $b_2c_3$  рівнів, при яких стирання таблеток найбільше. Аналіз результатів AxC-взаємодії дає помітно виділені поєднання  $a_1c_1$ ,  $a_1c_2$  і  $a_1c_3$  рівнів. Отже, виявляється помітний вплив на стирання таблеток фактора А і, зокрема, погані результати при введенні допоміжних речовин на стадії опудрення (рівень а).

Розпадання таблеток бутадіону ( $U_2$ ) тільки в дванадцяти серіях дослідів відповідало вимогам ДФ Х. Серед наповнювачів найшвидше розпадання таблеток забезпечується при використанні гідрофілізованого крохмалю (крохмаль фосфатний, суміш крохмалю з твіном 80). Серед зв'язуючих речовин найкращі результати було одержано при використанні розчину ультраамілопектину й оксипропілцелюлози. Введення поверхнево-активної ковзкої речовини натрію лаурилсульфату теж прискорює розчинення таблеток. Швидше розпадалися таблетки, що виготовлялися з гранул  $2,0 \pm 2,5$  мм ( $c_2$ ) при введенні допоміжних речовин на стадії опудрення (а).

Відхилення в масі таблеток бутадіону в п'яти серіях дослідів перевершувало 5% (уз.). Однак статистичний аналіз експериментальних даних показав статистичну незначущість ефектів факторів.

Таблетки бутадіону контролювали на стабільність у процесі зберігання. В табл. 2 наведено результати розкладу бутадіону після дворічного зберігання ( $u_4$ ). Зменшення вмісту бутадіону більш ніж на 5% відмічено в шести серіях дослідів.

Найбільша стабільність бутадіону спостерігається при використанні крохмалю фосфатного і картопляного. Для фактора D порівняння середніх пар рівнів по відношенню до В-рівня, де спостерігається найбільша стабільність, дає такий ряд переваг: В (A, J, G) > H > F > D > C > F. Серед зв'язуючих речовин найбільша стабільність досягається при використанні полівінілового спирту і ультраамілопектину. Ряд переваг для фактора А має вигляд:  $a_1 > a_3$  ( $a_2$ ), для фактора С:  $c_1 > c_3 > c_2$  і для фактора В:  $b_2 > b_1$  ( $b_3$ ).

Проведені дослідження показали, що на якість таблеток бутадіону впливають всі п'ять факторів, що підтверджує висновки спеціалістів, які брали участь в анкетному опитуванні (1). Вплив факторів на головні критерії оптимізації суперечний. В такій ситуації кращих рівнів факторів доцільно використовувати узагальнений критерій — функцію бажаності (2). Результати перекладу експериментальних даних у функцію бажаності наведено в таблиці 2 (D).

Дисперсійний аналіз експериментальних даних за функцією бажаності показав, що найкращим методом введення допоміжних речовин є метод  $a_3$ , що має переваги перед нині існуючим при виробництві таблеток бутадіону ( $a_1$ ). Серед ковзких речовин на першому місці стоїть тальк ( $b_1$ ), розмір гранул  $1,5 + 2,0$  мм ( $c_3$ ). Серед наповнювачів близькі за значенням результати одержують при використанні крохмалю фосфатного, суміші крохмалю з твіном 80, суміші крохмалю, ультраамілопектину і твіну 80, серед зв'язуючих речовин — розчинів ультраамілопектину, полівінілового спирту, оксипропілцелюлози і крохмалю.

## Висновки

1. Проведено оцінку п'яти якісних факторів при вдосконаленні технології таблеток бутадіону.
2. Показано схему застосування частково ортогонального греко-латинського куба для оцінки якісних факторів при виробництві таблеток.

1. Грошовий Т. А., Борзунов Є. Є. Оптимізація технології виробництва таблеток. Повідомл. III.—Фармац. журн., 1981, № 5, с. 39—44; 2. Карташова Т. М., Штаркман Б. Н. Обобщенный критерий оптимизации — функция желательности.—Информац. матеріали. М. : Изд. Науч. совета по комплексной пробл. «Кибернетика» АН ССРР, 1970, № 8 (45), с. 55—63; 3. Маркова Е. В., Лисенков А. Н. Комбинаторные планы в задачах многофакторного эксперимента.—М. : Наука, 1979.—345 с.

# OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY OF TABLET MANUFACTURING

T. A. GROSHOVY, O. V. MARKOVA  
Zaporozhye Medical Institute

## Communication VI.

*Use of a partially orthogonal Greek-Latin Cube of Second Order for Examination of Qualitative Factors in the Perfection of the Technology of Butaalon Tablets*

### SUMMARY

The authors evaluate five qualitative factors in the perfection of the technology of butadion tablets. A scheme is shown of using partially orthogonal Greek-Latin Cube for the evaluation of qualitative factors in the manufacturing of tablets.

УДК 547.458:547.56.074:615.453.3

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПЕКТИНУ НА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛПРОПАНОЇДУ АПІОЛУ В МОДЕЛЬНИХ СУМІШАХ І ГРАНУЛАХ

В. Г. ІВАНІСЕНКО, Н. П. МАКСЮТІНА  
Київ, держ. ін-т удоокон. лікарів

Під час розробки методів кількісного визначення біологічно активних речовин у рослинах доводиться стикатися з впливом присутніх у них полімерних сполук (полісахаридів, ліпідів, нуклеїнових кислот та білків). Полімери в рослинах часто утворюють комплекси з біологічно активними речовинами (1, 2). Вважають, що співвідношення компонентів у комплексів речовина — полімер залежить від природи, молекулярної маси речовини та інших факторів (1, 11).

Сполучення полімера з активною речовиною являє значний інтерес, оскільки в багатьох випадках такий комплекс може бути активнішим за низькомолекулярну біологічну речовину (5, 9, 10). Це сприяє інтенсивним дослідженням по використанню полімерів для імобілізації ряду біологічно активних речовин (6).

Продовжуючи дослідження композицій пектину з поліфенольними сполуками (3, 7, 8), ми вивчали звільнення апіолу з його модельних сумішей та гранул, виготовлених з різним вмістом пектину. Досліди проводили при кімнатній температурі та при нагріванні. Було виготовлено зразки композиції апіол — пектин у вигляді модельних сумішей та гранул у співвідношеннях 1 : 1, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 300. Для кількісного визначення апіолу було використано метод денситометрії (4).

З результатів досліджень видно, що пектин непропорціонально впливає на звільнення апіолу з модельних сумішей та гранул з різним співвідношенням компонентів. Очевидно, відбувається взаємодія фенілпропаноїду з пектином. В модельних сумішах вплив пектину проявляється вже при співвідношенні апіол — пектин 1 : 1, де замість 20 мкг апіолу знайдено 12,25 мкг, тобто 61,25%. Аналогічні результати одержано при співвідношенні 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20. Максимальний вплив пектину виявлено при співвідношенні 1 : 300, де всього звільнюється близько 6% апіолу.

У гранулах спостерігається інша закономірність і вплив пектину в них виявляється значно сильніше. Так, у співвідношенні 1 : 300 апіол практично не звільняється. Значно впливає пектин на кількість апіолу з гранул при співвідношенні 1 : 1, 1 : 5, де знайдено 3,47 і 3,73 мкг замість 20 мкг (17,35 і 18,68%). У співвідношенні 1 : 10, 1 : 20 пектин впливає так само, як у модельних сумішах з аналогічним співвідношенням.

Значно прискорює звільнення апіолу з комплексу фенілпропаноїд — пектин нагрівання. Так, нагрівання на водяному огрівнику на протязі 10 хв. достатньо для повного звільнення апіолу як з модельних сумішей, так і з гранул.

Співвідношення компонентів композиції апіол-пектин	Маса композиції для аналізу, г	Нанесено апіолу	Значення інтегратора, J	Знайдено апіолу					%							
				МКГ					МКГ							
				I	II	III	IV	V	II	III	IV	V	II			
1:1	0,0500	0,020	20	79	49	13	78	79	12,25	3,47	19,50	19,75	61,25	17,35	97,50	98,75
1:5	0,1500	0,018	18	72	50	14	79	78	12,49	3,73	19,75	19,50	62,45	18,65	98,75	97,50
1:10	0,2525	0,016	16	64	51	51	79	78	12,74	12,74	19,75	19,50	63,70	63,70	98,75	97,50
1:20	0,5250	0,014	14	56	49	50	78	79	12,25	12,49	19,50	19,75	61,25	62,45	97,50	98,75
1:50	1,2525	0,006	6	31	32	8	78	78	8,26	2,29	19,50	19,50	41,30	11,45	97,50	97,50
1:100	2,5250	0,004	4	15	13	4	79	78	3,47	1,14	19,75	19,50	17,35	5,70	98,75	97,50
1:300	7,5250	0,002	2	7	4	—	77	77	1,14	—	19,25	19,25	5,70	—	96,25	96,25

П р и м і т к а . I — стандартний розчин апіолу, II — модельна суміш без нагрівання, III — гранули без нагрівання, IV — модельна суміш після нагрівання, V — гранули після нагрівання. Вміст апіолу в нанесеній пламі в усіх випадках становив 20 мкг.

## Експериментальна частина

Модельні суміші готували шляхом змішування точних мас стандартного апіолу і пектину у наведених вище співвідношеннях і зберігали у герметично укупорених склянках темного скла у прохолодному місці. Для виготовлення гранул аналогічні суміші зволожували 95% етанолом, гранулювали за допомогою сита № 30, сушили на повітрі і зберігали в аналогічних умовах.

Для екстрагування гранули розтирали і брали для аналізу точні наважки порошку гранул і модельних сумішей (див. табл.). Наважки вміщували в колбі місткістю 25 мл (для співвідношення 1:300 — в колбі місткістю 50 мл) і заливали 20 і 40 мл (для співвідношення 1:300) метанолу, перемішували на протязі 30 хв за допомогою механічної мішалки, після чого фільтрували в мірні колбі місткістю 25 мл (для співвідношення 1:300 50 мл). Колбу і осад на фільтрі промивали кілька разів по 1—2 мл метанолу до повноти вилучення апіолу. Кількість розчину доводили метанолом до мітки і перемішували.

Для виявлення впливу температури на вилучення апіолу з модельних сумішей і гранул паралельно проводили аналогічні досліди при нагріванні на киплячому водяному огорівнику на протязі 5, 10, 15, 20, 30 хв.

Кількісне визначення апіолу в одержаних розчинах визначали методом денситометрії після хроматографічного розділення. Для цього на пластинки силуфол ( $10 \times 20$  см), імпрегновані 10% розчином фосфорномолібденової кислоти, наносили по 0,02 мл метанольних витяжок (для співвідношення 1:300 0,04 мл) та кратні кількості 0,1% стандартного розчину апіолу (0,002—0,02 мл) і хроматографували у бензолі (17 см). Пластинки сушили на повітрі і проявляли, нагріваючи на протязі 5 хв при  $90^\circ\text{C}$ . Плями апіолу сканували і кількість апіолу вираховували, як описано в попередній роботі (4).

## Висновки

1. Показано вплив пектину на кількісне денситометричне визначення фенілпропаноїду апіолу з модельних сумішей та гранул.

2. Ступінь впливу залежить і від співвідношення компонентів та способу виготовлення композицій, а також температури вилучення.

3. Максимальний вплив виявлено при високих концентраціях пектину (1:100, 1:300), причому у гранулах ця залежність проявляється

більшою мірою. Найменший вплив пектину спостерігається у гранулах і модельних сумішах при співвідношенні 1 : 10, 1 : 20.

4. Нагрівання на протязі 10 хв приводить до повного звільнення апіолу з модельних сумішей і гранул.

1. Блажей А., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения.— М. : Мир, 1977.— 182 с.; 2. Бочков А. Ф., Афанасьев В. А., Заиков Г. Е. Углеводы.— М. : Наука, 1980.— 176 с.; 3. Иванисенко В. Г., Максютина Н. П. Выяснение влияния полисахаридов на количественное определение некоторых полифенолов и производных пропенилбензола в многокомпонентных лекарственных препаратах.— В кн.: Тез. докл. III съезда фармац. УССР, Харьков, 5—7 сент. 1979 г. Харьков, 1979, с. 195; 4. Иванисенко В. Г., Максютина Н. П. Кількісне визначення фенілпропаноїдів у плодах петрушкі городньої денситометричним методом.— Фармац. журн., 1983, № 2, с. 41—43; 5. Исакова Т. И. Химические и фармакологические исследования флавоноидов и полисахаридов растений рода череда : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Харьков, 1980.— 21 с.; 6. Марков К. А., Кубардин С. А. Иммобилизованные биопрепараты в медицине.— М. : Медицина, 1980.— 126 с.; 7. Максютина Н. П. До питання про взаємодію деяких природних поліфенолів з полісахаридами.— Фармац. журн., 1981, № 4, с. 59—61; 8. Мишель Илия Эль Коммос Даніаль. Исследования в области анализа флавоноидов и пектинов физико-химическими методами : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— 1979.— 15 с.; 9. Соколова В. Е., Васильченко Е. А., Любарцева Л. А. и др. Поиск и фармакологическое изучение веществ растительного происхождения, влияющих на обменные процессы.— В кн.: Актуал. вопросы поиска и технологии лекарств : Тез. докл. респ. науч. конф. Харьков, 3—5 сент. 1981 г. Харьков, 1981, с. 263; 10. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В., Видлокова А. И. и др. Фармакологические особенности индивидуальных и суммарных флавоноидных препаратов.— В кн. : Тез. третьего Всесоюз. симпоз. полифенол. соединений, Тбилиси, 11—15 окт. 1976 г. Тбилиси, 1976, с. 162—163;
11. Hanelova H., Lichnerova I., Mandak M. Studium interacii pektinu s vybranimi antimikrobnymi prisadami.— Farm. obzor (Bratislava), 1983, N 1, S. 29—33.

Надійшла в редакцію 23.09.83.

## EFFECT OF PECTIN ON THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF APIOL PHENYLPROPANOID IN MODEL MIXTURES AND GRANULES

V. G. IVANISENKO, N. P. MAKSIUTINA  
Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

### S U M M A R Y

The authors studied the effect of pectin on the quantitative determination of apiole phenylpropanoid in model mixtures and granules with a different proportion of the components.

It was established that maximum effect of pectin in compositions with 1 : 1000 ratio and higher. It is also shown that heating furthers complete liberation of apiole from model mixtures and granules.

УДК 615.373.3:616.972.078.73

### ЗМІНА ЛІПІДНОГО СКЛАДУ ЯДЕР СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ІМУННІЙ ВІДПОВІДІ

Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ, І. І. ГОЛЬБЕЦЬ,  
Г. А. СЕННІКОВ, В. І. ШВЕЦЬ  
Харків. підприємство по вир-ву бактерій. препаратів

У попередніх повідомленнях нами було наведено результати вивчення імунохімічних властивостей окремих ліпідів. Детально розглянуто антигенні та імуногенні властивості, динаміку нагромадження ліпідозв'язуючих антитіл та їх фізико-хімічні властивості (6, 7, 9). У той же час в літературі не знайдено даних про роль ліпідних компонентів клітин в імунній відповіді, хоч відома важлива роль ліпідів і зокрема фосфоліпідів у процесах біосинтезу білка (1).

Відомо, що активний синтез ДНК проходить в ядрах клітин. Найістотніші зміни в ліпід-білковій взаємодії в ядрах спостерігається саме в момент максимуму біосинтезу ДНК. Показано, що при неспецифічному стимулюванні мітогенами лімфоцитів рівень фосфоліпідного метаболізму збільшується в 10 раз (1, 12). Виявлено, що ряд фосфоліпідів: фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін — збільшують активність ДНК-полімерази (3). В літературі є експериментальні

дані, що вказують на участь ліпідів не тільки в синтетичних процесах, але і в регуляції генної активності. Встановлено наявність ліпідів у хроматині, причому в активній фракції спостерігається збільшення концентрації сфінгоміеліну і фосфатидилсерину (1). Раніше нами було показано, що збільшення активності хроматину зв'язано із збільшенням концентрації фосфоліпідів у ньому на 11—13%. Концентрація фосфоліпідів у хроматині досягає 4% (10).

Отже, з наведених даних видно, що ліпіди, зокрема фосфоліпіди, можуть регулювати синтетичні процеси у клітині. У зв'язку з цим доцільно було вивчити склад фосфоліпідів ядер імунокомпетентних органів і вплив ліпідів на процес утворення специфічних імуноглобулінів. Метою цієї роботи стало вивчення динаміки зміни ліпідного складу ядер селезінки при введенні сироваткового альбуміну.

### Експериментальна частина

Досліди проводили на білих миших вагою 16—20 г. Тварин імунізували бічачим сироватковим альбуміном внутрішньовено (одноразово) в кількості 1—1,5 мг на одну тварину. Концентрацію антитіл визначали реакцією імунопреципітації в агаровому гелі (2). Ядра виділяли із селезінки за (11), ліпіди екстрагували за (5). Склад фосфоліпідів визначали з допомогою одновимірної тонкошарової хроматографії в суміші розчинників: хлороформ — метанол — вода (65:25:4) на пластинах розміром 9×12 см в силікателі марки Silpearl-UV-254. Шар сорбенту 500 мк. Вміст фосфоліпідів визначали за фосфором (5), кількість ДНК і РНК — спектрофотометрично при 270 і 290 нм (8). Ідентифікацію ліпідів проводили за допомогою специфічних виявників на окремі ліпідні сполуки, а також за допомогою стандартних ліпідних зразків. Результати обробляли статистично за Стьюдентом.

Тварин імунізували бічачим сироватковим альбуміном, а потім на протязі 20 днів після початку імунізації визначали концентрацію антитіл. Встановлено, що максимальні титри антитіл у тварин спостерігаються на 10—12-й день після введення антигену і досягають величини 1/16—1/20. У тварин брали кров на титрацію антитіл і при досягненні зазначеніх титрів миші забивали. Як об'єкт дослідження було взято селезінку мишей. Вибір був зумовлений високою концентрацією антитілопродукуючою активністю цього органу і простотою виділення ядер із селезінки. Встановлено, що максимальна концентрація антитіл у крові тварин співпадає із значним ростом РНК в клітинах селезінки. Ядерна РНК також була на більш високому рівні, ніж у неімунізованих тварин. Кількість РНК збільшувалась у дослідних мишей на 20—30%, що відповідає літературним даним (4). Збільшення ДНК в ядрах селезінки мишей нами не виявлено. При всіх дослідженнях як контроль використовували тварин аналогічного віку, ваги і статі (самці).

З виділених ядер, які попередньо досліджували мікроскопічно для підтвердження їх ціlostі, було виділено ліпіди. В результаті дослідження виявлено, що до складу ліпідів ядер селезінки входять п'ять фосфоліпідних фракцій і фракція нейтральних ліпідів. Фосфоліпідні фракції було ідентифіковано, як фосфатидилсерин, сфінгоміелін, фосфатидилхолін, кардіоліпін, фосфатидилетаноламін. Встановлено, що концентрація сумарних фосфоліпідів ядер у імунних тварин на 20—23% більша, ніж у контрольних. В таблиці наведено дані, одержані при визначені ліпідного складу ядер селезінки імунних і контрольних тварин.

*Вміст фосфоліпідів в ядрах селезінки імунних та контрольних тварин*

Ліпідний склад ядер, %	Імунні тварини	Контроль	P
Фосфатидилхолін	60,5±1,2	61,3±0,7	Н. Д.
Кардіоліпін	3,0±0,7	3,3±0,3	Н. Д.
Сфінгоміелін	4,2±1,0	2,2±0,6	<0,05
Фосфатидилетаноламін	30,7±1,6 2,3±0,6	31,8±1,0 2,6±0,4	Н. Д.

Умовні позначення. Н. Д.— недостовірна різниця.

Таким чином, виявлено, що синтез специфічних імуноглобулінів супроводжується збільшенням концентрації фосфоліпідів в ядрах клітин селезінки, що, у свою чергу, призводить до збільшення в селезінці ядерної і тканинної РНК. Крім того, слід відмітити підвищення в ядрах імунних тварин концентрації сфінгомієліну (табл.).

Можна зробити припущення, що при взаємодії фосфоліпідів з ДНК слабішає зв'язок останніх з гістонами (10) і хроматин стає біологічно активнішим. Очевидно, збільшення вмісту фосфоліпідів на одиницю ДНК може підвищувати активність генетичного апарату в імунних тварин. Значне збільшення концентрації сфінгомієліну в ядрах при імунній відповіді може викликати дестабілізацію молекул ДНК, утворюючи місці комплексів з основами ДНК за рахунок присутності в його молекулі сфінгозинової основи. Це потверджується даними авторів, які показали, що відносна концентрація сфінгомієліну зростає у складі структур, безпосередньо зв'язаних з процесами реплікації і транскрипції (4).

## Висновки

Показано, що введення антигенного подразника в організм тварини приводить до посилення вироблення специфічних імуноглобулінів, що супроводжується збільшенням в ядрах селезінки сумарних фосфоліпідів, а також до збільшення частки сфінгомієліну у складі фосфоліпідів вдвое у порівнянні з іншими фосфоліпідами. Можна зробити припущення, що збільшення концентрації фосфоліпідів і зокрема сфінгомієліну може спричиняти депресію хроматину ядер, виявляючи регуляторну дію на метричну активність хроматину.

1. Алесенко А. В. Роль липидов и продуктов перекисного окисления в биосинтезе и функциональной активности ДНК.— В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М. : Наука, 1981, с. 3—16; 2. Бел Э. Двойная радикальная иммuno-диффузия по Ухтерлони.— В кн.: Иммunoлогические методы. М. : Мир, 1979, с. 31—37; 3. Бурлакова Е. Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке.— В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М. : Наука, 1981, с. 23—34; 4. Васильев Н. В. Очерки о роли кроветворной ткани в антителообразовании.— Томск : Изд-во Том. мед. ин-та, 1975.— 360 с.; 5. Кейтс М. Техника липидологии.— М. : Мир, 1975.— 260 с.; 6. Краснопольский Ю. М., Орлов Г. Л., Гольбец И. И. и др. К вопросу об иммunoценности высокоочищенных липидов.— Химия и технология органических производств : Межвуз. сб., 1979, т. 9, № 2, с. 80—86; 7. Краснопольский Ю. М., Гольбец И. И., Сенников Г. А. и др. Иммunoхимия липидов.— Химико-фармацевтический журнал, 1981, № 7, с. 13—25; 8. Спирин А. С. Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот.— В кн.: Биохимия, 1958, т. 23, № 5, с. 656—662; 9. Швец В. И., Сенников Г. А., Гольбец И. И. и др. Изучение иммunoхимической структуры сифилитических реагентов.— Вопр. мед. химии, 1980, № 1, с. 55—58; 10. Шерешевская Ц. М., Краснопольский Ю. М., Верховский Б. А. Гетерозис, макромолекулярный состав и некоторые физико-химические свойства ядрышко-хроматинового комплекса.— Цитология и генетика, 1977, № 3, с. 217—221;
11. Lukacs J., Sekeris C. E. The new methods of extracts of nuclei.— Biochem. et Biophys. acta, 1967, 134, No. 1, p. 85—97; 12. Resch K., Ferber E. Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes.— European Journ. of Biochemistry, 1972, 27, N. 1, p. 153—161.

Надійшла в редакцію 06.01.83.

## CHANGES OF THE LIPID COMPOSITION OF SPLEEN NUCLEI IN IMMUNE RESPONSE

Yu. M. KRASNOPOLSKY, I. I. GOLBETS, G. A. SANNIKOV, V. I. SHVETS  
Kharkov Enterprise on the Production of Bacterial Drugs

### SUMMARY

Composition of white mice spleen nuclei phospholipids during immune response to bovine serum albumin was studied. Cardiolipin, phosphatidylcholin, phosphatidylethanolamin, sphingomyelin, phosphatidylserin were revealed. Immunization with an antigen resulted in an increase of total phospholipids in the nuclei. The concentration of sphingomyelin showed a double increase.

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ ТА СТРУКТУРА ЛІКІВ  
ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ В МІЖЛІКАРНЯНІЙ АПТЕЦІ**

*Д. В. ДИКУН, Г. Р. ПОДОЛЯКА*

*Львів, держ. мед. ін-т, аптека № 121 аптеч. упр. Ровен. облвиконкому*

В останні роки в республіці проводиться значна робота по розширенню мережі міжлікарняних та лікарняних господарсько-розрахункових аптек (5—7). Нова форма лікарського обслуговування стаціонарних хворих потребує вивчення існуючої організації праці цих аптек, виявлення та поширення нових прогресивних методів роботи.

Показовою щодо цього є міжлікарняна аптека № 121 м. Ровно. Аптека — республіканська школа передового досвіду роботи. Побудована за індивідуальним проектом, виробнича площа 1500 кв. м, річний товарооборот близько 700 тис. крб., обслуговує 10 стаціонарних на 1741 ліжко та 14 амбулаторно-поліклінічних закладів. Виробничий персонал аптеки 19 чоловік, з них 10 провізорів.

Невелика кількість виробничого персоналу при значних виробничих показниках насамперед пояснюється високою ефективністю праці колективу та широким застосуванням малої механізації. Аптека оснащена централізованою установкою ДЕФА-60. 12 її секцій дають можливість протягом години одержати 400 л дистильованої води. Вода із спеціальних збірників місткістю 200 і 400 л в міру необхідності по системі водопроводів надходить до 16 робочих місць. Стерильні розчини виготовляють в реакторах місткістю 20 л, оснащених електропідігрівачем і електромішалкою. Механізовано також процеси піднімання вантажів, миття посуду, фільтрацію та фасування рідких лікарських форм, виготовлення мазей та ряд інших виробничих процесів, завдяки чому значно зменшилися непродуктивні втрати робочого часу персоналу. Всі виробничі приміщення аптеки зв'язані між собою селекторним зв'язком. Такий же зв'язок існує між аптекою й основними відділеннями обласної лікарні на 750 стаціонарних ліжок.

Специфічним для аптеки є розміщення виробничих приміщень з врахуванням технологічної потоковості виробництва та операційної послідовності робіт. Приміщення, зв'язані з приготуванням стерильних лікарських форм і підготовкою стерильного посуду та допоміжного матеріалу, становлять окрему виробничу групу і відокремлені від приміщень другої групи, де виготовляється решта екстемпоральних лікарських форм. В кожній з потокових ліній є самостійний контрольно-аналітичний кабінет. Приміщення одного потоку з'єднані між собою шлюзами і транспортером, що виключає непродуктивні втрати робочого часу, зв'язані з переміщеннями персоналу в ході виробничого процесу.

Таблиця 1

Структура ліків індивідуального виготовлення міжлікарняної аптеки № 121

Лікарська форма	Кількість прописів, %
Стерильні розчини	50,1
Розчини, що не потребують стерилізації:	
1—2-компонентні	13,7
3- і більше компонентні	7,1
Мікстури, відвари, настої	6,9
Краплі	2,6
Мазі:	
стерильні	1,3
нестерильні	2,2
Порошки:	
1-компонентні	6,4
2-компонентні	6,7
3- і більше компонентні	2,1
Інші лікарські форми	0,9
Усього:	100,0

Таке розділення процесу виготовлення стерильних ліків та інших екстемпоральних лікарських форм, на нашу думку, найбільш раціональне у виробничому процесі міжлікарняних аптек, оскільки прописи на стерильні лікарські форми як в наших дослідженнях, так і за дослідженнями інших авторів (1, 3, 4) займають більше 50% всіх прописів на ліки екстемпорального виготовлення. Крім того, потоковість виробництва значно впливає на умови і культуру праці, більш повно відповідає санітарно-гігієнічним вимогам та вимогам асептичного виготовлення стерильних ліків.

Таблиця 2  
Місячна потреба в стерильних розчинах деяких відділень Рівненської області лікарні (на 100 стаціонарних ліжок)

Назва розчину і концентрація	Відділення					
	терапевтичне	реабілітаційне	хірургичне	терапевтичне	хірургичне	реабілітаційне
Розчин глукози 10%	52,3	20,0	1991,6	—	22,7	12,2
Розчин глукози 5%	19,0	30,0	—	38,0	10,0	4,0
Розчин натрію хлориду 0,9%	36,6	141,7	2416,7	34,5	90,0	—
Розчин калію хлориду 7,5%	11,6	1,8	54,2	76,3	129,8	11,4
Розчин новокаїну 0,25%	17,3	28,3	166,7	—	—	6,2
Розчин фурациліну 0,02%	9,3	66,6	316,6	51,0	10,3	14,2
Усього:	146,1	288,4	4945,8	147,6	222,3	68,9
Інші стерильні розчини	50,4	29,8	666,7	25,5	11,0	5,2
Усього:	196,5	318,2	5612,5	173,1	233,3	56,9
						149,1
						306,2
						56,9
						100,7
						306,2
						56,9
						149,1
						328,1
						746,6
						114,1

нах на перспективу необхідно брати ліжок окремо кожного відділення лікувального закладу, яку обслуговує аптека.

Метою наших досліджень було проведення аналізу рецептурних прописів, що поступили з 14 відділень обласної лікарні, і визначення потреби в стерильних розчинах на 100 стаціонарних ліжок окремих профілів.

Аналіз проводили методом суцільної вибірки рецепт-вимог за кожний перший місяць кварталу протягом року. Проаналізовано 30 520 прописів, 27,8% з яких становили прописи на екстемпоральні лікарські форми. Як видно з даних, наведених в табл. 1, у прописах на ліки, наведених в табл. 1, у прописах на екстемпорального виготовлення найбільшу питому вагу займають порошки (15,2%), розчини, що не потребують стерилізації (20,8%), та стерильні розчини (50,1%). В основному, в аптекі виготовляють 1—2-компонентні порошки (86,3%) та розчини (66,1%).

Вивчення номенклатури стерильних лікарських форм показало, що ін'єкційні розчини виготовляються по 38 прописах (з урахуванням концентрації). Номенклатура очних крапель та інших стерильних форм становить відповідно 28 і 3 прописи.

Найчастіше зустрічаються прописи на розчини глукози 5 і 10%, натрію хлориду 0,9%, калію хлориду 7,5%, новокаїну 0,25% та фурациліну 0,02%. За об'ємом ці розчини становлять 87,2% від усіх стерильних розчинів, що виготовляються в аптекі.

Потреба в стерильних розчинах у великих кількостях, а також можливість тривалого зберігання в аптекі (2) зумовлює серйоне їх виробництво. Виходячи з цього, актуальним на сьогодні є визначення потреби в них по окремих відділеннях стаціонарних лікувальних закладів, що обслуговує аптека.

Дослідження показали, що найбільша потреба в стерильних розчинах на 100 стаціонарних ліжок в місяць (табл. 2) припадає на відділення хірургічного профілю: реанімаційне (5612,5 л), хірургії кишково-шлункового тракту (746,6 л), судинної хірургії (328,1 л), найменша — на відділення терапевтичного профілю: неврологічне (56,9 л), кардіологічне (74,1 л), гематологічне (100,7).

Слід відмітити, що за об'ємом основну масу стерильних розчинів для кожного відділення становлять 2—3 прописи цих лікарських форм. Для відділень дитячої терапії, реанімаційного, кардіологічного, гематологічного, неврологічного, дитячої хірургії та хірургії кишково-шлункового тракту такими є стерильні розчини глукози 10% і натрію хлориду 0,9%. Потреба у великих кількостях стерильних розчинів фурациліну 0,02%, новокаїну 0,25% і натрію хлориду 0,9% характерна для оторино-ларингологічного, уро-нефрологічного і травматологічного відділень.

Таким чином, при визначені потреби в стерильних розчинах на увагі профіль і кількість ліжок окремо кожного відділення, яку обслуговує аптека.

## Висновки

1. Показано значення механізації процесу виробництва стерильних розчинів у міжлікарняних аптеках та її вплив на ефективність виробничої діяльності аптечного колективу.

2. Показано залежність потреби в стерильних розчинах окремих відділень стаціонарних закладів від їх профілю та кількості ліжок.

1. Кочетова М. И. Исследования по разработке технологической основы для типового проектирования межбольничных аптек : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.—Львов, 1975, 22 с.; 2. Наставления и нормативные материалы по аптечному делу.—М., 1979, вып. 4; 3. Панченко Е. И., Кочетова М. И. О структуре и размерах площадей межбольничных аптек.—Фармация, 1972, № 4, с. 15—20; 4. Панченко Е. И., Толочко В. Т. Состав и размеры площадей помещений аптек клиник.—Там же, 1980, № 2, с. 7—11; 5. Ткачук В. А. Аптеки мережа Української РСР напередодні ХХVI з'їзду КПРС.—Фармац. журн., 1980, № 6, с. 6—10; 6. Ткачук В. А., Губський І. М. Успіхи та проблеми організації та економіки фармакії.—Там же, 1980, № 4, с. 15—18; 7. Узденников А. Н. Задачи аптечних управлінний по дальнейшему совершенствованию лекарственного обеспечения на основе внедрения достижений науки, передового опыта и научной организации труда.—Фармация, 1980, № 6, с. 2—5.

Надійшла в редакцію 27.01.83.

## ORGANIZATION OF WORK AND STRUCTURE OF DRUGS OF EXTEMPORE MANUFACTURING IN AN INTERHOSPITAL PHARMACY

D. V. DIKUN, G. R. PODOLIAKA

Lvov Medical Institute, Pharmacy N 121 of Rovno Regional Pharmacy Administration

### SUMMARY

The experience of work of an interhospital pharmacy is analyzed. The demands in sterile solutions of 14 departments of a regional hospital supplied by the pharmacy are evaluated.

УДК 614.27

## УДОСКОНАЛЕННЯ ОПЕРАТИВНОГО ПЛАНУВАННЯ ТОВАРООБОРУТОУ ОБЛАСНИХ АПТЕЧНИХ УПРАВЛІНЬ І ЦЕНТРАЛЬНИХ РАЙОННИХ АПТЕК

Л. А. ГУРІНА, Л. В. БОРИСЕНКО

Запоріз. мед. ін-т, Всесоюз. НДІ фармації

На сучасному етапі велике значення приділяється удосконаленню планування економічних показників аптечного господарства на всіх рівнях управління. Якість лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів значною мірою залежить від організації та обґрунтованості методів оперативного планування в обласних аптечних управліннях і центральних районних аптеках.

Нами вивчено стан планування загального, роздрібного й оптового товарообороту по кварталах і фактичне виконання цих показників в ряді аптечних управліннь УРСР і підвідомчих їм центральних районних аптеках. При цьому встановлено нерівномірність у розподіленні товарообороту по кварталах і виявлено відсутність єдиного підходу до планування. При плануванні, як правило, враховуються попередні фактичні дані лише за один-два роки і приділяється досить велике значення результативним показникам поточного року, в якому можуть бути значні випадкові коливання квартального товарообороту, викликані, наприклад, зміною ситуації в захворюваності населення. Відхилення планових від фактичних показників квартального товарообороту досягають 10—15 і більше процентів. Беручи до уваги виявлені недоліки, ми провели дослідження по розробці методики, спрямованої на удосконалення планування товарообороту по кварталах.

Для проведення досліджень як базові об'єкти було обрано аптечні управління Вінницького, Донецького, Дніпропетровського, Запорізького, Київського, Кіровоградського, Кримського, Херсонського облвиконкомів, а також м. Києва, розташовані

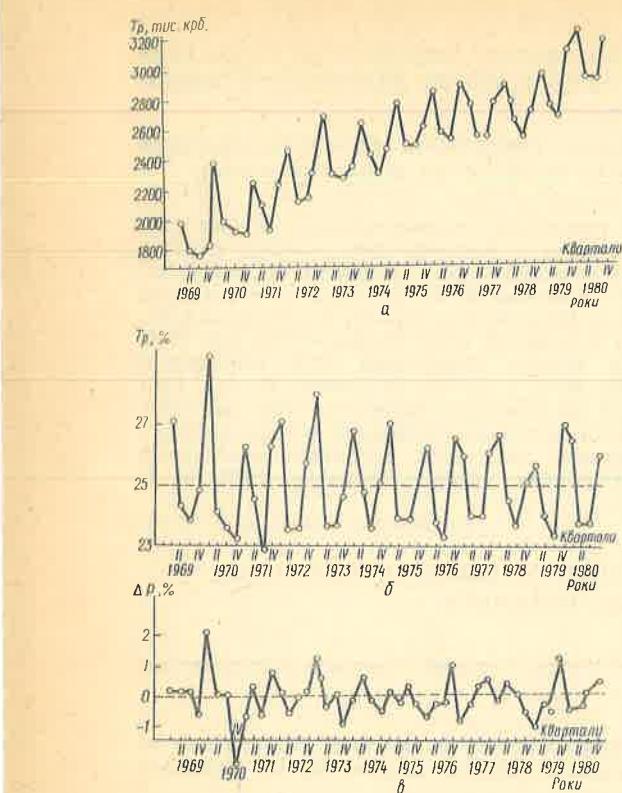


Рис. 1. Квартальні коливання роздрібного товарообороту аптечного управління Запорізького облвиконкому за 1969—1980 рр.:  
а — динамічний ряд, б — процентний ряд, в — випадкова остатча процентного ряду.

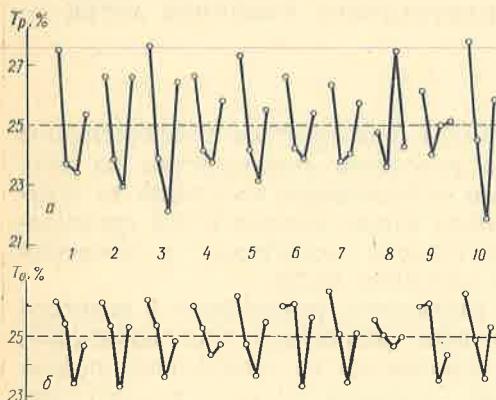


Рис. 2. Сезонні хвилі роздрібного (а) і оптового (б) товарообороту ряду обласних аптечних управлінь УРСР і ГАПУ Міністерства охорони здоров'я Естонської РСР:  
1 — Вінницьке аптечне управління, 2 — Донецьке, 3 — Дніпропетровське, 4 — Запорізьке, 5 — Київське (до 1975 р.), 6 — Київське обласне (після 1975 р.), 7 — Кіровоградське, 8 — Кримське, 9 — Херсонське аптечне управління, 10 — ГАПУ Міністерства охорони здоров'я Естонської РСР.

чиеть про наявність істотного впливу сезонності на виконання квартальних планів роздрібного товарообороту в аптечному управлінні Запорізького облвиконкому.

Аналогічні результати одержано при розрахунках дисперсійного відношення для роздрібного товарообороту решти аптечних управлінь, тобто встановлено, що сезонні

в різних географіческих зонах республіки. При вивчені квартальних значень товарообороту нам було взято ретроспективний період до 10—12 років, тобто значно більший, ніж звичайно застосовується в існуючій практиці оперативного планування. За період з 1969 до 1980 р. були сформовані динамічні ряди фактичних значень роздрібного, оптового і загального товарообороту по базових аптечних управліннях.

Використання графічного методу в дослідженні дало можливість встановити, що динамічні ряди мають складну структуру з наявністю явно вираженого тренда квартальних коливань (рис. 1, а). Для зручності розрахунків тренд було еліміновано шляхом вираження квартальних значень таварообороту у процентах від річних значень і динамічний ряд спрощено і наближено до стаціонарного виду (рис. 1, б). З графіка (рис. 1, б) видно, що облік тільки останніх значень ряду, як це передко відбувається на практиці, може призводити до значущих помилок при підсумуванні квартального товарообороту.

Щоб зменшити вплив різких відхилень, визначали середні значення для кожного кварталу в динамічному процентному ряду і вираховували випадкові остатчі процентних рядів. Точки з явним відхиленням перевіряли за методикою оцінки аномальності результатів спостережень (1). Наприклад, для зображеного на рис. 1, в графіка роздрібного товарообороту аптечного управління Запорізького облвиконкому розрахунки показали, що відхилення випадкової остатчі IV кварталу 1970 р. аномальне і цей результат має бути виключений з розглядання, у зв'язку з чим з результатів спостережень виключається весь 1970 рік.

Середні значення для кожного кварталу процентного ряду без аномальних точок утворюють сезонну хвилю. Так, сезонна хвиля роздрібного товарообороту аптечного управління Запорізького облвиконкому складається з таких процентних значень від річного товарообороту: 26,71—24,06—23,57—25,66 %. Сутність цієї сезонної хвилі оцінювали методом дисперсійного аналізу (2). Квартали розглядали як рівні градації фактора, кількість прийнятих до уваги років — як реалізації фактора. Розрахунки проводили на ЕОМ «Мінск-32» за стандартною програмою. Вони показали, що одержане дисперсійне відношення (рівне 69,16) більше критичного значення (рівного 2,23) при рівні значущості 0,1 (2). Це свід-

хвилі, визначені за достатньо великий період часу, відбивають об'єктивно існуючий вплив сезонності на розподілення товарообороту по кварталах.

У ході дослідження було виявлено, що, крім економічних показників, необхідно брати до уваги можливі зміни в організаційній структурі аптечних управлінь, що відбулися в ретроспективному періоді. Так, сезонні хвилі квартального товарообороту аптечного управління Київського облвиконкому до 1975 р., коли в його склад входили аптечні установи м. Києва та області, тільки якісно однакові з його сезонними хвильами після 1976 р., коли із складу обласного аптечного управління було виключено аптечні установи м. Києва. Тому для кількісних оцінок при плануванні товарообороту в цих аптечних управліннях рекомендується використовувати сезонні хвилі тільки після 1976 р.

Дослідження показали, що за характером сезонних хвиль роздрібного товарообороту обласні аптечні управління можна умовно поділити на три типи. До першого відносяться аптечні управління, сезонні хвилі яких мають мінімум, як правило, у III кварталі, а максимум у I або в IV кварталах. Такими є аптечні управління Вінницького, Донецького, Дніпропетровського, Запорізького, Київського та Кіровоградського облвиконкомів (рис. 2).

До другого типу відносяться аптечні управління, що мають курортні зони, наприклад, аптечне управління Кримського облвиконкому, сезонна хвиля якого має максимум у III кварталі.

До третього типу відносяться аптечні управління, сезонна хвиля яких слабо виражена (Херсонське аптечне управління), а показники товарообороту в III і IV кварталах практично однакові. Однак це положення пояснюється не відсутністю впливу сезонності на виконання роздрібного товарообороту в цих аптечних управліннях, а тим, що в цій області є приблизно в рівній кількості центральні районні аптеки, розміщені як у звичайних, так і в курортних зонах.

Сезонні хвилі оптового товарообороту виражені слабіше, ніж роздрібного (рис. 2), хоч характер перших приблизно одинаковий в усіх базових аптечних управліннях (мінімум спостерігається у III кварталі). Разом з тим розрахунки дисперсійних відхилень показують, що сезонні хвилі оптового товарообороту всіх аптечних управлінь, за винятком Кримського, суттєві. Тому це доцільно враховувати при плануванні по кварталах і оптового товарообороту.

Дослідженнями встановлено, що сезонність впливає на товарооборот не тільки на обласному, але і на районному рівні управління. Однак сезонні хвилі товарообороту в центральних районних аптеках менш стабільні, ніж в обласних аптечних управліннях. Це пояснюється тим, що аптечне господарство на рівні району менше за обсягом і менш інерційне, під економічна система аптечних управлінь. На цього значно впливають такі фактори, як ремонт аптек, відкриття нових лікувальних закладів і т. п. Відмічається, що в центральних районних аптеках з меншим товарооборотом стабільність сезонних хвиль нижче. Разом з тим в центральних районних аптеках, де на протязі достатньо великого періоду часу економічна ситуація стабільна, вплив сезонності проявляється набагато сильніше. Так, мінімум сезонної хвилі роздрібного товарообороту центральної районної аптеки № 5 аптечного управління Запорізького облвиконкому становить 21,92%, а самого аптечного управління лише 23,57%. Центральна районна аптека № 91 цього ж аптечного управління, що забезпечує лікарською допомогою район поблизу Азовського моря, має максимум сезонної хвилі у III кварталі, який становить 30,5%, що набагато більше максимуму сезонної хвилі для аптечного управління Кримського облвиконкому (27,41%), що має великі курортні зони.

Як відомо, загальний квартальний товарооборот і обласних аптечних управлінь, і центральних районних аптек складається з роздрібного та оптового товарообороту і для цього також мають місце сезонні коливання, які можуть бути використані при перевірці правильності його планування по кварталах. З цією метою одержані значення роздрібного й оптового товарообороту підсумовуються окремо для кожного кварталу і в результаті визначається значення загального товарообороту і розраховується його сезонна хвиля шляхом вираження квартальних значень товарообороту у процентах від річного значення.

Результати досліджень покладено в основу методичних рекомендацій по раціональному розподіленню по кварталах товарообороту аптечних управлінь (3), які можуть бути використані також на районному рівні. Методичні рекомендації апробовано в аптечних управліннях

Запорізького та Кримського облвиконкомів, в ГАПУ Міністерства охорони здоров'я Естонської РСР і в 26-ти центральних районних аптеках Запорізької області, позитивно оцінені і використовуються у практичній діяльності.

## Висновки

На основі проведених досліджень розроблено методику для операцівного планування товарообороту (роздрібного, оптового, загального) по кварталах для аптечних управлінь і центральних районних аптек.

1. ГОСТ 11.002-73(СТ СЭВ 545-77). Прикладная статистика. Правила оценки аномальности результатов наблюдений.—М. : Изд-во стандартов, 1978, 24 с.;
2. Браунли К. А. Статистическая теория и методология в науке и технике.—М. : Наука, 1977, с. 390; 3. Гуріна Л. А., Борисенко Л. В. Методика распределения по кварталам товарооборота областного аптечного управления.—В кн.: Тез. докл. II съезда фармацевтов Эстон.ССР, Таллин, 1981, с. 32—34.

Надійшла в редакцію 12.11.82.

## PERFECTION OF OPERATIVE PLANNING OF COMMODITY TURNOVER IN REGIONAL PHARMACY ADMINISTRATIONS AND CENTRAL DISTRICT PHARMACIES

L. A. GURINA, L. V. BORISENKO

Zaporoszye Medical Institutee, All-Union Research Institute of Pharmaceutics

### SUMMARY

It was shown by graphic and mathematical statistic methods that the retail and wholesale commodity turnover of regional and central district pharmacy network of the Ukrainian SSR showed a seasonal character. Methods of optimum planning per year quarters have been elaborated.

УДК 614.27:658.6.014.1

## АНАЛІЗ РЕЦЕПТУРИ ТА АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕК, СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ПО ОБСЛУГОВУВАННЮ ХВОРИХ ДЕРМАТОЗАМИ

А. В. ЗНАЕВСЬКА, С. О. КЛІМИШНА, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ  
Львів. держ. мед. ін-т

За сучасною термінологією сукупність захворювань шкіри називають дерматозами. В лікуванні дерматозів важливу роль відіграють якість лікарських форм і природа допоміжних речовин (стабілізаторів, емульгаторів, основ для мазей тощо). Лікарські форми, які застосовуються в дерматологічній практиці, потребують досить складної технології із застосуванням різноманітних допоміжних речовин та засобів малої механізації. В окремих випадках лікарське забезпечення хворих дерматозами викликає необхідність застосування специфічних лікарських речовин, які можуть бути відсутніми у звичайних, не профілізованих в даному напрямку аптеках (сечовина, ацетон, кислота ундечіленова, барвники та ін.). Отже, лікарське забезпечення даної категорії хворих доцільно здійснювати через спеціалізовані аптеки (2). Для обґрунтuvання цього ми провели аналіз рецептури аптеки № 20 м. Львова, яка обслуговує шкірно-венерологічний диспансер. При цьому особливу увагу звертали на склад лікарських речовин в індивідуальних прописах лікарів-дематологів та частоту їх повторення.

Усього вивчено 6750 рецептів, з яких 3107 були прописи на готові, а 3643 — на екстемпоральні лікарські форми. Встановлено, що питома вага ліків, які виготовляються за індивідуальними прописами дерматологів, становить в середньому 54% від вивченої сукупності рецептів. Серед них найчастіше зустрічаються ліки для зовнішнього застосування: мазі (24,6%), розчини водні (15,2%) та спиртові (4,2%), сусpenзії водні (5,4%) та олійні (5,2%), присипки (1,9%) та ін.

Аналіз екстемпоральної рецептури, що надходить в аптеку протягом робочого дня (блізько 150 рецептів), показав, що питома вага лікарських форм для лікування дерматозів становить близько 70%. Таким чином, щоденне падходження близько 100 рецептів на екстемпоральні лікарські форми для лікування дерматозів вказує на актуальність профілізації аптек по обслуговуванню даної категорії хворих.

Асортимент лікарських речовин, що використовуються при зовнішній терапії дерматозів, відносно невеликий і включає сірку, борну, саліцилову, бензойну та молочну кислоти, ментол, анестезин, резорцин, дьоготь, протаркол, іхтіол, гризофульвін, кортикостероїди, рослинні олії, тобто антисептичні, кератопластичні, кератолітичні, протизапальні, в'яжучі та інші засоби.

У прописах на мазі як основи використані вазелін, ланолін і резорбін, який вміщує 94 ч. воску, 94 ч. безводного ланоліну, 375 ч. олії персикової, 300 ч. дистильованої води та 6 ч. калійного (зеленого) мила. Таким чином, асортимент основ для мазей досить обмежений. Ми не зустріли жодного рецепта, в яких була б прописана рекомендована Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР ще у 1956 р. емульсійна консистентна основа в/о, розроблена О. М. Кутумовою (1). Ця основа складається з 60 ч. вазеліну, 10 ч. емульгатора Т-1 або Т-2 і 30 ч. дистильованої води. Її доцільно застосовувати і в аптечному виробництві мазей. Необхідний для її виготовлення емульгатор в досліджуваній аптекі був.

Згідно з даними літератури ця основа має ряд певних переваг при виготовленні деяких мазей (3). Проведене нами вивчення біологічної доступності діючих речовин методом дифузії в агаровий гель підтвердило більш активне її звільнення з емульсійної основи в/о в порівнянні з вазеліном та його сумішами з ланоліном. Така залишкова рівність характерна для мазей стрептоциду, саліцилової кислоти.

Причиною невживання основи з емульгатором Т-1 або Т-2 в аптекі, де ми вивчали асортимент ліків, є недостатнє інформування лікарів диспансеру про її властивості, переваги на наявність в аптекі.

Детальний аналіз прописів показав, що досить часто зустрічаються однотипні суміші, які відрізняються між собою різними дозами діючих речовин або вміщують і інші компоненти.

1. Цинку окису 15,0 (30,0)  
Крохмалю 15,0 (30,0)  
Гліцерину 10,0 (20,0)  
Розчину борної кислоти 2% 100,0  
(60,0 і ще 60,0 води дистильованої)
2. Іхтіолу 0,5 (0,6, 2,0)  
Цинку окису 5,0 (3,0, 10,0)  
Олії персикової 50,0 (30,0, 88,0)

Незначні зміни в дозах лікарських речовин або основ ускладнюють внутрішньо-аптечну заготовку лікарських форм, що часто застосовуються в екстемпоральній рецептурі аптеки.

Одночасно ми перевірили сумісність інгредієнтів і встановили, що зустрічаються випадки, коли дерматологи вписують несумісні олії рицинову і дьоготь з вазеліном, водні розчини або суспензії лікарських речовин з рослинними оліями, сірку у водних сусpenзіях з олійними розчинами гормональних препаратів та ін.

Таким чином, інформаційне забезпечення лікарів прикріпленої шкірно-венерологічного диспансеру повинно також включати питання профілактики несумісностей в лікарських формах.

Для вирішення цього завдання ми разом з працівниками кафедри дермато-венерології та міського шкірно-венерологічного диспансеру розробили методичні матеріали «Застосування лікарських засобів в дерматології». Вони включають оглядові дані про специфіку застосування лікарських засобів у загальній та зовнішній терапії дерматозів. Крім цього, лікарям-дерматологам пропонується перелік лікарських засобів, які складають їх арсенал.

З урахуванням специфіки роботи дерматологів зазначеній арсенал лікарських засобів був класифікований за лікарськими формами, а також за фармакотерапевтичними групами. Підрозділ «Порошки» в кількісному відношенні включає 14 назив, у тому числі дерматол, ксероформ, ментол, натрію тетраборат та ін., підрозділ «Рідини» — 10 назив, у тому числі гліцерин, дьоготь, настойку перцю, олію персиковою та ін., підрозділ «Мазеві основи, мазі, лініменти, пасті» — 35, в тому числі вазелін, деперзолон, лінімент спітоміцинний, ланолін, мазь гідрокортизонову і т. д.; аеро-

золі — 4, антибіотики — 33, в тому числі ампіциліну тригідрат, бензилпеніциліну натрієву сіль, граміцидин, левоміцетин та ін.; біогенні стимулятори — 7; вітаміни — 36, в тому числі аевіт, аскорутин, вітамін А та ін., гормональні препарати — 8; в тому числі дексаметазон, кенакорт, кортизон та ін., препарати для лікування псоріазу — 4, протигрібкові — 17, в тому числі аміказол, бенуцид, гризофульвін, леворин та ін.; протигістамінні — 6, в тому числі гістаглобулін, димедрол, діазолін та ін.; сульфаніламідні — 8, в тому числі норсульфазол, стрептоцид, сульфален та ін.; транквілізатори — 9, в тому числі гіндарин, мепробамат, седуксен та ін.; засоби для лікування трихомоніазу — 10, в тому числі лютенурин, нітазол, осарбон, фазижин та ін.

На підставі зазначеного переліку лікарських засобів працівники аптеки мають можливість оперативно інформувати лікарів про наявність (тимчасову відсутність) кожного засобу із зазначеного арсеналу.

У плані спеціалізації аптек по обслуговуванню дерматологічних хворих передбачається розробка методичних рекомендацій з технології окремих лікарських форм, що часто застосовуються в дерматологічній практиці і виготовлення яких пов'язано з труднощами.

## Висновки

1. На підставі аналізу екстемпоральної рецептури аптеки, яка обслуговує шкірно-венерологічний диспансер, встановлено, що для лікування дерматозів лікарі найчастіше виписують мазі (24,6%), розчини водні і спиртові (15,2% та 4,2% відповідно), суспензії (10,6%) та інші лікарські форми.

2. Асортимент основ, який вживають лікарі-дематологи при виписуванні мазей, досить обмежений і включає вазелін, ланолін та резорбін.

3. Для поліпшення інформування лікарів-дематологів розроблено спеціальні методичні матеріали про застосування лікарських та допоміжних засобів в загальній та зовнішній терапії дерматозів.

1. Грецкий В. М. Основы для медицинских мазей.— М. : МЗ СССР. 1-й ММИ, 1975.— 55 с.; 2. Знаєвська А. В., Парновський Б. Л. До питання спеціалізації аптек по виготовленню ліків для дерматологічних хворих.— Фармац. журн., 1982, № 2, с. 76—77; 3. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей.— М. : Медицина, 1980.— 192 с.

Надійшла в редакцію 15.02.83.

## ANALYSIS OF PRESCRIPTION FORMULAS AND DRUG ARSENAL OF PHARMACIES SPECIALIZING IN SERVICES TO PATIENTS WITH DERMATOSES

A. V. ZNAYEVSKAYA, S. A. KLIMISHINA, B. L. PARNOVSKY  
*Lvov Medical Institute*

### SUMMARY

With the purpose of perfection of drug services to patients suffering from dermatoses the authors analyzed prescription formulas of a pharmacy providing with drugs a dermatological-venerological department and established the necessary choice of medicinal agents used by dermatologists-venerologists.

УДК 547.269.352.1

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДІАЦИЛДИСУЛЬФАНІЛЛОКСАМІДІВ  
І 4-ДИ-(ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛ-А НІЛІДІВ) ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

**П. О. ПЕТЮНІН, Н. М. ВАЛЯШКО, Л. А. ШЕМЧУК,  
Л. Д. ХАЛЕСЬВА, І. М. ТІМАШЕВА**  
*Харків. держ. фармац. ін-т*

Пошук біологічно активних сполук в ряду аренсульфамідів оксамінових кислот та їх похідних до цього часу проводився головним чином серед сполук, які мають одну сульфамідну групу (I—III). Цікаво було включити в коло дослідження похідні дисульфамідооксамінових кислот. З цією метою було проведено дослідження в ряду похідних дисульфаніллоксамідів (I) та 4-ди-(оксамідосульфоніл-анілідів) дикарбонових кислот (V).

Вихідний 4,4'-ди-(амінобензосульфоніл)-оксамід (I) одержували за способом (4). При дії хлористими ацилами та аренсульфохлоридами відповідно було одержано 4,4'-ди-(ациламідобензосульфоніл)-оксаміди (II) та 4,4'-ди-(аренсульфамідобензосульфоніл)-оксаміди (III) (табл.).

Це кристалічні речовини, добре розчинні в водних розчинах лугів. Будова оксамідів II і III підтверджувалася даними ІЧ спек-

трів. Було виявлено характеристичні валентні коливання NH-, CO- та SO<sub>2</sub>-груп. ІЧ спектри, ν, см<sup>-1</sup>: IIa — 3305, 3260, 3100 (NH), 1710, 1640 (CO), 1320, 1160 (SO<sub>2</sub>); IIb — 3360, 3030 (NH), 1705, 1640, (CO), 1340, 1160 (SO<sub>2</sub>); IIc — 3340, 3040 (NH), 1700, 1630 (CO), 1340, 1150 (SO<sub>2</sub>); IID — 3340, 3100 (NH), 1700, 1640 (CO), 1330, 1160 (SO<sub>2</sub>); IIIa — 3300, 3215 (NH), 1705, 1650 (CO), 1320, 1140 (SO<sub>2</sub>); IIIb — 3340, 3030 (NH), 1700, 1640 (CO), 1330, 1160 (SO<sub>2</sub>); IIIc — 3290, 3100 (NH), 1705, 1640 (CO), 1330, 1140 (SO<sub>2</sub>).

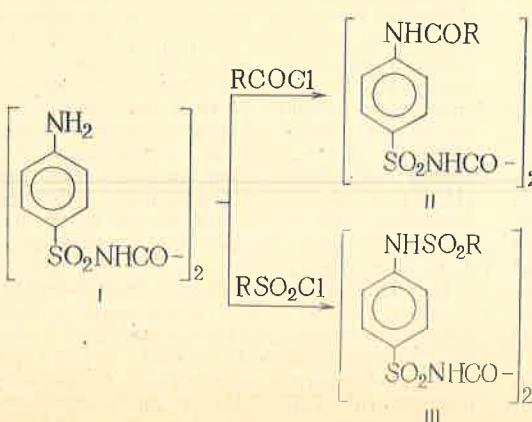
При дії хлорангідридів дикарбонових кислот на циклогексиламід сульфаніллоксамінової кислоти (IV) було одержано сполуки V (табл.).

Це кристалічні речовини, розчинні в водних розчинах лугів. Будова сульфамідів V підтверджувалася даними ІЧ спектрів, в яких було виявлено характеристичні ва-

**4,4'-Ди-(ациламідобензосульфоніл)-оксаміди (II), 4,4'-ди-(аренсульфамідобензосульфоніл)-оксаміди (III) та 4-ди-(циклогексилоксамідосульфоніл-аніліди) дикарбонових кислот (V)**

Спо-луга	R	Т. топл., °C*	Ви-хід, %	Знай-дено N, %	Емпірічна формула	Вирахувано N, %
IIa	CH <sub>3</sub>	281—283	88	11,8	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	11,6
IIb	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	323 розкл.	96	9,4	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	9,2
IIc	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	317 розкл.	61	9,1	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	8,8
IID	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	288 розкл.	61	8,6	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	8,4
IIId	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	304 розкл.	92	12,2	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>12</sub> S <sub>2</sub>	12,1
IIIA	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	303 розкл.	49	8,4	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>4</sub>	8,3
IIIB	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	291 розкл.	66	8,0	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>4</sub>	7,9
IIIC	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	319 розкл.	53	11,1	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>14</sub> S <sub>4</sub>	10,9
Va	n	305—307	67	12,0	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	11,9
Vb	0	310—312	78	11,5	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	11,5
Vb	2	299—301	91	10,9	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>	11,0

\* Кристалізують з водного ДМФА.

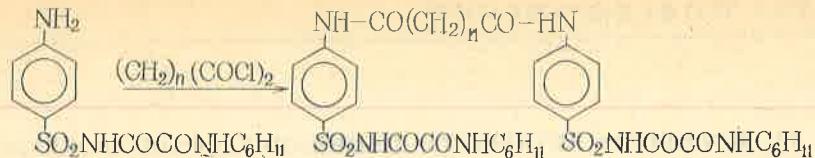


лентні коливання NH-, CO-, SO<sub>2</sub>-груп. ІЧ-спектри, ν, см<sup>-1</sup>: Va — 3330, 3270 (NH), 1690, 1600 (CO), 1370, 1180 (SO<sub>2</sub>); Vb — 3360, 3290 (NH); 1690, 1660 (CO), 1340, 1160 (SO<sub>2</sub>); Vc — 3320, 3275 (NH), 1685, 1600 (CO), 1320, 1170 (SO<sub>2</sub>).

Біологічні дослідження показали, що одержані нами сполуки проявляють цукрозніжувальну активність (по відношенню до бутаміду, прийнято за 1): IIa — 0,63, IIb — 0,32, Va — 0,76, Vb — 0,94.

**Експериментальна  
частина**

ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі UR-20 в таблетках броміду калію (концентрація речовин 0,5%).



V

**Ди-N, N'-(4-бензамідобензолсульфоніл)-оксамід (ІІб).** 2,99 г (7,5 ммоль) оксаміду I розчиняють в 10 мл піридину і додають 2,11 г (15 ммоль) хлористого бензоїлу. Нагрівають до кипіння, охолоджують, виливають у воду та підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 2. Осад відфільтровують, кристалізують. Вихід 2,84 г.

Аналогічно одержують сполуки ІІа, в-д.

**Ди-N, N'-[4-(п-метилбензолсульфамідо)-бензолсульфоніл]-оксамід (ІІІб).** 2,99 г (7,5 ммоль) оксаміду I розчиняють у 10 мл піридину і додають 2,87 г (15 ммоль) то-луолсульфохлориду. Нагрівають до кипіння, охолоджують, виливають у воду та підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 2. Осад відфільтровують. Вихід 3,34 г.

Аналогічно одержують сполуки ІІа, в.

**4,4'-Ди-(N-циклогексил-оксамідосульфопіл-анілід) щавлевої кислоти (Va).** 4,88 г (15 ммоль) аміду IV розчиняють у 15 мл піридину і додають 0,95 г (7,5 ммоль) ди-

хлорангідиду щавлевої кислоти. Нагрівають до кипіння, охолоджують, виливають у воду та підкислюють соляною кислотою (1:1) до pH 2. Осад відфільтровують. Вихід 3,55 г.

Аналогічно одержують сполуки Vb, в.

## Висновки

1. При взаємодії дисульфаніллоксаміду з хлорангідридами та аренсульфохлоридами здійснено синтез діацил-дисульфаніл-оксамідів і діаренсульфоніл-дисульфаніл-оксамідів.

2. В результаті взаємодії N-циклогексиламіду сульфаніл-оксамінової кислоти з хлорангідридами дикарбонових кислот одержано 4,4'-ди-(циклогексилоксамідосульфоніл)-аніліди дикарбонових кислот.

3. Біологічні дослідження показали, що одержані сполуки проявляють середню цукрознижувальну активність.

1. Петюнін П. А., Валянко Н. Н., Анри Соло Марселен и др. Синтез и свойства аренсульфамидов 4-антимирилоксаминовой кислоты и их производные / Харьков. фармац. ин-т.—Харьков, 1981.—Рукопись деп. в ВИНИТИ 02.07.81, № 765пп-Д81;
2. Петюнін П. О., Конев В. Ф., Баниш І. П. Синтез і гіпоглікемічна активність п-N-ациламідобензолсульфамідів N(1-адамантіл)-оксамінової кислоти.—Фармац. журн., 1980, № 1, с. 26—28; 3. Черных В. П., Макурина В. І., Джан-Темирова Т. С. и др. Гипоглікеміческая активность ароматических сульфогідразидов и их производных.—Фармакологія и токсикология, 1979, т. 42, № 3, с. 285—287; 4. Петюнін П. А., Черных В. П., Штучна В. П. и др. Аміди и гідразиди щавлевої кислоти. Синтез и біологіческая активность N,N'-замещенных оксамидов.—Химико-фармац. журн., 1973, т. 7, № 4, с. 31—32.

Надійшла в редакцію 29.04.83.

УДК 615.45.073

## ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРОПАЦИНУ

O. A. AKOP'ЯН, C. I. BAJK, H. G. BAHMUT  
Львів. держ. мед. ін-т

Тропацин (дифенілацетилтропін) увійшов в медичну практику як синтетичний аналог атропіну. Беручи до уваги, що метод кількісного визначення тропацину розроблені недостатньо, про що свідчить обмежена кількість публікацій (1, 2), ми поставили за мету опрацювати достатньо чутливий і точний фотоколориметричний метод визначення цього препарату. Нами було використано здатність тропацину утворювати з барвником — кислотно-основним індикатором бромтимоловим синім (БТС) іонний асоціат тропацину, погано розчинний у воді і добре розчинний у хлороформі. В лужному середовищі він розкладається, вивільняє еквівалентну тропацину кількість БТС, яка і підлягає кількісному визначенню.

Спочатку було встановлено оптимальні умови екстракційно-фотометричного визначення препарату, для чого вивчався вплив

на екстракцію іонного асоціату тропацину кількості БТС, pH фосфатного буферного розчину та кратності екстракції. Результати дослідів показали, що найбільш високі і репродуктивні значення оптичної густини забарвленого розчину були в разі, коли для утворення іонного асоціату використовували до 0,5 мл розчину БТС і проводили дво-разову екстракцію його хлороформом при pH 7,6, створеному фосфатним буферним розчином. При цьому при першій екстракції використовували 10 мл, при повторній — 5 мл хлороформу.

Для виготовлення розчину бромтимолового синього 0,312 г БТС розчиняють у 4 мл етилового спирту, додають 3 мл 0,2 н. розчину гідроокису натрію і воду до 100 мл. Для виготовлення фосфатного буферного розчину (pH 7,6) 1,361 г дигідрофосфату натрію розчиняють у воді, додають 42,74 мл

**Результати кількісного визначення тропаціну в розчині препарату**

Взято тропаціну, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
	мг	%	
0,2	0,195	97,5	$\bar{X} = 100,0$
0,2	0,196	98,0	$\sigma = 2,26$
0,2	0,200	100,0	$\sigma = 1,0$
0,2	0,205	102,5	$\bar{X}$
0,2	0,204	102,0	$I_{0,95} = 2,78$ $A = \pm 2,78\%$ $a = \text{від } 97,22$ до 102,78%

0,2 н. розчину гідроокису натрію і доводять водою до 200 мл.

На основі одержаних даних ми пропонуємо нижче наведену методику екстракційно-фотометричного визначення тропаціну. У ділільну лійку вносять 10 мл хлороформу, 1 мл розчину тропаціну (0,02—0,3 мг препарату), суміш збовтують на протязі хвилини, після чого до неї додають 0,5 мл БТС і 10 мл фосфатного буферного розчину з pH 7,6. Вміст ділільної лійки збовтують на протязі 3 хв, хлороформовий шар відокремлюють, а водний шар ще раз збовтують з 5 мл хлороформу. Об'єднані хлороформові витяжки переносять в іншу ділільну лійку і дівчі збовтують з рівним хлороформовим витяжкі 0,01 н. розчином гідроокису натрію (по 10 мл). Об'єднані водні витяжки переносять в мірну колбу на 50 мл і об'єм рідини

в колбі доводять до мітки 0,01 н. розчином гідроокису натрію. Оптичну густину розчину, забарвленого в синій колір, вимірюють за допомогою фотоколориметра ФЕК-56М (світлофільтр № 8, червоний, кювета 20 мм).

Розрахунки вмісту тропаціну у пробі проводять за калібрувальним графіком, для побудови якого в ділільні лійки вносять по 10 мл хлороформу, а потім по 0,02, 0,03, 0,06, 0,09, 0,12, 0,15, 0,18, 0,21, 0,24, 0,27 і 0,30 мл стандартного розчину тропаціну (в 1 мл 1 мг препарату). В кожну ділільну лійку додають воду до 1 мл, а потім поступають, як зазначено вище.

Чутливість методу — 20 мкг препарату в 50 мл кінцевого об'єму. Світловбирання забарвленого розчину тропаціну підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій від 0,02 до 0,3 мг препарату у пробі.

Результати кількісного визначення тропаціну в розчині препарату опрацьовані нами екстракційно-фотометричним способом наведені в таблиці.

#### Висновки

Розроблено методику екстракційно-фотометричного визначення тропаціну, що ґрунтуються на утворенні іонного асоціату препарату з бромтимоловим синім. Метод простий у виконанні, достатньо чутливий та репродуктивний. Відносна помилка методу — близько 3%.

- Государственная фармакопея СССР.— 10-ое изд.— М.: Медицина, 1968, с. 712;
- Олешко Г. І., Кудымов Г. І. Экстракционно-фотометрическое определение тропаціна и кокаина гидрохлорида.— Фармация, 1971, № 2, с. 36.

Надійшла в редакцію 17.12.82.

УДК 615.451:615.004

#### ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПАПАЗОЛУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

**I. Ю. ПОСТОЛЬНИК, Л. Д. ХАЛЕСЬВА, I. М. ТІМАШЕВА,**

**I. М. ПЕРЦЕВ,**

**I. Н. КУРЧЕНКО, Л. М. МАЛОШТАН**

**Харків. держ. фармац. ін-т**

Нами розроблено склад і технологію розчину для ін'єкцій папаверину гідрохлориду у поєданні з дібазолом (папазол). Гіпотензивну дію розчину папазолу вивчали на здорових кроликах і кроликах з експериментальною нирковою гіпертонією (2, 3). Достовірність змін встановлювали за допомогою методу парних порівнянь (1).

Щоб встановити раціональне співвідношення папаверину гідрохлориду і дібазолу при їх комбінованому введенні, було вивчено гіпотензивну дію різних доз (5, 10 і 15 мг/кг) кожного компонента на здорових кроликах. Вивчення показали, що при індивідуальному введенні папаверину гідрохлориду і дібазолу в дозах 10 мг/кг спостерігається хороший гіпотензивний ефект. Речовини в дозах 5 мг/кг показують недостатню гіпотензивну дію, а 15 мг/кг — за гіпотензивною дією наближаються до доз 10 мг/кг.

Вивчення гіпотензивної дії комбінованого розчину папазолу в різних дозах (по 5 і 10 мг/кг) показало, що поєдання папаверину гідрохлориду з дібазолом в дозах по 5 мг/кг має більш високий гіпотензивний ефект.

При вивчені впливу різних способів введення досліджуваних речовин у дозі по 5 мг/кг у вигляді комбінованого розчину (папазол), індивідуальних розчинів папаверину гідрохлориду і дібазолу, введених в різні місця або їх суміші в одному шприці, а також папазолу в таблетках встановлено, що максимальне зниження артеріального тиску спостерігається при ін'єкціях через 15—30 хв., а при пероральному введенні — через 60 хв.

Більш виражений гіпотензивний ефект спостерігається при використанні розчину папазолу (табл.).

**Вплив на артеріальний тиск способу введення комбінації папаверину гідрохлориду з дібазолом (по 5 мг/кг)**

Комбінація речовин і способи введення	Тварини	Зниження артеріального тиску, %				
		строки спостереження, хв.				
		15	30	60	120	180
Розчин папазолу, внутрішньом'язово	а б	16,6 24,1	15,2 23,4	9,6 13,7	3,6 7,8	1,3 5,2
Розчини папаверину гідрохлориду і дібазолу, внутрішньом'язово, в різні місця	а б	15,4 20,9	18,6 28,9	7,4 13,5	3,4 5,4	2,0 0,6
Розчини папаверину гідрохлориду і дібазолу, внутрішньом'язово, в одному шприці	а б	14,1 22,6	15,3 26,7	7,1 9,6	3,8 4,1	0,8 0,7
Таблетки папазолу, перорально	а б	2,8 3,4	6,4 6,3	13,4 14,3	7,8 11,6	0 2,7

Припустити. а — здорові, б — з експериментальною гіпертонією.

**Висновки**

1. Показано виражену гіпотензивну активність розчину папазолу.

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.— 2-е изд. перераб. и доп.— Л. : Медгиз, 1963.— 151 с.; 2. Горев Н. Е. Экспериментальные данные к патогенезу гипертонии.— Врачеб. дело, 1954, № 10, с. 5—10; 3. Кондратович М. А. О функциональном состоянии сосудодвигательного центра при экспериментальной гипертонии.— Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1955, № 10, с. 31.

2. Встановлено оптимальні дози компонентів розчину папазолу для ін'екцій (по 5 мг/кг).

Надійшла в редакцію 28.06.83.

УДК 615.356:615.22:615.06

**ВПЛИВ РИБОФЛАВІНУ НА ПРОЯВЛЕННЯ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТИВ СТРОФАНТИНУ**

*I. O. БОРЗЕНКО*  
Київ. держ. мед. ін-т

Серцеві глікозиди є основними засобами патогенетичної терапії серцевої недостатності. Однак у 8—35% випадків навіть серед хворих, що перебувають у стаціонарі, застосування серцевих глікозидів супроводжується явнішими глікозидної інтоксикації, в основі якої лежить порушення метаболізму міокарда (3, 7, 11).

У наш час увагу дослідників привертає пошук шляхів, спрямованих на зменшення токсичних ефектів серцевих глікозидів, зниження кількості рефрактерних до них станів, оптимізацію кардіотонічної дії. Великий інтерес являє вивчення сполучного застосування серцевих глікозидів з вітамінними препаратами. Так, у випадках глікозидної інтоксикації рекомендується призначення тіаміну, кислоти нікотинової, нікотинаміду, кислоти аскорбінової, піридоксину (2,6).

Відомо, що в окислювально-відновлюючих реакціях організму велику роль відіграє рибофлавін (вітамін  $B_2$ ), який часто застосовується в кардіологічній практиці. Флавінові коферменти входять до складу великої кількості різних ферментів, що беруть участь в обміні речовин в організмі (9), що дало нам можливість припустити протекторну дію його у випадках глікозидної інтоксикації. Мета цієї роботи — вивчення впливу рибофлавіну на толерантність кішок до строфантину, а також на

вміст нікотинамідних коферментів, НАДзалежних ферментів лактат- і малатдегідрогеназ (ЛДГ, МДГ) в міокарді тварин при токсичному діїнні строфантину.

**Матеріали та методи.** Тolerантність кішок до строфантину вивчали відповідно до вимог Державної фармакопеї СРСР X видання (1). Експеримент проводили на фоні одноразового і повторного (на протязі 7 днів) введення рибофлавіну. Про зміну толерантності до строфантину робили висновок за летальну дозою препарату, що призводила до зупинки серця. Строфантин вводили на ізотонічному розчині натрію хлориду з швидкістю 1 мл/1 хв.

Біохімічні дослідження проводили на білих безспородних шурах масою 160—200 г. Строфантин вводили в токсичній дозі 10 мг/кг за 40 хв до початку досліду на фоні внутрішньочеревинного введення рибофлавіну в дозі 1 мг/кг. Вміст окислених (НАД + НАДФ) і відновлених (НАД $H_2$  + + НАДФ $H_2$ ) форм нікотинамідних коферментів визначали в міокарді тварин флюориметрично і виражали у мкмоль/кг волової тканини (10). Загальний вміст нікотинамідних коферментів розраховували як суму окислених і відновлених форм, а їх відношення виражали, як коефіцієнт К. Активність МДГ і ЛДГ визначали спектрофотометрично і виражали в мкмоль/хв/мг білка (5).

**Вплив рибофлавіну на вміст нікотинамідних коферментів і активність лактат-  
і малотеогідрогенази в міокарді тварин при введенні строфантину  
в токсичній дозі**

Показники	Контроль	Строфантин, 10 мг/кг	Строфантин+ +рибофлавін
НАД+НАДФ	505±6,2	443±10,3 *	555±6,6 **
НАД.Н <sub>2</sub> +НАДФ.Н <sub>2</sub>	344±8,1	401±6,3 *	336±9,8 **
(НАД+НАДФ)+(НАД.Н <sub>2</sub> ++ +НАДФ.Н <sub>2</sub> )	849±8,7	844±8,9	891±9,8 **
(НАД+НАДФ)	1,47±0,02	1,1±0,03 *	1,65±0,05 **
(НАД.Н <sub>2</sub> +НАДФ.Н <sub>2</sub> )	538±8,5	703±11,2 *	521±5,6 **
ЛДГ	292±5,5	197±6,7 *	264±4,9 **

\* p<0,05 у порівнянні з контролем.

\*\* p<0,05 у порівнянні із строфантином.

**Результати та їх обговорення.** В експериментах на кішках встановлено, що строфантин в дозі 132,9±1,58 мкг/кг призводив до зупинки серця і загибелі кішок. Попередне введення рибофлавіну підвищувало летальну дозу серцевого глікозиду на 16,3% при одноразовій ін'екції і на 29,4% при повторних у порівнянні з контролем (154,45±2,9 мкг/кг і 172,0±2,62 мкг/кг відповідно).

Проведені дослідження показали, що строфантин у токсичній дозі викликає значні зміни у вмісті окислених і відновлених форм нікотинамідних коферментів, НАД-залежних ферментів, що виражалось у зниженні окислених форм на 12,3%, коефіцієнта К на 25,2%, активності МДГ на 32,5%. Відмічено збільшення вмісту відновлених форм коферментів на 16,6%, зростання активності ЛДГ на 30,7%.

Рівень нікотинамідних коферментів, співвідношення окислених і відновлених форм, активність ЛДГ і МДГ визначають інтенсивність окислювальних і відновлювих процес-

ів у клітині. Спостережувані зміни в системі нікотинамідних коферментів під дією токсичних доз строфантину можна розглядати як порушення акцептування і транспорту водневих іонів у дихальному ланцюгу, що проходить з участю НАД. Зростання активності ЛДГ, зниження МДГ свідчить про прискорення гліколізу, зміну обміну речовин у бік переваги анаеробних процесів. Одержані дані підтверджують той факт, що строфантин у токсичній дозі призводить до розвитку гіпоксії міокарда (4, 8).

Введення рибофлавіну в умовах експерименту підвищує стійкість тварин до токсичних ефектів строфантину, запобігає зсуваючи в системі нікотинамідних коферментів і НАД-залежних ферментів. Наведені дані обґрунтують доцільність одночасного застосування рибофлавіну із строфантином в кардіологічній практиці при лікуванні хворих з серцево-судинною недостатністю для профілактики зниження явищ глікозидної інтоксикації.

1. Государственная фармакопея СССР.— 10-ое изд.— М. : Медицина, 1968, с. 921—924; 2. Еремеев В. С. Влияние витамина В<sub>6</sub> на токсические эффекты строфантину.— Фармакология и токсикология, 1968, № 2, с. 181—182; 3. Колесова О. Е., Алексеева Л. М., Апполонова Л. А. и др. Биохимические предвестники строфантиновой аритмии.— Там же, 1982, № 2, с. 59—62; 4. Пономарева А. Г., Шепотиновский В. И., Телеснин Е. А. и др. Функционально-биохимические изменения при гликозидной интоксикации.— Кровообращение, 1982, т. 15, № 1, с. 55—57; 5. Пырков М. М., Соколова Т. А., Малкина И. И. К вопросу об унификации методов определения активности некоторых ферментов.— Лаб. дело, 1970, № 9, с. 539—540; 6. Суряднова Б. А., Пимонова Л. С., Осипова Э. Ф. и др. Влияние НАД на нарушение метаболизма при интоксикации сердечными гликозидами.— Кардиология, 1979, № 10, с. 104—105; 7. Чекман И. С. Биохимическая фармакология сердечных гликозидов.— Вестн. АМН СССР, 1982, № 5, с. 29—34; 8. Чекман И. С., Самилова Р. Д. Влияние никотинамида на показатели метаболизма міокарда при интоксикации строфантином.— Фармакология и токсикология, 1982, вып. 17, с. 15—17; 9. Яковлев Т. Н. Лечебно-профилактическая витаминология.— Л. : Медицина. Ленінград. отд-нне, 1981.— 199 с.;

10. Huff W., Perlzweig W. A. The fluorescent condensation product of N-methyl-nicotinamide and acetone. II. A sensitive method for the determination of N-methyl-nicotinamide in urine.— J. Biol. Chem., 1947, v. 167, N 1, p. 157—167; 11. Kochsiek K. Probleme der digoxin therapie.— Dtsch. med. Wochnenschr., 1980, Bd. 105, N 16, p. 539—541.

# У Науковому товаристві фармацевтів.

## З'їзди. Симпозіуми. Конференції. Семінари

УДК 615.45:615.21/26.07

### **ВСЕСОЮЗНА НАУКОВО-ТЕХНІЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ОСНОВНІ НАПРЯМИ**

### **РОБОТИ ПО ПОЛІПШЕННЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

(18—19 жовтня 1983 р., м. Харків)

Одним з головних завдань, поставлених ХХVI з'їздом КПРС, є дальнє поліпшення охорони здоров'я радянських людей, не від'ємною умовою якого є підвищення якості контролю лікарських засобів на всіх етапах їх виробництва.

Цьому питанню було присвячено Всесоюзну науково-технічну конференцію, що відбулася у жовтні 1983 р. у м. Харкові на базі Всесоюзного науково-дослідного інституту хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ). Конференцію було організовано Міністерством медичної промисловості, Всесоюзним промисловим об'єднанням по виробництву готових лікарських засобів, ВНДІХТЛЗ разом з Міністерством охорони здоров'я СРСР.

У роботі конференції взяло участь понад 200 чоловік з науково-дослідних інститутів, вузів, підприємств Мінмедпрому і Міністерства охорони здоров'я СРСР з 36 міст Радянського Союзу. З поданих до оргкомітету 183 доповідей було заслушано 23 і виставлено для обговорення 41 стендову доповідь.

Відкрив конференцію перший заступник Міністра медичної промисловості А. Г. Сорокін, який за дорученням Міністра медичної промисловості А. К. Мельниченка і Колегії Мінmedprому привітав учасників конференції. Він відзначив досягнення працівників медичної промисловості, спрямував роботу конференції на діловий підхід до обговорення актуальних питань щодо поліпшення якості лікарських засобів, що випускаються вітчизняною промисловістю, у світлі постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по прискоренню науково-технічного прогресу в народному господарстві».

Усі заслухані і стендові доповіді можна віднести до двох взаємозв'язаних напрямів. Перший напрям включив як проблемні доповіді про стан і перспективи підвищення технічного рівня виробництва лікарських засобів, так і ряд повідомлень з технологічних досліджень, спрямованих на поліпшення якості лікарських форм та розчинної сировини. Другий напрям — контроль якості і стандартизація лікарських засобів — об'єднав доповіді про стан і шляхи поліпшення державного і відомчого контролю, створення методик якісного та кількісного аналізу, розробку і впровадження нормативно-технічної документації.

У проблемній доповіді «Основні організаційні й економічні передумови підвищення технічного рівня та якості лікарських засобів» заступник начальника технічного управління Мінmedprому М. Г. Федоров відмітив, що основними напрямами підвищення технічного рівня і якості лікарських засобів є: правильна організація робіт по створенню нових високоекспективних лікарських препаратів і своєчасному зняттю з

виробництва застарілих препаратів; розробці і впровадженню у виробництво прогресивних технологічних процесів; технічному переоснащенню підприємств; суверому додержанню виробничої і технологічної дисципліни у процесі промислового виготовлення цієї продукції.

Доповідач детально зупинився на організаційних та економічних передумовах поліпшення якості лікарських препаратів, якими, зокрема, є постійне удосконалення роботи в галузі стандартизації шляхом створення галузевих нормативно-технічних (НТД) і організаційно-методичних документів: фармакопейних статей (ФС), галузевих методичних вказівок (ГМВ), галузевих стандартів (ГС). Якщо перші містять вимоги до показників якості лікарських препаратів, то другі спрямовані на забезпечення високого рівня науково-технічних розробок, зв'язують технічні, організаційні та економічні фактори, які впливають на якість продукції, що випускається. М. Г. Федоров повідомив, що у стадії розробки знаходиться галузевий стандарт «Галузева система управління ефективністю виробництва і якістю продукції в медичній промисловості», завданням якого є створення небайдужих умов з використанням стандартизації для забезпечення дальнього планомірного управління ефективністю виробництва і якістю продукції в медичній промисловості.

Ряд доповідей було присвячено стану і поліпшенню технічного рівня виробництва та якості хіміко-фармацевтичної продукції готових лікарських засобів, синтетичних лікарських препаратів, антибіотиків і гормональних препаратів, ферментних лікарських засобів.

Поліпшення якості фармацевтичних аерозолів з метою продовження строків їх придатності може бути досягнуто за рахунок створення нових конструкцій аерозольних упаковок, що виключають пропіленти; заміни гумових ущільнювачів деталей клапанів на пластмасові; підбору більш хімічно стійких пластмас при виготовленні корпусу і штока клапана; підбору нових пропілентів. У цих напрямках ведуться спільні роботи лабораторії медичних аерозолів Всесоюзного НДІ хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ) та Харківського заводу медичних пластмас і стоматологічних матеріалів. Створені і проходять випробування клапани, в яких гумові ущільнювачі замінено на пластмасові для аерозолів «Камфомен», «Лівіан» і «Каметон». Розроблено металічні аерозольні балони і підібрано антикорозійні лаки для захисту внутрішньої їх поверхні. Цим розробкам було присвячено доповідь проф. Г. С. Башури, канд. фармац. наук Л. С. Великого з співавторами з ВНДІХТЛЗ.

Застосування селективних модифікаторів,

речовин, введення яких у реакційну суміш або розчин на будь-якій стадії технологічного процесу, зв'язаного з виділенням, очищеннем, екстракцією одержуваних продуктів, забезпечує високу селективність даного процесу, показано в доповіді старшого наукового співробітника ВНДІХТЛЗ Г. Г. Шитова. Наводячи характерні приклади використання модифікаторів, автор відмітив, що цілеспрямований пошук селективних модифікаторів і кatalізаторів є одним з найважливіших напрямів у розв'язанні проблеми поліпшення якості лікарських засобів.

Про застосування автоматичної лінії виробництва м'яких желатинових капсул ротаційно-штампувальним методом, що дає можливість забезпечити високу точність дозування лікарських засобів, стандартну форму капсул з гладким швом на оболонці і відсутність повітря в капсулах, повідомлено у доповіді Н. С. Ніколенко з співавторами, працівниками Гор'ковського хіміко-фармацевтичного заводу (ХФЗ). Автори відзначили, що якість желатинових капсул з лікарськими речовинами на Гор'ковськуму ХФЗ доведено до рівня світових стандартів.

Про дослідження впливу складу і технології нанесення оболонки на біологічну доступність водорозчинних вітамінів повідомив у стендовій доповіді проф. Б. Л. Молдавер із співавторами (Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут (ЛХФІ)). Результати дослідження, проведених як *in vivo*, так і *in vitro* показали, що суспензійна оболонка забезпечує таку саме відносну біологічну доступність, як і тестида. Це дає можливість рекомендувати супензійний метод для покриття таблеток полівітамінних препаратів.

З доповідю про дослідження, що проводиться у ВНДІХТЛЗ під керівництвом проф. Г. С. Башури по створенню емульсійних лікарських форм виступив канд. фармац. наук М. О. Ляпунов. Вивчено фізико-хімічні властивості і умови стабілізації емульсій в залежності від гідрофільно-ліпофільного балансу, хімічної будови і концентрації емульгаторів та розчинників. Методом ЕПР спінових зондів встановлено механізм самоемульгування і структуроутворення в емульсійних системах. Результати дослідження дають можливість керувати властивостями емульсійних лікарських форм, регулювати біологічну доступність лікарських речовин у препаратах, а також істотно підвищити строки їх придатності. Знання природи структуроутворення відкриває перспективу науково обґрунтованої заміни вазелін-ланолінових мазевих основ на емульсійні.

Про систему професіонального навчання бактеріологів, що контролюють мікробну забрудненість нестерильних лікарських препаратів, було повідомлено в доповіді, зробленій К. А. Каграмановою від імені директора Державного науково-дослідного інституту стандартизації і контролю лікарських засобів (ДНДІСКЛЗ) проф. Ю. Ф. Крілова із співавторами.

Новим вимогам до якості лікарської сировини, змінам в стадіях уявленнях про співвідношення сировини і витяжки у виробництві настоїок та екстрактів, введеним у НТД, присвятила свою доповідь

група авторів ВНДІХТЛЗ, від імені яких доповідь канд. хім. наук В. І. Литвиненко. Він підкреслив, що показник співвідношення сировини і витяжки, введений у ФС на настоїки та екстракти, не тільки зайвий, а є гальмом в удосконаленні технології одержання препаратів. Нині основним завданням фітохімічного виробництва є максимальна екстракція цільового продукту з рослинної сировини з одержанням нормованої за концентрацією витяжки при мінімальних втратах екстрагенту, часу, праці та енергії. Назрила необхідність передбачити в новій фармакопеї СРСР замість загальних статей на настоїки та екстракти більш точну і всеосяжну статтю «Екстрагування», яка б враховувала вимоги до якості сировини, екстрагентів, готової продукції не тільки у виробництві настоїок та екстрактів, а і всіх інших фітохімічних препаратів, де стадія екстракції є основною і визначальною.

Стану і шляхам поліпшення державного контролю якості лікарських засобів було присвячено доповідь начальника Державної інспекції по контролю за якістю лікарських засобів і виробів медичної техніки Міністерства охорони здоров'я СРСР Л. С. Гуськової. Це ж питання, але в межах відомчого контролю було висвітлено в повідомленні начальника Головної інспекції по якості Мінімединому СРСР Р. М. Кузнецової.

Про напрямки робіт по створенню об'єктивних методик контролю якості лікарських препаратів, що проводяться в ДНДІСКЛЗ, доповідь заступник директора по науковій роботі цього інституту канд. фармац. наук М. С. Євтушенко.

Головний учений секретар Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР канд. фармац. наук О. М. Обоймакова повідомила про підвищення вимог до методів контролю якості лікарських препаратів, підвищення строків придатності і роль фармакопейних статей у забезпеченні високої якості лікарських засобів. Вона відмітила, що фармакопейні статті, які містять підвищені вимоги, не тільки відбивають якість лікарських засобів, а й сприяють безперервному її підвищенню.

Про специфічність методів кількісного аналізу лікарських засобів і роль методів в оцінці якості лікарських препаратів було повідомлено в доповіді старшого наукового співробітника Всесоюзного науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (ВНДХФІ) канд. хім. наук М. С. Гойзмана. Автор відмітив, що під терміном «специфічність методу аналізу» слід розуміти міру незалежності правильності результатів аналізу, одержаних даним методом, від якісного і кількісного складу аналізованого зразка при заданому рівні відтворюваності.

Розглядаючи методи кількісного аналізу і класифікуючи їх за принадлежністю до елементарних, функціональних і фізико-хімічних, автор віддає перевагу останнім. Але і при застосуванні фізико-хімічних методів, беручи до уваги постійно зростаючі вимоги до якості лікарських засобів, слід використовувати для їх кількісного аналізу методи, специфічність яких піддано оцінці у процесі розробки. Якщо ж метод кількісного визначення є недостатньо специфіч-

ним, необхідна розробка додаткового незалежного методу кількісного визначення з наступною регламентацією величин припустимого розходження одержаних результатів кожним з методів при аналізі досліджуваного зразка лікарського засобу. Давні положення автора проілюстрували на конкретних прикладах контролю якості синтетичних лікарських препаратів та їх готових форм, а також йодвмісних рентгеноконтрастних засобів.

У доповіді старшого наукового співробітника ВНДІХТЛЗ, канд. хім. наук Ю. В. Шостенка з співавторами показано роль методів кількісного аналізу у встановленні норм витрат виробництва готових лікарських засобів. На прикладі виробництва фітохімічних препаратів авторами сформульовано основні положення, необхідні у встановленні норм витрат. Усі виробництва фітохімічних препаратів мають бути забезпечені специфічними і достатньо точними методами кількісного визначення головної діючої речовини (або суми таких речовин) у сировині і готовому продукті. **Методники** кількісного визначення для постадійного контролю повинні забезпечувати одержання рівноцінних результатів при аналізі сировини, всіх напівпродуктів і мати вказівки про кількість паралельних визначень, які забезпечують закладену в ці методики точність одержаних результатів.

Сучасні вимоги, які передбачають проекти загальних фармакопейних статей для Державної фармакопеї СРСР XI видання і ряду зарубіжних фармакопей, розглянуто й узагальнено в доповіді завідуючого відділом вивчення якості лікарських засобів ВНДІХТЛЗ проф. В. П. Георгієвського. Доповідач проаналізував загальні для всіх форм показники, додержання яких необхідне для виконання основного завдання, що ставиться до кожного готового лікарського засобу, — лікувального ефекту дії: стабільноти, біологічної доступності, повноти дозування, стерильності, апіrogенності, мікробного обсмінення.

Доцентом Запорізького медичного інституту В. В. Петренком від імені ряду авторів було представлено доповідь «Застосування електронної спектроскопії і кольорорентгена для розробки уніфікованих методів контролю якості лікарських засобів, що містять похідні фурану, оксазолу, пірону, аміноксилот, аміноспиртів». Авторами запропоновано реактиви біндон, динітробіндон, алоксаннатрієва сіль 2-карбетокайн-дандіону-1,3 для визначення речовин у 100 лікарських формах заводського й екстемплярного виробництва.

Оцінці якості серцевих глікозидів, вивченню стабільності їх в ін'єкційних лікарських формах з використанням комплексу фізико-хімічних методів (спектрофотометрії, полянографії, хроматографії в тонких шарах сорбенту), а також методу «прискореного старіння» присвячено стендове повідомлення старшого наукового співробітника В. Е. Воробйова, зроблене від імені ряду авторів — співробітників лабораторії аналітичної хі-

мії, фармакології та ін'єкційних лікарських засобів ВНДІХТЛЗ.

Успіх наукових розробок є підставою для постійного перегляду вимог, що ставляться до якості антибіотиків. Тому, як відзначено в доповіді доктора мед. наук В. М. Григор'євої з співавторами (ДНДІСКЛЗ), для визначення рівня якості препарату слід ширше застосовувати так звані «випереджаючі методи» контролю. Це методи, коли досліджуваний показник визначається у більш жорстких, ніж передбачено в НТД, умовах.

Ряд авторів присвятів своїй повідомлення застосуванню спектрофотометричних, хроматографічних та інших методів в аналізі лікарських засобів (А. І. Гризодуб, Н. П. Хованська, М. О. Казарінов і Л. Н. Бобкова — ВНДІХТЛЗ, М. С. Євтушенко — ДНДІСКЛЗ та ін.).

Питання правового захисту кількісного та якісного аналізу готових лікарських засобів висвітлено у повідомленні Е. В. Нешатаєвої і А. Ф. Травушкіні (ЛХФІ).

У стендовій доповіді «Якість лікарської рослинної сировини та методи її оцінки» заступника директора по науковій роботі Всесоюзного інституту лікарських рослин (ВІЛР) канд. фармац. наук А. Н. Щавлинського, поданої у співавторстві з доктором хім. наук М. Е. Перельсоном, підкреслено необхідність розробки методики кількісного визначення діючих речовин для 94 видів рослин з 230 дозволених до медичної застосування у нас в країні. На прикладі робіт співробітників ВІЛРу показано перспективність включення у НТД хімічних та фізико-хімічних методів аналізу.

Заслухані на конференції доповіді свідчать про широкі і всебічні дослідження, спрямовані на поліпшення якості лікарських засобів, що провадяться науково-дослідними й учбовими інститутами разом з підприємствами Міністерства медичної промисловості.

Поряд з досягнутими в цьому напрямку успіхами в рішенні конференції відмічено недоліки, основними з яких є: повільна реконструкція й оснащення заводів новим технологічним обладнанням; низька якість склодроту й ампул; затримка створення обладнання для об'єктивного контролю розчинів в ампулах на вміст механічних включень; недостатня номенклатура допоміжних речовин для створення раціональних форм готових лікарських засобів; недостатній обсяг науково-дослідних робіт з фармакокінетики і фармакодинаміки біологічно активних речовин у вигляді лікарських форм тощо.

Конференція накреслила ряд конкретних заходів по усуненню наявних недоліків з метою дальнішого поліпшення якості лікарських засобів.

Проф. В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ,  
Т. К. ШУРАЄВА,  
Всесоюз. НДІ хімії і технології лік. засобів,  
ред. «Фармац. журн.»

Надійшла в редакцію 10.11.83.

УДК 614.27

Чирков А. И. Организация и механизация работ в аптеках лечебно-профилактических учреждений.—М.: Медицина, 1981.—320 с.

У 1981 р. вийшла у світ монографія О. І. Чиркова «Організація і механизация робот в аптеках лічебно-профілактических учреждень». Це друге перероблене і доповнене видання. Воно може стати цінним посібником в умовах роботи аптек, які забезпечують лікувально-профілактичні заклади лікарськими засобами.

Монографія включає сім глав, в яких викладено основні розділи роботи аптек цього профілю: організаційні, господарсько-фінансові, виробничі та ін.

У першій главі «Організація роботи в аптеках лічебно-профілактических учреждень» автор характеризує систему і перспективу організації забезпечення лікувально-профілактических закладів медикаментами та іншими лікарськими засобами. У цьому плані розкриваються завдання і функціональні обов'язки аптек по обслуговуванню лікувально-профілактических закладів. Виходячи із специфіки роботи аптек відповідно до характеру лікувальних закладів, які вони забезпечують лікарськими засобами, та системи підпорядкування, автор наводить їх класифікацію з поділом на категорії залежно від обсягу роботи.

У цій главі також наведено перелік посадових одиниць залежно від кількості лікарняних ліжок, обслуговуваних аптекою. Значну увагу приділено викладкам про обов'язки посадових осіб адміністративного, виробничого, допоміжного персоналу.

Оскільки у процесі виробничої діяльності аптеки здійснюється одержання лікарських засобів з аптечної бази та інших джерел, їх використання на виготовлення ліків за вимогами відділень лікувально-профілактических закладів та відпуск їм лікарських засобів промислового виробництва, виникає необхідність встановлення матеріальної відповідальності за окремими посадовими особами. Матеріальна відповідальність вимагає при звільненні матеріально-відповідальних осіб з роботи та призначенні на їх місце нових працівників провадити переоблік усіх цінностей та їх передачу новопризначеним матеріально-відповідальним особам з оформленням відповідного акта. Цим розділом автор і закінчує першу главу.

Зміст першої глави являє інтерес з точки зору вирішення організаційних питань у процесі відкриття нової аптеки при лікувально-профілактическому закладі або при призначенні на адміністративну посаду в уже діючу аптеку молодого спеціаліста-провізоріза.

Проте в цій главі автор не уникнув деяких неточностей та помилкових тверджень. Так, відсутнє чітке розмежування аптек лікувально-профілактических закладів (бюджетних) та госпрозрахункових міжлікарняних, які знаходяться в підпоряд-

куванні аптечоуправлінь. Разом з тим, це має неабияке значення, бо від цього залежить підхід до визначення груп аптек, штатної чисельності, площи, створення запасів лікарських засобів та ін.

На с. 8 автор зазначає, що в кожній лікарні організовується аптека, хоч це і не відповідає дійсності. Згідно з існуючим положенням аптека в лікарні може бути організована, якщо в ній налічується не менше 100 ліжок. У посібнику немає чіткого розмежування понять «завдання» і «функція» аптек (с. 8, 11). На с. 11 наводиться застарілий принцип поділу аптек за категоріями.

На с. 12—25 автор, посилаючись на власний досвід, подає довільний перелік посадових осіб лікарняних аптек: «проводор-клініцтв», «завідуючий кінсевою станцією», «інженер-технік», «експедитор», «фармацевтичний інспектор аптеки», «завідуючий газобалонним господарством». Наведені штатні посади є лише рекомендаціями автора. Для лікарняних аптек системи Міністерства охорони здоров'я штатними нормативами таких посад не передбачено.

Друга глава «Организационно-хозяйственная и производственная деятельность аптек лечебно-профилактических учреждений» включає 14 розділів. У ній подаються поради щодо розміщення та оснащення виробничих, службових і допоміжних приміщень аптеки. Розкрита суть функціональних призначень кожного з приміщень. Відповідно до цього наводиться основний перелік їх оснащення, даються норми освітлення робочих місць, таблиці температурного режиму, вентиляції та зневаражування приміщень аптеки.

Особливий інтерес у цій частині монографії являють розділи з питань організації забезпечення лікарняних аптек та лікарень лікарськими засобами. Заслуговують на увагу поради автора щодо визначення та використання при розрахунках потреби в лікарських засобах коефіцієнтів зміни обсягу роботи по забезпеченням ліками відділень та інших служб лікувально-профілактических закладів на планований період. Це дає можливість математично обґрунтувати прогноз потреби, виходячи з конкретних показників фактичної витрати лікарських засобів за попередні роки та динаміки ліжкового фонду: відношення плану лікарняних ліжок до фактичної їх наявності. Значна увага приділяється питанням документального оформлення у процесі одержання лікарських засобів, їх зберігання та проведення інвентаризації товарно-матеріальних цінностей; роботі інвентаризаційних комісій. Добре викладено розділ про одержання відділеннями лікарень лікарських засобів та організацію їх зберігання. Автор наводить конкретні приклади визначення потреби в ліках з урахуванням наявних хворих, схеми призначення та строків зберігання їх у відділенні. Цікаві поради щодо оформлення вимог на одержання ліків в аптеках відповідно до їх властивостей.

У другій главі розкриваються й інші функціональні обов'язки аптеки: організація виготовлення та контроль за якістю ліків, забезпечення фармацевтичного порядку та санітарного режиму, проведен-

пія інформаційної, санітарно-освітньої роботи та ін. Висвітлено і таке важливe питання, як роль соціалістичного змагання та конкурсів «Кращий за професією» у справі поліпшення організації забезпечення лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами. У цій главі привертають увагу розділи прикладного характеру: одержання лікарських засобів аптекою, організація їх зберігання, виготовлення та контроль за якістю ліків, організація їх доставки у відділення. Цікавими є дані про розподiл робочого часу працівників залежно від обсягу роботи аптеки (табл. 9, с. 94). Наведені узагальнені показники дають можливість критично оцінити стан організації виробничих процесів і є вихідними для пошуку резервів удосконалення розподiлу робочого часу. Проте, на нашу думку, не варто було в цій главі видiляти в окремий пiдроздiл матерiали про управлiння аптекою (с. 46—48). Їх доцiльно було скомпонувати з матерiалами, що ввiйшли до глави 1 в роздiлi про права i обов'язки посадових осiб, i бiльш детально розкрити функцiональнi обов'язки завiдувчого аптекою з питань управлiння.

Не можна погодитися з автором монографiї, що одним з джерел економiї в аптеках є зниження норм витрати медикаментiв, якi використовуються при виготовленнi ліків (с. 77). Правильно було б ставити питання про посилення контролю за зберiганням лікарських засобiв, насамперед ліків з обмеженими строками придатностi, i максимального виключення невиробничих втрат через недбалу органiзацiю виробничого процесу (бiй, розливання тощо).

Неправильне твердження автора стосовно вимог до оформлення замовлень вiддiленнями на сильнодiючi лікарськi засобi (с. 85). У посiбнику вони прирiвнюються до отруйних та наркотичних, що суперечить вказiвкам наказу Мiнiстерства охорони здоров'я СРСР № 411 вiд 1976 року.

Надто узагальненiм є заголовок останнього роздiлу цiєї глави—«Об органiзацiї роботи бiльничих аптек в других странах». Оскiльки їх роботу iлюстровано лише на прикладi аптеки НДР, досить було вказати на краiну, про аптеку мережу якої йдеться в посiбнику.

Глави 3, 4 та 5 присвяченi обладнанню виробничих примiщенi лiкарнiй аптек. Це найбiльш вдала частина монографiї. При розмiщеннi матерiалу використано принцип функцiональної потреби в обладнаннi: виготовлення порошкiв, рiдин, м'яких лiкарських форм, стерильних лiків, засобi транспортування в умовах аптеки, одержання дистильованої води, холодильнi установки та iн. В кожному з роздiлiв подано детальну характеристику засобiв, що можуть полiпшити органiзацiю виробничих процесiв, цолегшити працю аптечних працiвникiв, забезпечити її високу якiсть.

Автор находить технiчну характеристику апаратури та засобiв механiзацiї, iх виробничi потужностi, правила користування ними та вимоги, що забезпечують технiку безнекi. У бiльшостi випадкiв зазначається, при якому обсязi роботи доцiльне використання того або iншого

приладу, чи випускається вiн медичною промисловiстю, перспективи його випуску у найближчий час. Поряд з цим наведено пристрi та механiзми, запропонованi аптечними працiвниками, їх схеми та рисунки з дetaльним описом (пристрi для зняття ковпачкiв з флаконiв для пенiцилiну (с. 239), для розливання рiдин (с. 251) та iн.), що дає можливiсть виготовляти цi пристрi на мiсцях до впровадження їх в серiйне виробництво промисловiстю. Наведено також перелiк засобiв, якi використовують у сферi управлiння, а також засобi зв'язку в аптеках.

Цi глави добре iллюстрованi фотографiями наведено обладнання i механiзми, що дає можливiсть ознайомитися з ними вiзуально i попередньо оцiнити розмiщення в конкретних умовах певної аптеки.

Автор монографiї провiв значну роботу по узагальненнi розрiзненого матерiалу про оснащення аптек необхiдним обладнанням та засобами механiзацiї трудомiстких процесiв. Форма подачi матерiалу свiдчить про глибоке знання автором вимог до органiзацiї в аптеках виготовлення лiків, забезпечення ними лiкувальних закладiв та досконалу обiзнаностi з технiчними засобами для аптек.

Проте є деякi зауваження. На с. 145 подано роздiл про преси для виготовлення таблеток, хоч з урахуванням сучасних вимог фармаокiнетики i бiофармацiї виготовлення таблетованих лiків в умовах аптеки неможливе.

В роздiлi «Средства механизации для изготовления мягких лекарственных форм» (с. 157—162) не видiлено у пiдроздiли описи окремих приладiв, якi при цьому застосовуються. На с. 256 не видiлено пiдроздiл «Сигнальнi пристрi», якi використовуються для реєстрацiї закiнчення технологiчних процесiв, якi це зроблено в iнших роздiлах монографiї, що утруднює знаходження їх описiв. Автор невiправдано iменує апарати для одержання дистильованої води аквидистилляторами. При цьому на с. 169 вiдносно ДО-1,5 i ДО-7 використовуються рiзнi термiни. На с. 228 дистильована вода названа дистилляторною водою. На с. 265—269 недоцiльно було помiщати анонатацiї на кисень, закис азоту, циклопропан та вуглекислий газ. Це виходить за межi змiсту монографiї.

Шосту главу присвячено охоронi працi. В нiй детально розглядається порядок та послiдовнiсть iнструктажiв з питань забезпечення технiки безпеки при роботi в аптекi та їх документальнiе оформлення. В монографiї вмiщено рекомендацiї загальнiго плану по додержанню правил органiзацiї роботи з отруйними, наркотичними, горючими та iншими лiкарськими засобами, а також даються поради з протiпожежнiми заходами та роботи з електро-приладами, транспортним обладнанням i т. iн.

На нашу думку, не слiд було включати в цю главу роздiл про надання першої медичної допомоги (с. 293—295). В лiкарнiй аптекi населення з таким проханням не звертається, тим бiльше що цi аптеки здебiльшого розмiщенi на територiї лiкарнi, де є можливiсть одержати бiльш квалiфiковану допомогу.

Заключною в монографiї є сьома глава, в якiй розглядаються питання рацiоналi-

зациї, впровадження прогресивних методів праці та наукової організації праці в аптеках.

Автор монографії правильно націлює читача па впровадження прогресивних методів праці, на пошуки резервів, які сприяють підвищенню продуктивності, поліпшенню якості ліків, розширенню їх асортименту, забезпеченню найбільш сприятливих умов праці та збереженню здоров'я працюючих. Проте слід зауважити, що, формулюючи поняття про наукову організацію праці, автор висловлює його пізні власне визначення, не посилаючись на те, що це визначення було прийнято в 1967 р. на Всесоюзній конференції з НОП. В монографії не розкрито суті системного вирішення впровадження НОП.

У цій главі допущено невдалі за побудовою речения та редакційні помилки. На с. 297, замість того, щоб сказати, що раціоналізаторські пропозиції сприяють безпеці праці, сказано, що вони сприяють «техніці безпеки праці». На с. 298 порушене узгодження: комісія не воно, а вона. На с. 299 в розділі «Внедрение НОП» перші три речения не погоджені за змістом. На с. 301 автор використовує застарілі назви посад «керуючий» (замість «звадіуючий») аптекою, «хімік-аналітик» замість «провізор-аналітик».

На нашу думку, невдало викладений останній розділ цієї глави «Пути усовершенствования работы в аптеках лечебно-профилактических учреждений». Він посить форму пропозицій для аптечних інстанцій союзного та республіканського рівня.

Проте зазначені зауваження не зменшують значення монографії, яка є корисним посібником і у процесі навчання у вузах, і для аптечних працівників при розв'язанні питань організації роботи аптек на сучасному рівні. Автор доклав чимало зусиль, щоб друге видання монографії з питань організації праці в аптеках, які забезпечують лікарськими засобами лікувально-профілактичні заклади, могло сприяти поліпшенню організації виробничих процесів з використанням наявного обладнання та засобів механізації. Крім того, він переконливо довів про необхідність удосконалення наявних засобів праці в аптеках з метою поліпшення умов праці, підвищення її продуктивності та якості.

Доц. І. М. ГУБСЬКИЙ,

Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА,

Г. М. ЗАХАРЧЕНКО,

О. Г. ГРЯЗІНА,

Київ. держ. ін-т удоскон. лікарів

## РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 576.858+547.412.298.1

**Синтез и антивирусная активность некоторых 3-галоидпропиеводных адамантил-1-аминов.** Кожушко Г. И., Миждох О., Воляков В. И., Русаев В. А., Даниленко В. Ф., Степанова Г. Ю., Даниленко Г. И. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 37—40.—На укр. яз.

Синтезированы 3-хлор- и 3-бромпропиеводные адамантил-1-амины. Введение галоида, как и других заместителей, в положение 3 адамантана приводит к снижению антивирусной активности по сравнению с исходными соединениями.

Табл. 2. Библиогр. 7.

УДК 547.869.1

**Синтез и свойства роданинов, полученных на основании метионина.** Якубич В. И., Грициук Л. В. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 40—43.—На укр. яз.

При взаимодействии метионина ( $\alpha$ -амино- $\beta$ -метилмеркаптомасляная кислота) с сероуглеродом в присутствии едкогоカリи образуется дигидрокарбамінат, який при конденсації з монохлороуксусною кислотою превращається в 3- $\alpha$  карбокси  $\gamma$ -метилмеркаптопропильтоданин. Конденсація последнього з альдегідами приводить к єго 5-арилденипропиеводним.

Табл. 1. Библиогр. 4.

УДК 547.497.6

**Изучение нового противолейкозного средства «Оксимочевина» и продуктов ее превращения.** Владими尔斯кая Е. В., Соронович И. И., Рудый Р. В., Хве-

щук Л. Г. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 43—45.—На укр. яз.

Произведена конденсация оксимочевины с ацетоуксусным и малоновым эфирами. Установлено, что оксимочевина, 1-окси-6-метилуреид и 1-оксибарбитуровая кислота ведут себя, как гидроксамовые кислоты, и образуют с железом III-хлоридом интенсивное фиолетовое или, соответственно, темно-красное, а с меди сульфатом — зеленое окрашивание.

Табл. 2. Библиогр. 8.

УДК 615.21/26:547.52/59

**Реакция биндона с лекарственными препаратами, содержащими первичную ароматическую аминогруппу.** Петренко В. В., Клюев Н. А., Красовский А. Н. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 46—49.—На укр. яз.

Препаративным синтезом получены продукты взаимодействия биндона с анетезином, новокаином, стрептоцидом, которые охарактеризованы данными элементного анализа, уфспектроскопии, хроматографии в тонком слое. Методом молекулярной масс-спектрометрии доказано, что доминирующими соединениями являются монопропиеводные основания Шиффа в виде двух таутомерных форм — азометинов и аминопропиеводных биндона.

Табл. 1. Библиогр. 12.

УДК 615.281:074:535.651

**Реакции обнаружения изадрина и мезатона.** Кузьмицкая А. Е., Крамаренко В. Ф. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 50—52.—На укр. яз.

Для ідентифікації изадріна та мезатона можуть бути використані реакції з 4-аміноантіприном, діазотованою сульфаниловою кислотою. Изадрин можна також ідентифікувати.

применяя реакции с интратом натрия, хлор-цинк-йодом, раствором сульфата меди в аммиаке и пиридине.

Для отличия изадрина от мезатона можно применить реакции с хлор-цинк-йодом и раствором сульфата меди в аммиаке и пиридине, которые дает изадрин и не дает мезатон.

Библиогр. 9.

УДК 615.276:547.752.2]:615.453.014.6.64

**Оптимизация технологии изготовления таблеток.** Грошовский Т. А., Маркова Е. В. — Фармац. журн. 1984, № 1, с. 52—56.—На укр. яз.

Изучено влияние пяти качественных факторов на свойства таблеток бутадиона.

Показана схема применения частично ортогонального греко-латинского куба второго порядка для оценки качественных факторов при изготовлении таблеток.

Табл. 3. Библиогр. 3.

УДК 547.458:547.56.074:615.453.3

**Изучение влияния пектина на количественное определение фенилпропаноида апиола в модельных смесях и гранулах.** Иванисенко В. Г., Максютина Н. П. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 56—58.—На укр. яз.

Установлено непропорциональное влияние пектина на количественное денситометрическое определение фенилпропаноида апиола в модельных смесях и гранулах с соотношением апиол — пектин 1:1, 1:5, 1:10, 1:20, 1:50, 1:100, 1:300.

Максимальное влияние пектина определено при высоких концентрациях полимера (1:100, 1:300), причем в гранулах эта зависимость проявляется в большей степени.

Наименьшее влияние наблюдается в модельных смесях и гранулах при соотношении веществ 1:10 и 1:20.

Влияние полимера на высвобождение фенилпропаноида из образующегося комплекса зависит от температуры — нагревание в течение 10 мин ведет к полному освобождению апиола.

Табл. 1. Библиогр. 11.

УДК 615.373.3:616.972.078.73

**Изменение липидного состава ядер селезенки при иммунном ответе.** Краснопольский Ю. М., Гольбец И. И., Сениников Г. А., Швец В. И. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 58—60.—На укр. яз.

Проведено изучение фосфолипидного состава ядер селезенки и иммунных животных (мышей внутривенно единоразово иммунизировали бычьим сывороточным альбумином). Показано, что максимум содержания специфических иммуноглобулинов сопровождается увеличением содержания суммарных фосфолипидов ядер селезенки на 20—23% по сравнению с контрольными неиммунизированными животными. При идентификации фосфолипидов обнаружены фосфатидилхолин, кардиолипин, сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. Установлено, что доля сфингомиелина у иммунных животных увеличивается вдвое по сравнению с другими фосфолипидами.

Вероятно, увеличение концентрации фосфолипидов, в частности сфингомиелина, может способствовать дерепрессии хроматина, оказывая регуляторное действие на матричную активность хроматина.

Табл. 1. Библиогр. 12.

УДК 615.11+614.27

**Организация работы и структура лекарств экстремального изготовления в межбольничной аптеке.** Дыкун Д. В., Подоляк Г. Р. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 61—63.—На укр. яз.

Показано влияние механизации особо трудоемких процессов в межбольничной аптеке на повышение производительности труда при сокращенном штате производственного персонала. Приводятся результаты анализа потребности в стерильных растворах 14 отделений областной больницы.

Табл. 2. Библиогр. 7.

УДК 614.27

**Совершенствование оперативного планирования товарооборота областных аптечных управлений и центральных районных аптек.** Гурина Л. А., Борисенко Л. В. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 63—66.—На укр. яз.

Приводятся результаты исследований по совершенствованию планирования по кварталам общего, розничного и оптового товарооборота областных аптечных управлений и центральных районных аптек.

Разработанные предложения по более рациональному планированию квартального товарооборота могут быть использованы во всех союзных республиках страны.

Рис. 2. Библиогр. 3.

УДК 614.27:658.6.014.1

**Анализ рецептуры и арсенала лекарственных средств аптек, специализированных по обслуживанию больных дерматозами.** Знаевская А. В., Климишина С. А., Парновский Б. Л. — Фармац. журн., 1984, № 1, с. 66—68.—На укр. яз.

Для улучшения лекарственного обеспечения больных дерматозами проведен анализ рецептуры аптеки, обслуживающей кожно-венерологический диспансер, и установлен необходимый ассортимент лекарственных средств, применяемых врачами-дерматологами.

Изучено 6750 рецептов, из которых 3107 содержат прописи на готовые лекарственные формы, а 3643 — на экстремальные, составляющие 54% от изученной совокупности рецептов. Среди лекарственных форм экстремального изготовления наиболее часто встречаются мази (24,6%), растворы водные (15,2%) и спиртовые (4,2%), суспензии водные (5,4%) и масляные (5,2%), присыпки (1,9%) и др. Ассортимент лекарственных веществ, используемых в наружной терапии дерматозов, включает антисептические, кератолитические, противовоспалительные, вяжущие и другие средства.

Библиогр. 3.