

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

Двомісячний  
науково-практичний журнал  
Міністерства охорони здоров'я  
УРСР

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.  
ЛИПЕНЬ—СЕРПЕНЬ  
КИЇВ  
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»  
1987

## ПЕРЕМОЖЦІ СОЦІАЛІСТИЧНОГО ЗМАГАННЯ

*Пакриш Є. Ф.* Розвиток аптечної мережі Київської області за умов перебудови . . . . . 24

## З ДОСВІДУ РОБОТИ

*Кухаєв Є. В.* Про підвищення якості планування потреби в лікарських засобах . . . . . 27

## З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ

*Гнедков П. А.* Вибір оптимальної організаційної структури лабораторного заняття з аналітичної хімії для студентів фармацевтичних вузів та факультетів . . . . . 31

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

*Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Сичова З. Г., Грищенко Г. М., Сухомлинова І. О.* Акридин — основа для конструювання лікарських засобів . . . . . 34

*Дунавський Г. А., Карпенко П. А., Денисяко Є. І.* Цукрозамініни та дієтичні продукти для хворих цукровим діабетом . . . . . 38

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

*Черних В. П., Грищенко І. С., Ставничук С. В., Березнякова А. І., Попов С. Б.* Синтез та біологічна активність арилсульфогідразидів малеїнової і фумарової кислот та метилових ефірів арилсульфогідразидів фумарової кислоти . . . . . 42

*Калашиников В. П., Минка А. Ф.* Фотоелектроколориметричне визначення лікарських засобів, похідних ізонікотинової кислоти . . . . . 45

*Коритнюк Р. С., Борзунюк Є. Є., Ветюгинева Н. О., Митченко Ф. А., Торхова Т. В., Шафіф М. Г., Савченко Н. А.* Технологія і аналіз полііонних розчинів з глюкозою і натрію лактатом у великоємкісній упаковці . . . . . 49

*Грошовий Т. А., Мамотенко В. М., Беряк Р. О., Докторман Р. С., Курмаз Б. В., Герасимчук Т. В.* Оптимізація технології виробництва таблеток . . . . . 53

*Башура Г. С., Зайцева І. Г., Мнушко З. М., Клименко О. І., Башура О. Г.* Фармацевтичні аерозольні розчини і суспензії . . . . . 57

*Смирнова Л. П., Шураєва Т. К., Парновський Б. Л., Слабий М. В.* Наукометричний аналіз авторефератів дисертацій з організації та економіки фармації . . . . . 59

*Губський І. М., Загоровська Л. Т., Огороднік В. В., Пономаренко М. С.* Про необхідність аналітичного підходу при визначенні потреби в лікарських засобах в умовах аптек . . . . . 62

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

*Романенко М. І., Федулова І. В., Прийменко Б. О., Орестенко Л. П.* Синтез ізатининових похідних 3-метил-7-(3'-хлоробутен-2'-іл-1')-8-гідразиноксантину . . . . . 66

*Янчук В. Д., Передрій О. І., Петренко В. В.* Спектрофотометричне визначення сферофізину бензоату за реакцією з алоксантином . . . . . 67

*Свінчук В. С., Войтюк З. А., Рибич Л. П.* Визначення ізоніазиду та рифампіцину в супозиторіях . . . . . 68

*Ковальська Г. Н., Мурашів І. О., Кононіхіна Н. Ф., Стачинський А. Н.* Дослідження фотодесенсibilізуючих властивостей мазей з мікробіологічним каротином . . . . . 70

*Макаревич І. Ф., Черняєв Ю. А., Воробйов М. Є., Євсєєва Л. В., Алістренко А. І.* Про ферментативний гідроліз серцевих глікозидів у процесі екстракції їх з рослинної сировини спирто-водними розчинниками . . . . . 71

*Ткаченко Н. М., Каргмазова Л. С., Горбач Л. П., Волошина Л. М., Ковальов В. М., Сєдова А. Б.* Анатомо-морфологічні діагностичні особливості вегетативних органів квасолі золотистої . . . . . 72

*Брильова Н. І., Глоць З. І., Подколзіна Р. І.* Аналіз помилок, що зустрічаються при виписуванні рецептів . . . . . 74

## У НАУКОВОМУ ТОВАРИСТВІ ФАРМАЦЕВТІВ. З'ЇЗДИ. СИМПОЗІУМИ.

**КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ**

*Ходосевич Л. Г., Сайковська Ю. Р.* Конференція з нагоди 20-річчя заснування музею-аптеки м. Львова . . . . . 76

## КОНСУЛЬТАЦІЇ

*Баланда П. П.* Утруднені випадки приготування комбінованих мазей з рідкою фазою . . . . . 78

## СОДЕРЖАНИЕ

ВО ИСПОЛНЕНИЕ РЕШЕНИЙ XXVII СЪЕЗДА КПСС. НАВСТРЕЧУ 70-ЛЕТИЮ ВЕЛИКОГО ОКТЯБРЯ. *Волох Д. С.* Достоинство встретить 70-ю годовщину Великой Октябрьской социалистической революции. *3. Туркевич Н. М.* Перспективы развития фармацевтической химии. *8. Ковальчук Т. В., Каган Ф. Е.* Научную работу контрольно-аналитической лаборатории на уровень современных требований. **9. НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОГРЕСС В ФАРМАЦИИ. НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ.** *Апазов О. Д.* Внедрение достижений научно-технического прогресса — основное направление совершенствования определения потребности в медикаментах в СССР. *12. Алюшин М. Т., Кобзарь Л. В.* Научные исследования в области планирования потребности в лекарственных средствах. *16. Мартыненко В. П.* Использование вычислительной техники в текущем и перспективном планировании потребности в лекарственных средствах. *17. Горайнов А. К.* Текущее и перспективное планирование потребности в лекарственных средствах с применением вычислительной техники. *19. Прокопишин В. И., Рыбак И. С., Сафта В. Н., Вердский В. К., Лулу М. Н.* Организационные аспекты планирования потребности в медикаментах в Молдавской ССР. *22. Резолюция VII Совещания экспертов социалистических стран по аптечному делу «Научные подходы к преодолению потребности в лекарственных средствах».* **24. ПОБЕДИТЕЛИ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОГО СОРЕВНОВАНИЯ.** *Пакрыш Е. Ф.* Развитие аптечной сети Киевской области в условиях перестройки. *24. ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ.* *Кунах Е. В.* О повышении качества планирования потребности в лекарственных средствах. **27. ИЗ ОПЫТА ПРЕПОДАВАНИЯ.** *Гнедков П. А.* Выбор оптимальной организационной структуры лабораторного занятия по аналитической химии для студентов фармацевтических вузов и факультетов. **31. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ.** *Сухомлинов А. К., Дилип Кумар Шаха, Сычева З. Г., Грищенко Г. М., Сухомлинова И. А.* Акридин — основа для конструирования лекарственных средств. *34. Дунаевский Г. А., Карпенко П. А., Денисюк Е. И.* Сахарозаменители и диетические продукты для больных сахарным диабетом. **38. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** *Черных В. П., Грищенко И. С., Ставничук С. В., Березнякова А. И., Попов С. Б.* Синтез и биологическая активность арилсульфогидразидов маленовой и фумаровой кислот и метиловых эфиров арилсульфогидразидов фумаровой кислоты. *42. Калашников В. П., Мынка А. Ф.* Фотоэлектроколориметрическое определение лекарственных средств, производных изоникотиновой кислоты. *45. Корытнюк Р. С., Борзунов Е. Е., Ветютнева Н. А., Мытченко Ф. А., Торхова Т. В., Шафиф М. Г., Саяченко Н. А.* Технология и анализ полиионных растворов с глюкозой и натрия лактатом в крупноемкостной упаковке. *49. Грошовый Т. А., Мамотенко В. Н., Беряк Р. А., Докторман Р. С., Курмаз Б. В., Герасимчук Т. В.* Оптимизация технологии производства таблеток. *53. Башура Г. С., Зайцева И. Г., Мнушко З. Н., Клименко О. П., Башура А. Г.* Фармацевтические аэрозольные растворы и суспензии. *57. Смирнова Л. Ф., Шураева Т. К., Парновский Б. Л., Слабый М. В.* Наукометрический анализ авторефератов диссертаций по организации и экономике фармации. *59. Губский И. М., Загоровская Л. Т., Огородник В. В., Пономаренко Н. С.* О необходимости аналитического подхода при определении потребности в лекарственных средствах в условиях аптек. **62. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** *Романенко Н. И., Федулова И. В., Приймченко Б. А., Орестенко Л. П.* Синтез изатиновых производных 3-метил-7-(3'-хлорбутен-2'-ил-1'-)-8-гидразиноксантина. *66. Янчук В. Д., Передрий Е. И., Петренко В. В.* Спектрофотометрическое определение сферофизина бензоата по реакции с аллоксантином. *67. Свинчук В. С., Войтюк З. А., Рибич Л. П.* Определение изониазида и рифампицина в суппозиториях. *68. Ковальская Г. Н., Муравьев И. А., Кононихина Н. Ф., Стачинский А. Н.* Исследование фотодесенсибилизирующих свойств масел с микробиологическим каротином. *70. Макаревич И. Ф., Черняев Ю. А., Воробьев Н. Е., Евсеева Л. В., Алистренко А. И.* О ферментативном гидролизе сердечных гликозидов в процессе экстракции их из растительного сырья спирто-водными растворителями. *71. Ткаченко Н. М., Кармазова Л. С., Горбач Л. П., Волощина Л. Н., Ковалев В. Н., Седова А. Б.* Анатомо-морфологические диагностические особенности вегетативных органов фасоли золотистой. *72. Брылева Н. И., Глонь З. И., Подколзина Р. И.* Анализ ошибок, встречающихся при выписывании рецептов. **74. В НАУЧНОМ ОБЩЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТОВ. СЪЕЗДЫ. СИМПОЗИУМЫ. КОНФЕРЕНЦИИ. СЕМИНАРЫ.** *Ходосевич Л. Т., Сайковская Ю. Р.* Конференция по случаю 20-летия основания музея-аптеки г. Львова. **76. КОНСУЛЬТАЦИИ.** *Баланда П. П.* Затруднительные случаи приготовления комбинированных масел с жидкой фазой. **78.**

Адреса редакції: 252032 Київ 32, Комінтерну, 16. Тел. 225-42-80.

Редактор відділу Т. К. Семенов. Технічний редактор О. Я. Роздорожнюк

Коректор В. П. Чміль.

**Фармацевтический журнал, № 4, июль—август 1987.** Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР. Основан в 1928 г. (на украинском языке). Киев, Издательство «Здоровья». Адрес редакции: 252032 Киев 32, Коминтерна, 16. Редакция «Фармацевтического журнала». Журнальное производство РПО «Поліграфкінга». 252030 Киев 30, Леніна, 19.

Здано до набору 16.06.87. Підписано до друку 05.08.87. БФ 29173. Формат 70×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Вис. друк. Ум. друк. арк. 7. Ум. фарбо-відб. 7,35. Обл.-вид. арк. 9,65. Тираж 11687 пр. Зам. 0-90.

Журнальне виробництво РВО «Поліграфкінга», 252030 Київ 30, вул. Леніна, 19.

**Назустріч 70-річчю Великого Жовтня**

УДК 614.27

**ГІДНО ЗУСТРИТИ 70-у РІЧНИЦЮ  
ВЕЛИКОЇ ЖОВТНЕВОЇ СОЦІАЛІСТИЧНОЇ РЕВОЛЮЦІЇ**

*Д. С. ВОЛОХ*

*Начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР*

Наближається урочиста подія — сімдесятиріччя Великої Жовтневої соціалістичної революції. Цей ювілей, як було підкреслено на січневому (1987 р.) Пленумі ЦК КПРС, радянські люди зустрічають в умовах корінної перебудови й оновлення всіх сфер життя нашого суспільства. У трудових колективах іде напружена робота по виконанню рішень ХХVІІ з'їзду КПРС, широко розгорнулося соціалістичне змагання за дострокове виконання встановлених планів і завдань.

Завдяки глибоким соціально-економічним перетворенням, що відбулися за 70 років після Великого Жовтня, значних успіхів досягла народна охорона здоров'я, забезпечені умови для одержання трудящими безплатної і кваліфікованої медичної допомоги.

У результаті невтомного піклування партії та уряду про зміцнення здоров'я народу в історично короткий час створено соціалістичну систему охорони здоров'я, розвинуто медичну науку, досягнуто позитивну динаміку багатьох показників здоров'я населення.

Як важливіша складова частина охорони здоров'я належного розвитку дістала аптечна служба.

До 1917 року на Україні налічувалось трохи більше тисячі аптек, які переважно належали приватним власникам. Відсутність державних аптек визначала приватновласницьку суть дореволюційних аптек — одержання максимального прибутку від продажу ліків і перепродажу зарубіжних патентованих ефектно оформлених лікарських засобів. Аптеки відкривалися здебільшого в містах, в середньому одна аптека припадала на 25,5 тис. жителів України.

До революції спеціальних фармацевтичних учбових закладів на Україні не було. Фармацевтів готували з аптекарських учнів, які повинні були скласти екзамени за встановленими правилами. Вищу освіту здобувало небагато фармацевтів після тривалої роботи. У 1913 р. в аптеках України працювало 2009 фармацевтів, з них приблизно 25% мало вищу фармацевтичну освіту.

Як і в усій царській Росії, на Україні фактично не було промислового виробництва лікарських засобів, медикаменти переважно ввозилися з-за кордону. Лікарська допомога по-суті була недоступною для широких мас трудящих.

За минулі роки аптечна служба в республіці досягла значного розвитку, істотно змінився зміст роботи аптечної мережі. Нині лікарську допомогу населенню республіки подають 6360 аптек, 18220 аптечних пунктів, у тому числі 16824 аптечних пункти ІІ категорії, основна частина яких функціонує в сільській місцевості.

Слід відзначити, що аптечна мережа в республіці розвивається динамічно, в тісному взаємозв'язку з іншими службами охорони здоров'я. Рівень спеціалізації аптек перевищив 36%, ресурси лікарських засобів, які є в розпорядженні охорони здоров'я республіки, досягли майже 1 млрд. крб., у роботу аптечних установ впроваджуються прогресивні фармацевтичні технології.

На фармацевтичних фабриках аптечних управлінь щорічно виготовляється лікарських засобів на 26,5 млн. крб., заготовляється понад 1500 тонн дикорослої лікарської рослинної сировини.

Відбулися зміни в розумінні ролі і місця аптечної служби в системі охорони здоров'я, підвищився її вклад у рішення найважливіших медико-соціальних завдань, що стоять перед охороною здоров'я республіки.

Аптечні працівники беруть активну участь у проваджуваних органами охорони здоров'я профілактичних заходах і лікувальному процесі. У більшості аптечних колективів здійснюється пошук нових прогресивних форм організації лікарського забезпечення населення.

В останні роки значну увагу приділено інтеграції фармацевтичної науки і практики. Головним підсумком взаємодії фармацевтичних наукових підрозділів, вузів і аптечної мережі в єдиному організаційному комплексі є формування науково обґрунтованих напрямків у розвитку лікарської допомоги населенню республіки. Насамперед йдеться про підходи до створення і реалізації координаційної програми по визначенню потреби в ліках за участю науково-дослідних профільних та медичних інститутів, науково обґрунтовані рекомендації з організації лікарської допомоги матерям і дітям та ін.

Але будь-які, навіть найкращі, показники, не повинні закривати нерозв'язані проблеми, помилки і прорахунки в організації лікарського забезпечення населення. І серед них насамперед такі: не на всій території республіки забезпечено повсюдну доступність лікарської допомоги, збільшилися наднормативні запаси медичних товарів, зростає кількість листів і заяв з питань забезпечення ліками, у багатьох аптеках не додержуються принципів гарантованого лікарського забезпечення, допускаються факти порушення професійного обов'язку, трапляються випадки формального і не уважного ставлення до хворих з боку окремих аптечних працівників, у ряді аптек не забезпечено умови для належного збереження товарно-матеріальних цінностей.

Через призму цих та інших важливих проблем слід розглядати завдання апарату управління й аптечних колективів. Необхідно підвищити вклад кожного керівника і рядових працівників у розв'язання цих завдань і безпосередньою конкретною роботою сприяти усуненню наявних недоліків.

Системою організаційних і практичних заходів ми повинні добитися на всіх рівнях організації лікарської допомоги якісних змін, ефективності роботи аптечної мережі, дійової взаємодії з органами і закладами охорони здоров'я у питаннях зміцнення здоров'я населення, що зрештою і стане для фармацевтичних працівників змістом перебудови.

Є всі підстави для того, щоб розпочатий процес перетворень в управлінні лікарським забезпеченням на основі інтеграції фармацевтичної науки і практики, використання прогресивних фармацевтичних технологій був поглиблений і продовжений з тим, щоб забезпечити значне поліпшення лікарської допомоги населенню республіки. Це науковий і високий професійний кадровий потенціал, що склався в республіці, динамізм взаємодії учених і практичних працівників, щорічно зростаючі ресурси лікарських засобів, значні основні фонди, широко розвинута аптечна мережа.

Але було б помилковим вважати, що ці можливості діятимуть автоматично. Перебудова — це творчий процес, вона передбачає більш ефективне використання нагромадженого досвіду, наукового і кадрового потенціалу, основних фондів і ресурсів лікарських засобів, відмову від застарілих форм управління та організації роботи в аптечних установах, які не забезпечують належної якості і позитивних кінцевих результатів.

Перебудова і зміни мають відбутися у формах та методах роботи апарату Головного аптечного управління, аптечних управлінь на місцях і безпосередньо в кожній аптечній установі.

Нині відмінено регулярну інформацію із затвердженою статистичною звітністю, яку раніше подавали аптечні управління, що вивільнило час працівників управлінь обласного і районного рівнів.

Для підвищення оперативного керівництва й обґрунтованості рішень, що приймаються, ряд управлінських функцій в апараті Головного аптечного управління вже у поточному році виконуватимуться за допомогою персональних ЕОМ. Будуть створені автоматизовані робочі місця організаторів медикаментозного постачання, бухгалтерського обліку та ін. Продовжується робота по створенню автоматизованої системи контролю за наявністю і розподілом лікарських засобів в аптечних установах та лікувально-профілактичних закладах.

Контрольні функції апарату управління повинні видозмінитися з тим, щоб не стільки фіксувати недоліки, скільки виявляти справжню їх причину і надавати практичну допомогу в їх усуненні і попередженні. Йдеться про ділове партнерство аптекоуправлінь та аптечних установ, їх спільну зацікавленість і роботу з організації лікарської допомоги населенню. Працівники апарату управління повинні відповідати за рішення питань в аптечній мережі по своєму розділу роботи, за стан і рівень організації лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів.

Переведення аптечної мережі на нові форми господарювання є прерогативою союзних органів, дане питання знаходиться у стадії розв'язання. Однак вже сьогодні аптечним управлінням, економічній службі необхідно забезпечити підготовку до переведення аптечних установ на роботу в нових умовах з тим, щоб знизити непродуктивні витрати, зменшити кількість збиткових аптек, забезпечити рентабельну роботу аптек.

Перебудова вимагає від усіх і кожного все більшої відповідальності та діловитості, ініціативи і творчості, підвищення професійної майстерності, непримиренності до недоліків, бажання працювати краще. Перебудова повинна торкнутися всіх ланок системи, безпосередньо кожного спеціаліста і кожного аптечного колективу, де формуються наші успіхи і невдачі. Безперечно, в центрі уваги повинні бути питання удосконалення лікарського забезпечення населення та лікувальних-профілактичних закладів.

Зміна стилю роботи, нове мислення, зв'язані з глибоким усвідомленням працювати краще, у багатьох працівників виробляються дуже повільно. Підтвердженням цього є надходження у вищестоящі органи листів та заяв з питань забезпечення ліками з Вінницької, Кримської, Житомирської, Запорізької, Кіровоградської, Полтавської, Херсонської, Черкаської областей та міста Києва. Характерно, що аптечна мережа ряду районів республіки протягом тривалого періоду формує цей незадовільний показник, що негативно характеризує діяльність усієї аптечної служби, однак істотних заходів до зміни на краще не вживається. При цьому з багатьох районів республіки, де в аптечних колективах належним чином налагоджено роботу, листи і заяви про забезпечення ліками не надходять. Наприклад, з Зеньківського, Карлівського, Лохвицького, Гребінківського, Машівського і 13 інших районів Полтавської області у першому кварталі 1987 р. листи і заяви хворих не надходили, у той час як з Новосанжарського, Диканського, Чутівського районів цієї ж області рівень їх надходження вдвоє перевищив середньообласний показник. Аналогічне становище і в інших областях республіки. Отже, постає цілком закономірне питання: хіба не в усіх колективах має бути однаковим ставлення до виконання службових і професійних обов'язків? Необхідно насамперед створити атмосферу нетерпимості до такого положення, здійснити конкретні заходи щодо поліпшення медикаментозного постачання, організації роботи аптечного складу, аптек, забезпечити дієвість роботи служби фармацевтичної інформації.

У кожному конкретному випадку слід створити реальні можливості для виписування рецептів лікарями й одержання хворими препаратів,

що надходять в обмежених кількостях; у кожному аптечному колективі необхідно організувати безумовне виконання вимог гарантованого забезпечення хворих, що звернулися по допомогу, не формально, а по діловому; проводити звіти керівників аптек перед населенням з метою його інформованості, виявляти найвні недоліки, підвищити авторитет аптеки.

У цьому зв'язку слід підкреслити необхідність підвищення вимогливості до кожного спеціаліста, виховання високого почуття відповідальності за доручену справу. Зростає роль керівника. І якщо практичні результати показують, що керівник не йде в ногу з часом, у нього відсутні ініціатива, діловитість та інтерес до нових підходів у роботі з колективом, то від такого керівника слід позбавлятися.

Одне з найважливіших завдань нашої професійної діяльності — суворе додержання умов зберігання та відпуску сильнодіючих та інших лікарських засобів, здатних викликати хворобливу пристрасть. У цьому розділі роботи не все гаразд і не забезпечено належне збереження цих засобів, з боку окремих аптечних працівників порушуються правила відпуску ліків. Поряд з посиленням контролем необхідно поліпшити правовиховну роботу в аптечних колективах. Слід добитися розуміння у спеціалістів соціальної значущості цих питань, чіткого уявлення міри відповідальності за порушення виконання норм професійної діяльності.

Наявність в аптечній мережі наднормативних запасів медичних товарів; дефектура лікарських засобів, що виділяються повністю по заявках, відсутність в аптеках і аптечних пунктах необхідних медикаментів та виробів медичного призначення вимагають постійного аналізу та оперативного впливу на стан справ, удосконалення всієї системи медикаментозного постачання та організації лікарського забезпечення населення. Одним з першорядних завдань у цьому розділі роботи є реалізація республіканської координаційної програми по визначенню і плануванню потреби в медикаментах, забезпечення тісної взаємодії в роботі з головними спеціалістами обласних відділів охорони здоров'я, реальна віддача від використання електронно-обчислювальної техніки при вивченні руху і кон'юнктури споживання лікарських засобів. Без використання результатів наукових досліджень не можна добитись істотних зрушень у цій роботі.

Необхідно вжити термінових заходів щодо перерозподілу наявних ресурсів лікарських засобів. Постійну увагу аптечних управлінь слід приділяти ритмічній роботі аптечних складів по доставці медикаментів в аптечну мережу, забезпеченню постійної наявності в аптеках і аптечних пунктах необхідного асортименту лікарських засобів.

У зв'язку з встановленим жорстким порядком відпуску спиртових розчинів, зменшенням їх втрати і потреби в ряді фармацевтичних фабрик аптечних управлінь має місце недовантаження виробничих потужностей обладнання. Між тим, аптечна мережа перевантажена роботою по розфасуванню лікарських рослин, вати, різних лікарських засобів. Аптечним управлінням слід провести роботу по вивченню аптечної фасовки з тим, щоб передати її на фабрики, максимально вивільнити аптечну мережу від цих функцій.

Дальшого удосконалення вимагає організація роботи створених оптово-виробничих об'єднань. Досвід їх роботи свідчить про економічну ефективність і можливість прискорити доведення лікарських засобів до населення.

З нових позицій необхідно розглядати роботу служби фармацевтичної інформації. Ми уперто йдемо шляхом розвитку звичних форм: організації кабінетів, створення автоматизованих довідкових бюро. Однак ефективність роботи не підвищується, якісні зміни не відбуваються. Потрібні пошуки нових організаційних форм, наукові рекомендації щодо удосконалення структури служби фармацевтичної інформації, які дали можливість добитись істотних змін стану справ і насамперед у використанні в лікувальному процесі всього наявного асортименту ліків. Будь-які прогресивні форми знайдуть підтримку і

заохочуватимуться. Отже, все повинно бути спрямовано на те, щоб хворі своєчасно одержували призначені лікарські засоби.

У республіці досягнуто високого рівня розвитку аптечної мережі, цілеспрямовано здійснюється робота по зміцненню матеріально-технічної бази функціонуючих аптечних установ. Щорічно відкривається і переводиться в нові приміщення близько 200 аптек, а в більш як 300 аптеках провадяться капітальні ремонти. Зусилля аптечних працівників у цьому розділі роботи повинні бути зосереджені на забезпеченні повсюдно нормативної доступності лікарської допомоги в містах і сільських населених пунктах.

У 1985—1986 рр. аптечними управліннями Вінницького, Дніпропетровського, Житомирського, Івано-Франківського, Миколаївського, Полтавського облвиконкомів проведено велику роботу з організації аптек у сільській місцевості. Однак в ряді областей відкриття аптек відстає від розвитку лікарських амбулаторій, а допускати цього не слід. В усіх сільських населених пунктах, де функціонують лікарські амбулаторії, повинна бути створена ланка з організації кваліфікованої медикаментозної допомоги населенню.

Колективам аптечних управлінь Донецького, Запорізького, Закарпатського, Одеського аптекоуправлінь треба поліпшити роботу щодо зміцнення матеріально-технічної бази, бо значна частина аптек розміщена на площах, які за обсягом роботи не відповідають встановленим нормативам.

Розвиваючи і зміцнюючи матеріально-технічну базу, необхідно виявляти максимальне піклування про створення сприятливих і безпечних умов праці аптечних працівників, оснащення робочих місць сучасним технологічним обладнанням і засобами малої механізації.

У 1987 році потрібно забезпечити повне освоєння державних капіталовкладень, виділених на будівництво аптечних складів в містах Дніпропетровську, Ровно, Харкові, Севастополі, Дрогобичі і сел. Вишневному Київської області.

В усій багатогранній діяльності особливе місце має бути відведено удосконаленню організації лікарської допомоги дітям і матерям. В основу організації цієї роботи слід покласти рекомендації, розроблені вченими Харківського фармацевтичного інституту і працівниками аптечного управління Харківського облвиконкому, надіслані всім аптечним управлінням республіки. У найкоротший час усі дитячі аптеки потрібно реорганізувати в аптеки матері і дитини, забезпечити їх необхідним асортиментом ліків і предметів медичного призначення. Робота цих аптек повинна тісно ув'язуватися з відповідними дитячими лікувально-профілактичними закладами.

Йдучи назустріч 70-річчю Великого Жовтня, ми знов і знов, як закликає нас партія, керуємося вказівками В. І. Леніна про те, що кращий спосіб відзначити революційне свято — зосередити зусилля на нерозв'язаних проблемах. Важливо, щоб організаторська діяльність аптечних управлінь підкріплювалась практичними ділами, якісними змінами на всіх ділянках роботи. Слід приділяти постійну увагу питанням організації соціалістичного змагання. В кожному аптечному колективі необхідно обговорити хід виконання взятих соціалістичних зобов'язань на честь ювілею, визначити додаткові заходи щодо посилення ролі трудового суперництва у боротьбі за прискорення науково-технічного прогресу і підвищення якості та культури лікарської допомоги населенню республіки.

Аптечна система має всі можливості для того, щоб гідно зустріти славний ювілей, успішно виконати встановлені плани і завдання поточного року.

Надійшла в редакцію 01.06.87.

М. М. ТУРКЕВИЧ

Львівський державний медичний інститут

Виконання історичних рішень XXVII з'їзду КПРС має важливе значення для дальшого соціально-економічного розвитку нашої країни: для всіх ділянок соціалістичного господарства, промисловості, науки тощо. Нова редакція Програми Комуністичної партії Радянського Союзу націлює на якісне перетворення всіх галузей життя радянського суспільства, на корінне оновлення його матеріально-технічної бази на основі досягнень науково-технічного прогресу.

В умовах кардинального прискорення науково-технічного прогресу виникла необхідність корінної перебудови всіх фармацевтичних наук і насамперед фармацевтичної хімії, яка належить до найважливіших профільних дисциплін у фармацевтичних інститутах та на фармацевтичних факультетах медичних вузів. Фармхіміки відповідальні за дві важливі ділянки фармації — за розробку методів дослідження доброякісності лікарських препаратів (аналіз) та за створення нових сучасних лікарських засобів (синтез).

Фармацевтичний аналіз поставлений завдяки працям вчених П'ятигорського (проф. В. Г. Беліков), Пермського (проф. Г. І. Кудимов), Харківського (проф. О. М. Гайдукевич) фармацевтичних інститутів, Московського (проф. О. П. Арзамасцев), Запорізького (доктор фарм. наук В. В. Петренко), Курського (проф. В. І. Лобанов, доктор фарм. наук О. С. Квац) та Львівського (проф. В. П. Крамаренко, проф. А. Ф. Минка) медичних інститутів на високому науковому рівні. Цими вченими запропоновано ряд нових реагентів, розроблено нові методи аналізу на основі УФ- та ІЧ-спектрофотометрії тощо. Особливо тут слід згадати про досягнення школи, створеної В. Г. Беліковим, яка розробила цікаві методи аналізу на основі другої похідної максимуму вбирання в УФ-області світла.

Проте, виходячи з прискорення науково-технічного прогресу, чимало вимог, що ставляться ДФ Х або різними ТФС, на сьогодні є надто заниженими і потребують перегляду й уточнення. Так, до вимоги щодо вмісту в препараті не менше 98 або 99% діючої речовини має бути примітка, яка пояснює, що являють собою ці недостаючі 1 або 2%. У той час коли наша країна перша в світі добилася видатних досягнень у галузі пізнання космосу, коли в машинобудуванні різні частини апаратури робляться з точністю діаметра до мікрона, нам лишається дивуватися вимогам до лікарських засобів, які зберігають наше здоров'я. Наприклад, за вимогами ДФ Х гексобарбітал може мати 98,5 або 101,0% діючої речовини, фуразолідон і фурадонін — 98,0 або 102,0%, келін — навіть 97,0% і т. д. Приблизні аналізи з помилкою  $\pm 5\%$ , одержані з допомогою фотоелектроколориметрів або іншої апаратури, нас тепер не можуть задовольнити.

Отже, радянська система контролю доброякісності лікарських засобів в рамках науково-технічного прогресу вже вимагає

нових, швидкісних і об'єктивних методів аналізу, які слід розробити до 1990 року. Для цього насамперед слід забезпечити кафедри фармацевтичної хімії, а потім і контрольно-аналітичні лабораторії автоматизованою апаратурою, що не тільки забезпечує точні наважки речовин, але і подає результати аналізу на основі мікротитрування, колориметрування, новітніх спектрометричних методів тощо, які не залежать від справності ока або чистоти рук аналітика, а є об'єктивними. Здійснити все це під силу радянським вченим.

Без створення сучасних лікарських засобів неможливо успішно задовольнити великі вимоги, які ставляться до радянської охорони здоров'я. А створення нових лікарських засобів — це одне з найважливіших завдань фармацевтичної хімії. Нас не можуть задовольняти на сьогоднішній день невинуватим повільний стиль роботи Фармакологічного комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР, відсутність баз для доклінічного дослідження нових фізіологічно активних речовин, закупівля різних імпортованих препаратів з рядом шкідливих побічних дій тощо.

Синтез нових лікарських речовин успішно провадиться в Харківському фармацевтичному інституті (професори В. П. Черних, П. О. Безуглий, І. Т. Дешенко та ін.), Запорізькому (проф. І. А. Мазур), Львівському (професори О. В. Владзімірська, Б. С. Зіменківський, М. М. Туркевич), Рязанському (проф. О. О. Цуркан), Қаунаському (доц. Е. Л. Тарасявічюс) і Ризькому (доц. Ю. Т. Ротберг) медичних інститутах. Школа синтетиків, створена В. П. Черних, наприклад, запропонувала нові цікаві протизапальні та гіпоглікемічні засоби, що проходять клінічні дослідження. Львівськими ж ученими вже впроваджено в клінічну практику протисифілітичний засіб «пентабісмол», протизапальний і антимікробний засіб «димексид», виробництво якого в 1987 р. значно збільшилося, вітчизняний трихлоретилен для наркозу, тромболітичний засіб «діаміфен». Останнім часом з'явилися дані про нові аспекти застосування димексиду.

Для успішного виконання завдань XXVII з'їзду КПРС щодо забезпечення населення високоєфективними вітчизняними лікарськими засобами необхідний тісний контакт між фармхіміками і фармакологами. Вони разом повинні розробити програму, яка включала б всі етапи створення препарату — від синтезу фізіологічно активної речовини до промислового випуску лікарського засобу. Така програма входила б в рамки державних програм по виконанню рішень XXVII з'їзду КПРС.

Перебудову наукових досліджень з фармацевтичної хімії відповідно до розвитку науково-технічного прогресу слід розпочати насамперед з якнайшвидшого забезпечення профільних кафедр новітнім обладнанням і апаратурою з ЕОМ.

Створення принципово нових лікарських засобів не можна доручати ні фармаколо-

гам, бо вони не знають синтезу, ні хімікам-синтетикам, бо вони не мають достатньої біологічної та фармацевтичної підготовки. Розв'язання цього питання мають взяти на себе тільки фармхіміки (у співдружності з фармакологами).

Нам ще не вистачає ефективних лікарських засобів нового покоління для лікування радикуліту, грипу, зобу, променевої хвороби, ангіни, хронічної екземи, СПІДу тощо. Тому виникає питання про фундаментальні пошуки фармхіміками нових хромофорів, нових шляхів синтезу й особливо встановлення конформації лікарських засобів. Конформація, тобто просторове розміщення атомів в молекулах лікарських засобів, відома тільки для незначної їх кількості, а в той же час вона може мати вирішальне значення, навіть і важливіше від наявності відповідних фармакофорів.

Стратегія пошуку нових лікарських засобів часто залежить від пізнання стерео-

специфічних факторів молекули, а це можна здійснити тільки за допомогою рентгеноструктурного аналізу фізіологічно активних речовин. Пізнання просторового розміщення атомів в органічних молекулах дало можливість впровадити останнім часом в клінічну практику простаїклін, за що автори препарату дістали Нобелівську премію. Простаїклін має протисклеротичну дію та запобігає агрегації тромбоцитів, внаслідок чого дуже ефективний при гострих фазах інсульту, тромбозах вен очей тощо. Світового значення набуло також виділення і встановлення просторової структури ангіогеніну — білка, що прискорює ріст пухлин. Це тільки два малих приклади сучасного науково-технічного прогресу.

На нашу думку, радянські фармхіміки здатні синтезувати більш активні та менш шкідливі лікарські засоби, які б не поступалися світовим стандартам.

Надійшла в редакцію 05.01.87.

УДК 615.12:614.35

## НАУКОВУ РОБОТУ КОНТРОЛЬНО-АНАЛІТИЧНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ НА РІВЕНЬ СУЧАСНИХ ВИМОГ

Т. В. КОВАЛЬЧУК, Ф. Є. КАГАН

Київський НДІ фармакології і токсикології

Перебудова, що охопила всі ланки діяльності радянських людей, всі трудові колективи, має безпосереднє відношення і до проблеми удосконалення лікарської допомоги населенню, в тому числі і до контролю якості фармацевтичних препаратів. У світлі нових вимог, що ставляться до служби контролю за якістю ліків, контрольно-аналітичні лабораторії повинні перебудувати роботу так, щоб кожний працівник аналітичної служби усвідомив свою причетність до перебудови, розумів необхідність виконання досягнень науково-технічного прогресу у повсякденній роботі. Адже контрольно-аналітичні лабораторії є центрами, генераторами творчої думки в галузі фармації на місцях, які повинні доводити до аптечних працівників усе нове, прогресивне.

Одним з основних завдань контрольно-аналітичних лабораторій є забезпечення високої якості лікарських засобів. Особливе місце у цій роботі займає контроль ліків, що виготовляються аптеками, виходячи з великої різноманітності рецептурних комбінацій та специфіки рецептури окремих регіонів республіки. Для оптимізації роботи аналітика та виконання вимог наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 582 від 30.04.82 р. служба контролю якості ліків повинна мати насамперед відповідне методичне забезпечення. З огляду на це наукова робота з питань розробки методик аналізу екстемпоральних форм становить важливу проблему, яку разом з науковцями намагаються розв'язати контрольно-аналітичні лабораторії.

Рік у рік все більша кількість лабораторій займається науково-дослідною роботою. Так, на протязі 1985—1986 років її проводили всі контрольно-аналітичні лабора-

торії України, за винятком Житомирської та Чернівецької. На виконання науково-дослідної роботи п'ять контрольно-аналітичних лабораторій планувало по 3000, дві — по 500, решта — по 1500 виробничих одиниць.

Більшість обласних контрольно-аналітичних лабораторій республіки планують науково-дослідну роботу, виходячи з потреб аптечної мережі області.

Науково-дослідна робота контрольно-аналітичних лабораторій з питань аналізу і технології ліків провадиться в республіці під керівництвом аптечного відділу Київського НДІ фармакології і токсикології. Аптечний відділ затверджує плани науково-дослідної роботи контрольно-аналітичних лабораторій, подає лабораторіям методично-консультативну допомогу в їх виконанні, рецензує та аналізує результати роботи. В деяких випадках аптечний відділ рекомендує контрольно-аналітичним лабораторіям тематику наукових досліджень. Так, у 1986 р. для підтвердження результатів досліджень якості настоїв, відварів та апробації розроблених відділом методик було рекомендовано передбачити проведення таких досліджень у трьох контрольно-аналітичних лабораторіях.

Як і в минулі роки, всі лабораторії республіки займаються апробацією та впровадженням передових методів роботи і досягнень науки у практику аналітичної служби, в тому числі і нових методів аналізу, що наводяться у фармацевтичній пресі та в методичних рекомендаціях. Загальна кількість апробацій та впроваджень нових методик аналізу фармацевтичних препаратів і складних лікарських сумішей у 1986 р. за даними звітів перевищила 150.

Аналізуючи плани та звіти роботи контрольно-аналітичних лабораторій з цього розділу їх діяльності, слід зазначити, що на місцях переважно плануються і впроваджуються методики аналізу лікарських форм, розроблені та опубліковані в методичних рекомендаціях аптечного відділу (експресні методики визначення цистеїну, цитралу, фурациліну, фуразолідону, етакридину лактату, дикаїну, резерпіну та ін.). І хоч у республіці питаннями розробки методів контролю ліків займаються також відповідні кафедри Харківського фармацевтичного інституту, фармацевтичних факультетів Запорізького та Львівського медичних інститутів та Київського інституту удосконалення лікарів, у планах контрольно-аналітичних лабораторій, як правило, не передбачається впровадження розробок, запропонованих науковцями цих закладів, незважаючи на те, що Міністерство охорони здоров'я УРСР рік у рік планує їх впровадження й апробацію. Таке становище можна пояснити, з одного боку, неактуальністю запропонованих розробок, а з другого, — постійною недоробкою контрольно-аналітичних лабораторій у цьому розділі роботи.

У планах роботи контрольно-аналітичних лабораторій відсутні також заходи по впровадженню авторських свідоцтв на нові способи аналізу лікарських засобів.

Якщо і надалі ця робота буде так організована, то науковий прогрес у фармацевтичному аналізі не знайде свого повного втілення.

У планах з науково-дослідної роботи більшість контрольно-аналітичних лабораторій передбачає вивчення рецептури аптек області. Сьогодні цей розділ плану наукових досліджень лабораторій слід розглядати з нових позицій. Насамперед цю роботу треба добре організувати. Вивчення рецептури, яка часто повторюється, з метою її уніфікації — один з реальних шляхів підвищення якості лікарських форм та прискорення відпуску їх хворому. Цим питанням контрольно-аналітичні лабораторії займаються давно, але не досить наполегливо і цілеспрямовано, тому і результати роботи малоефективні. Наприклад, щорічно планують проведення даної роботи Вінницька, Миколаївська, Тернопільська та ряд інших лабораторій, але з їх звітів не видно, яких воли добилися результатів.

Значне місце, як і раніше, в науково-дослідній роботі контрольно-аналітичних лабораторій займає розробка під керівництвом аптечного відділу Київського НДІ фармакології і токсикології методів аналізу складних лікарських форм, особливо тих, до складу яких входять препарати групи А, а також очних крапель, дитячих форм, розчинів для ін'єкцій тощо. За 1985—1986 роки контрольно-аналітичними лабораторіями України розроблено близько 100 методик аналізу складних лікарських сумішей.

Проведення таких досліджень уже стало традиційним для контрольно-аналітичних лабораторій нашої республіки. Разом з тим, у цьому розділі їх діяльності лишається ще багато невикористаних резервів. Насамперед ми маємо на увазі використання в роботі більш досконалих методик, а також підвищення відповідальності кожного виконавця за виконану роботу.

Характеризуючи особливості сучасного етапу розвитку фармацевтичного аналізу, слід зазначити, що відчутний в його розвитку прогрес може викликати широке впровадження різних фізико-хімічних методів, нових приладів та апаратів, електронно-обчислювальних машин. Так, нове, XI видання Державної фармакопеї СРСР (1987 р.) передбачає введення таких методів аналізу, як газова хроматографія, вискоелективна рідинна хроматографія, електрофорез, атомно-абсорбційна, полум'яна спектроскопія, люмінесцентна мікроскопія та ін.

Беручи до уваги сьогоднішній рівень апаратурного забезпечення, контрольно-аналітичні лабораторії повинні ефективніше використовувати у фармацевтичному аналізі фотоелектроколориметри та спектрофотометри, якими більшість з них вже забезпечена, та докласти зусиль для забезпечення новими приладами. Працівники контрольно-аналітичних лабораторій повинні подолати інертність в застосуванні інструментальних методів при аналізі лікарських форм аптечного виготовлення.

З огляду на це заслуговує схвалення наукова робота, що проводиться в ряді контрольно-аналітичних лабораторій. Зокрема, на протязі останніх років у Львівській контрольно-аналітичній лабораторії провадяться дослідження по розробці та впровадженню інтерферометричного методу аналізу лікарських розчинів з малим вмістом (до 1—2%) діючих речовин, в Івано-Франківській — широко застосовують іонообмінну хроматографію для аналізу деяких лікарських форм, у Ворошиловградській — цей метод широко впроваджений в аналітичну службу аптек, у Київській міській — розроблено ряд методик фотоколориметричного визначення лікарських форм і т. д.

У наступному при оцінці виконаної контрольно-аналітичною лабораторією науково-дослідної роботи до уваги братиметься ефективне використання фізико-хімічних методів. Такі ж вимоги контрольно-аналітичній лабораторії повинні ставити до завідуючих та провізорів-аналітиків аптек. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 582 від 30 квітня 1982 р. керівникам аптек слід вжити заходів для обладнання контрольно-аналітичних кабінетів аптек необхідними приладами, що сприятиме інтенсифікації роботи аналітика та підвищити якість виготовлених ліків. Добре ця робота організована в Донецькій, Ворошиловградській, Івано-Франківській, Полтавській, Кримській та в ряді інших контрольно-аналітичних лабораторій.

Для швидкого опанування методиками аналізу та впровадження їх у роботу ряд контрольно-аналітичних лабораторій видає з цих питань інформаційні матеріали. Проте аналіз їх показує, що ряд таких матеріалів має істотні недоліки, допускаються помилки та повторення, що знижує їх якість, хоч загалом такі заходи слід оцінювати позитивно. Для усунення зазначених недоліків проекти підготовлених інформаційних матеріалів слід надсилати для погодження в аптечний відділ Київського НДІ фармакології і токсикології.

Як і в попередні роки, звіти, що надсилаються контрольно-аналітичними лабораторіями в аптечний відділ з розробки методик

аналізу, рецензуються, перевіряються, уточнюються і в зведеному вигляді як інструктивно-методичні матеріали поширюються серед працівників аналітичної служби республіки. Проте в ряді випадків матеріали деяких лабораторій з питань розробки тієї або іншої методики вимагають суттєвих переробок і тому не можуть бути вміщені в методичні рекомендації.

Беручи до уваги те, що у дванадцятій п'ятирічці перед аптечною службою поставлено завдання домогтися якісних змін в медикаментозному забезпеченні населення, контролюючо-аналітичні лабораторії, які разом з керівниками очолюють роботу по впровадженню науково-технічного прогресу, повинні активно керувати цим процесом.

Для дальшого підвищення ефективності науково-дослідної роботи та прискорення впровадження наукових розробок у практику контролюючо-аналітичних лабораторій слід:

— з питань впровадження досягнень науково-технічного прогресу підтримувати тісні зв'язки із спеціалістами апарату аптекоуправління, відповідальними за цей розділ роботи,

— наукові розробки та апробацію їх дооручати на місцях найбільш досвідченим та кваліфікованим спеціалістам,

— ширше використовувати фізико-хімічні методи як при контролі ліків, так і при розробці методик їх аналізу,

— ширше впроваджувати при розрахунках програмовані мікро-ЕОМ,

— з метою заохочення молодих спеціалістів до наукового пошуку ширше брати участь у конкурсі спеціалістів на кращу наукову роботу, що провадиться в нашій республіці.

Плани науково-дослідної роботи контролюючо-аналітичних лабораторій слід погоджувати з республіканським планом впровадження досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я УРСР на відповідний рік і розглядати їх як невід'ємний розділ виробничих планів аптечних управлінь.

У зв'язку з виходом першого тому нового, XI видання Державної фармакопеї СРСР, яка знаменує собою науково-технічний прогрес у галузі аналізу ліків, уже сьогодні контролююча служба аптечних управлінь повинна провадити велику і напружену роботу по підготовці надійної основи для швидкого та успішного її впровадження.

Отже, контролюючій службі України слід більше уваги приділяти постійному творчому пошуку нових форм та методів роботи, виявленню найбільш ефективних зв'язків науки та практики, що сприятиме прискоренню впровадження науково-технічного прогресу у фармацевтичну практику.

Надійшла в редакцію 10.03.87.

## НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС У ФАРМАЦІЇ

### НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

З 2 по 5 березня 1987 р. у Ризі відбулася VII нарада експертів соціалістичних країн з аптечної справи «Наукові підходи до визначення потреби в лікарських засобах». У роботі наради брали участь делегації Міністерства охорони здоров'я Народної Республіки Болгарії, Узгорської Народної Республіки, Соціалістичної Республіки В'єтнам, Німецької Демократичної Республіки, Республіки Куба, Монгольської Народної Республіки, Польської Народної Республіки, Союзу Радянських Соціалістичних Республік, Чехословацької Соціалістичної Республіки, яка проходила під головуванням заступника міністра охорони здоров'я СРСР М. М. Шакова.

На нараді було заслухано доповіді делегацій з обговорюваних питань, проведено обмін інформацією про наукові підходи в поточному та перспективному плануванні потреби в лікарських засобах, погоджено питання про проведення VIII наради керівників аптечної справи соціалістичних країн. Прийнято рішення провести VIII нараду експертів соціалістичних країн з аптечної справи в Народній Республіці Болгарії (м. Варна) у 1988 р. Тема обговорення — використання обчислювальної техніки у практиці аптечної справи соціалістичних країн.

Нарада прийняла відповідну резолюцію, текст якої, а також ряд доповідей з питань наукових підходів до визначення потреби в лікарських засобах публікуються нижче. Огляд доповідей представників країн соціалістичної співдружності буде надруковано в наступному номері журналу.

## ВПРОВАДЖЕННЯ ДОСЯГНЕНЬ НАУКОВО-ТЕХНІЧНОГО ПРОГРЕСУ — ОСНОВНИЙ НАПРЯМ УДОСКОНАЛЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В МЕДИКАМЕНТАХ В СРСР

О. Д. АПАЗОВ

Начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР

У рішеннях XXVII з'їзду КПРС передбачається значне розширення зовнішньоекономічних зв'язків, особливо країн — членів РЕВ. У найближчі роки слід сконцентрувати їх на пріоритетних завданнях, націлити на науково-технічний прогрес, більшою мірою використовувати для розв'язання соціальних питань. На основі рішень економічної наради країн — членів РЕВ на вищому рівні слід зробити великий крок у розвитку соціалістичної інтеграції, поглибити її на базі широкої кооперації та спеціалізації виробництва. Стрижем усієї цієї роботи стане послідовне здійснення комплексної програми науково-технічного прогресу країн — членів РЕВ до 2000 року. Її сенс — перехід країн — членів РЕВ до погодженої науково-технічної політики.

Виступаючи на XXVII з'їзді КПРС, Генеральний секретар ЦК КПРС М. С. Горбачов зазначив: «Все більшого значення КПРС надає живому, широкому спілкуванню громадян соціалістичних країн, людей різних професій, різних поколінь. Це — джерело взаємного духовного спілкування, канал обміну думками, ідеями, досвідом соціалістичного будівництва ... Бережне, шанобливе ставлення до досвіду одне одного, застосування його на практиці — величезний резерв соціалістичного світу» (Матеріали XXVII з'їзду Комуністичної партії Радянського Союзу. — К.: Вид-во політ. літ. України, 1986. — С. 85).

Ось чому нараді експертів в галузі планування потреби в лікарських засобах, яка проводиться на виконання рішень XXV наради міністрів охорони здоров'я соціалістичних країн, надається велике значення.

XXVII з'їзд КПРС визначив головні завдання по подальшому удосконаленню охорони здоров'я в нашій країні. Передбачається провести систему заходів по зміцненню здоров'я радянських людей, підвищити якість медичного обслуговування, здійснити перехід до загальної диспансеризації населення, посилити заходи з охорони здоров'я матері та дитини. Ставиться завдання значно збільшити обсяг випуску медичної продукції, освоїти виробництво високоефективних медикаментів насамперед для лікування найпоширеніших захворювань, розширити випуск найновіших приладів та апаратури для діагностики захворювань і лікування населення. Передбачаються заходи щодо поліпшення лікарського забезпечення населення.

В організації лікарської допомоги в соціалістичних країнах закладені єдині для всієї охорони здоров'я принципи: державний характер, єдність і плановий розвиток на науковій основі, загальнодоступність кваліфікованої допомоги широким верствам населення, єдність фармацевтичної науки і практики, профілактичний напрямок, висока якість лікарських засобів.

Орієнтація на кінцевий результат — один з основних принципів сучасної економічної

стратегії КПРС. Він повною мірою відноситься і до охорони здоров'я всіх соціалістичних країн, у тому числі і до аптечної служби, як складової її частини, кінцевою цільовою функцією якої є повне, своєчасне і безперебійне забезпечення потреб населення та лікувально-профілактичних закладів в лікарських засобах для підтримання високого рівня здоров'я людей країн соціалістичної співдружності.

Проблема сучасного і повного забезпечення населення та лікувальних закладів ліками значною мірою залежить від науково обгрунтованого планування і прогнозування потреби в них. Незважаючи на скорочення загальної захворюваності в ряді соціалістичних країн, по мірі розвитку медицини і більш широкого використання досягнень науки і техніки у практиці охорони здоров'я, розширюється асортимент медикаментів і збільшується обсяг їх використання для профілактики, діагностики та лікування.

В усіх соціалістичних країнах спостерігається стійка динаміка росту споживання серцево-судинних засобів, антибіотиків, психотропних препаратів. Щороку в терапевтичну практику впроваджується більш як 50 нових лікарських засобів, причому приблизно така ж кількість виключається з асортименту.

Нині асортимент лікарських засобів соціалістичних країн з урахуванням дозувань і упаковок налічує від однієї до шести тисяч назв. Велика амплітуда показників зв'язана з національними особливостями фармакогенетикою хворих у таких соціалістичних країнах, як МНР, СРВ. Основний асортимент лікарських засобів СРСР, ПНР, УНР, ЧССР, НДР, НРБ приблизно однаковий.

Щорічний приріст потреби в лікарських засобах у соціалістичних країнах (за вартістю) становить у середньому близько 3—7%. Зростання попиту на лікарські засоби зв'язано з впливом таких основних факторів:

— прогресу в розвитку біологічних та медичних наук, який відкриває нові шляхи та методи лікування хворих, що вимагає вишукування і застосування нових медикаментів,

— застосування найновіших діагностичних засобів та методів, які дають можливість розпізнавати захворювання в ранній стадії,

— поліпшення інформації про методи лікування та лікарські препарати,

— застосування лікарських засобів при захворюваннях, які вважались такими, що не піддаються лікуванню фармацевтичними препаратами,

— значних змін у віковій структурі населення, які в окремих соціалістичних країнах мають свої особливості,

— підвищення освітнього, культурного рівня медичної грамотності населення.

На зростання потреби в лікарських препаратах впливає зближення рівнів медичного обслуговування міського та сільського населення.

Із збільшенням попиту на лікарські засоби в СРСР розширюється і доступність лікарської допомоги у зв'язку з дальшою спеціалізацією медичної допомоги, відкриттям спеціалізованих поліклінік, стаціонарів, відділень та кабінетів у складі амбулаторно-поліклінічних закладів, розвитком мережі аптечних установ, зростанням асигнувань охорони здоров'я на безплатне лікарське обслуговування в стаціонарах і розширення контингенту осіб, які одержують безплатне та пільгове медикаментозне лікування в амбулаторіях та поліклініках, політикою зниження цін на лікарські засоби, постійним ростом ступеня задоволення потреби в медикаментах.

Удосконалюється система безплатного страхового лікарського забезпечення хворих у ПНР, УНР, НДР, ЧССР, асигнування, виділені на лікування хворих, беруться до уваги при плануванні потреби в лікарських засобах.

Створення та функціонування комплексних програм профілактики та лікування по основних нозологіях значною мірою визначає якісний рівень охорони здоров'я і розвиток потреби в ефективних лікарських засобах в СРСР, НДР, УНР, ЧССР та ряді інших соціалістичних країн, в яких розроблені програми в галузі кардіології по профілактиці і лікуванню ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби, ревматизму, цукрового діабету, вірусних інфекцій, алергічних станів, психічного здоров'я населення та ін.

Отже, сучасне рішення проблеми планування і прогнозування потреби в лікарських засобах проходить за умов дабільного процесу споживання лікарських засобів, який формується під впливом постійної зміни у стані здоров'я населення, культурних, соціально-економічних ознак, дії науково-технічного прогресу і успіхів сучасної науки, істотних змін у системі охорони здоров'я, соціальної політиці. Вплив цих факторів на потребу в лікарських засобах призводить до великих коливань потреби в ліках у віддалені роки в різних соціалістичних країнах. Таким чином, повнота задоволення потреби в лікарських засобах значною мірою залежить від підвищення точності довгострокового і п'ятирічного прогнозування та планування в поєднанні з високою точністю й оперативністю поточного планування на всіх рівнях лікарського забезпечення.

Основним напрямком в розв'язанні даних завдань в соціалістичних країнах є активне впровадження у практику планування потреби сучасних наукових методів, удосконалення достовірного інформаційного забезпечення, математичного апарату на базі використання обчислювальної техніки і нових технологічних рішень, системний підхід до удосконалення організації лікарського постачання як частини системи аптечної служби країни, охорони здоров'я в цілому.

Нині склалась єдина методологія прогнозування і планування потреби в лікарських засобах. Основою її є поєднання і спадкоємність довгострокових прогнозів і планів

з п'ятирічними і поточними планами потреб в лікарських засобах.

Основними принципами планування потреби в медикаментах є:

- державний характер планування,
- використання науково обгрунтованих методів прогнозування потреби в лікарських засобах і одержання багатоваріантних прогнозів,
- поєднання централізованих і децентралізованих рівнів планування,
- системний підхід у плануванні,
- оптимізація планування з урахуванням лікувальних, профілактичних заходів охорони здоров'я, бюджетних асигнувань на придбання медикаментів.

Планування потреби в медикаментах в СРСР провадиться на всіх рівнях організації та управління аптечною службою разом з органами охорони здоров'я: союзному, республіканському, обласному, районному (міському), а також на рівні окремих закладів охорони здоров'я. Така система організації дозволяє поєднувати регіональні особливості формування потреби в лікарських засобах з загальними тенденціями розвитку потреби в медикаментах у країні. При цьому методичне забезпечення різнорівневого планування поєднується з єдиною методологією планування потреби в лікарських засобах фармакотерапевтичних груп, загальною концептуальною моделлю розвитку потреби в лікарських засобах у країні до 2000—2005 року. Велика роль оптової ланки у плануванні потреби в лікарських засобах в НДР, УНР, ПНР, ЧССР. У зв'язку з існуючою системою соціального страхування у цих країнах велике значення надається відповідності матеріального і фінансового планування. Основою планування в усіх соціалістичних країнах є розвиток споживання в ретроспективі з урахуванням зміни основних медичних показників методології лікування і прогнозу виникнення інших факторів, що впливають на споживання ліків. Усе ширше у цих країнах впроваджуються методи довгострокового прогнозування з використанням математичних методів.

Сучасне планування потреби в медикаментах неможливе без точного обліку їх фактичної реалізації, наявності і надходження. При значній номенклатурі, великій кількості постачальників і аптечних установ розв'язання цього завдання в оперативному режимі неможливе без використання сучасної обчислювальної техніки. З цієї метою в соціалістичних країнах розробляється і впроваджується автоматизований облік руху медикаментів на складах і в аптеках. В СРСР проект автоматизованого обліку впроваджений в усіх регіонах країни.

Оперативні відомості про наявність лікарських засобів в аптечній мережі і на складах, дані про надходження і витрату ліків нагромаджуються за ряд років і є достовірною інформацією для аналізу споживання і планування. Проект реалізований на ЕОМ III покоління країни — членів РЕВ.

Впровадження в СРСР автоматизованого обліку руху медикаментів в аптечній мережі дозволило сформувати в союзних республіках та областях країни динаміку споживання лікарських засобів від 3-х до 17-ти років.

Автоматизований облік та єдина інформаційна база (класифікатори лікарських засобів, організації споживачів, постачальників медичної продукції, системи доведення кодів до аптечної мережі, єдиних уніфікованих форм вхідних та вихідних документів і т. д.) є основою для створення автоматизованих банків даних про споживання лікарських засобів у регіонах і на союзному рівні на єдиних принципах їх організації.

Єдине інформаційне і технологічне забезпечення задачі обліку руху медикаментів, обліку запасів медикаментів та їх перерозподілу, контролю поставок дало можливість розробити і перейти до комплексу взаємозв'язаних задач підсистеми планування медикаментозного забезпечення й управління аптечним господарством на обласному (міському), республіканському та союзному рівнях управління аптечною службою. Таким чином, нині формується надійне інформаційне забезпечення для використання методик прогнозування і планування потреби, які ґрунтуються на сучасних економіко-математичних методах, що використовуються в різних галузях народного господарства. До них відносяться нормативний метод, багатofакторне моделювання (включаючи кореляційно-регресійний аналіз та індексні методи факторного аналізу), методи аналітичного вирівнювання та ряд інших.

Підготовка вихідної інформації для використання цих методів зв'язана з особливостями формування споживання медикаментів, як особливої товарної групи. Тут широко застосовується групування лікарських засобів за близькістю дії і аналогами, перерахунок на умовні одиниці, наприклад, дефеновані дози, прийняті у ПНР, ряді регіонів СРСР, інших соціалістичних країнах, попередній розрахунок відносних показників на провідний формуючий фактор, аналіз середньодушового споживання та ін.

У НДР, УНР, ЧССР створений автоматизований банк даних про споживання лікарських засобів на єдиних принципах організації, уніфікованих вхідних та вихідних формах документів, спільних одиницях вимірювання. Це забезпечило країні зіставлювану інформацією про споживання лікарських засобів (на перших етапах в його створенні брав участь СРСР, де було розроблено методика підготовки інформаційного забезпечення, уніфіковані форми документів).

Використання математичного апарату і обчислювальної техніки на всіх стадіях попереднього аналізу, у прогнозних та планових розрахунках значно скорочує час і зменшує трудомісткість підготовки, дозволяє ширше використовувати балансові методи розрахунку. В СРСР одержання варіантів різноманітних економіко-математичних моделей з використанням різних методів забезпечує плануючі підрозділи вихідною інформацією для прийняття рішень з урахуванням математичної оцінки достовірності одержаних результатів. В НДР значне поширення дістали експоненціальні моделі. В ЧССР використовуються моделі з тимчасовою залежністю.

У зв'язку із складністю обліку в моделях якісних факторів, що мають тенденції до

більшої мінливості в часі, при оцінці асортименту лікарських засобів, варіантів прогнозів широко використовуються методи колективної експертної оцінки (особливо в ЧССР, СРСР), вивчення попиту методами автоматизованого аналізу рецептів та вимог, опитування й анкетування лікарів та хворих (на рівні установ, району, області провадиться в ЧССР, СРР, НДР, НРБ, СРСР).

Одним з напрямів удосконалення методик планування потреби в медикаментах в СРСР є удосконалення математичного апарату і введення нових технологій розрахунків на ЕОМ, наприклад, використовуються адаптивні моделі, які значно зменшують кількість помилок і підвищують ступінь достовірності прогнозних розрахунків.

Автоматизована технологія машинного аналізу при формуванні поточної і перспективної потреби в лікарських засобах перебуває у процесі розвитку, але вже нині реалізовані його елементи у складі комплексу взаємозв'язаних задач (КВЗ) підсистеми «ГАНУ». Технологія включає створення автоматизованого банку даних, в тому числі щодо провідних, формуючих споживання лікарських засобів факторів, одержання аналітичних таблиць, які містять інформацію про всі необхідні для аналізу показники. У процесі створення знаходиться автоматизована модельна технологія прогнозування поточної та перспективної потреби в лікарських засобах.

Підвищення якості планування потреби в лікарських засобах на всіх рівнях лікарського забезпечення зв'язано з удосконаленням організації лікарського забезпечення на основі принципу системності. Теоретичною основою реалізації цього принципу є той факт, що ліки у процесі їх доведення до хворого стикаються з різними медичними, фармацевтичними, промисловими службами. Комплексний характер проблеми вказує на необхідність залучення до участі у плануванні потреби в лікарських засобах планово-фінансових підрозділів і системи фармацевтичної інформації.

Аналіз економічних показників, у тому числі оборотності товарів по групах, стану товарних запасів, виконання планів товарообороту, розрахунки показників середньодушової реалізації та ряд інших, застосовуються в балансових методах планування потреби в СРСР на союзному рівні, на Україні, в ряді областей Російської Федерації; значний досвід з цього питання є в НДР, ЧССР, УНР.

Внутрішньосистемна координація діяльності плануючих потребу в лікарських засобах підрозділів аптечної служби з системою фармацевтичної інформації сприяє раціональному використанню ресурсів лікарських засобів лікарями і забезпечує плануючі підрозділи інформацією про попит на лікарські засоби, його оперативні зміни. Справжня, оперативна, повна інформація лікарів про лікарські засоби сприяє вибору оптимального для даного хворого препарату, а при необхідності дає можливість замінити його більш ефективним і переносимим. У зв'язку з важливістю проблеми в соціалістичних країнах провадиться активна робота по створенню автоматизованих інформаційно-пошукових систем по лікарських засобах. У ПНР створено автоматизовану

систему вибіркового поширення інформації, УНР здійснює довідково-інформаційне обслуговування в галузі фармації у режимі ІРІ, здійснюється співробітництво лікаря та фармацевта при оцінці нових лікарських засобів.

Єдині автоматизовані інформаційно-пошукові системи по лікарських засобах створюються в НРБ, ЧССР, СРСР. Нині у Латвійській РСР створена і функціонує автоматизована інформаційна система управління лікарським забезпеченням аптек АІС «Аптека». Її створення дало можливість поліпшити якість і збільшити оперативність управління лікарським забезпеченням аптек шляхом більш раціонального розподілу і правильного використання всього асортименту лікарських засобів. Це сприяло збільшенню оборотності медикаментів і дало можливість уникнути утворення товарних запасів із зниженою реалізацією.

У Литовській РСР нагромаджений позитивний досвід організації роботи кабінетів фармацевтичної інформації по взаємодії з лікарями для оптимізації планування потреби в ліках на рівнях установ та районів.

Автоматизовані системи розрахунку величини товарних запасів і управління ними, впроваджені в УРСР та РРФСР, мають свої особливості, однак результати їх широкої апробації дають позитивні результати у своїх регіонах.

Впровадження автоматизованого управління запасами в усіх союзних республіках СРСР сприятиме формуванню раціонального споживання ліків, отже, і підвищенню якості планування.

Важливим питанням є координація планової роботи по визначенню потреби в лікарських засобах лікарями, клініцистами, працівниками науки. Перспективи такої взаємодії в СРСР для створення єдиних методичних основ визначення потреби в медикаментах, їх теоретичних основ і шляхи впровадження наукових розробок у практику забезпечує галузева комплексна програма, яка об'єднує більш як 25 НДІ і практичних установ країни на чолі з провідним з даної проблеми Всесоюзним НДІ фармації.

Розв'язання питань взаємодії лікарів та фармацевтів при плануванні потреби в медикаментах на всіх рівнях лікарського забезпечення здійснюється в СРСР у рамках діючих комісій по плануванню, раціональному розподілу і використанню лікарських засобів. На Україні, крім цього, створені науково-виробничі об'єднання, одним із завдань яких є концентрація зусиль аптечних працівників, лікарів, клініцистів, наукових працівників по основних напрямках медикаментозного лікування хворих з метою підвищення якості планування потреби в ліках. Великий досвід по взаємодії оптової

торгівлі лікарськими засобами з аптечною системою та лікувально-профілактичними службами є в НДР, ЧССР, ПНР, НРБ.

У комплексному розв'язанні планування потреби в медикаментах, кінцевою метою яких є більш повне задоволення потреби в ліках, в соціалістичних країнах важливе місце займає дальше розширення і поглиблення інтеграції робіт, що провадяться, з міністерствами — постачальниками медичної продукції.

Розширення номенклатури лікарських засобів, високий ступінь щорічного поновлення асортименту, збільшення попиту на лікарські засоби і доступності медикаментозної допомоги, викликані об'єктивними причинами, роблять невідкладною широку комп'ютеризацію системи лікарського постачання на всіх рівнях і, зокрема, задачу «Автоматизація планових розрахунків потреби в лікарських засобах».

У зв'язку з важливістю проблеми її рішення реалізується в рамках комплексної програми науково-технічного прогресу країн — членів РЕВ по проблемі «Розробка і впровадження автоматизованих систем для охорони здоров'я».

У той же час слід відмітити, що ми недостатньо використовуємо досвід, нагромаджений в різних країнах. Однією з причин цього є недостатність регулярних обмінів інформацією з обговорюваних проблем. На нашу думку, системні контакти між країнами слід підтримувати насамперед з таких питань:

- упорядкування і скорочення асортименту використовуваних лікарських засобів,
- розробка методик визначення потреби в ліках з урахуванням захворюваності по окремих нозологіях,

- застосування наукових методик у визначенні потреби по ряду фармакологічних груп специфічних ліків,

- обґрунтування проведення аналізу і розрахунків у визначенні потреби в ліках в цілому по фармакологічних групах,

- проведення системного аналізу і класифікація помилок у визначенні потреби,

- особливості впровадження нових лікарських препаратів,

- удосконалення служби інформації з питань планування потреби,

- впровадження автоматизованих робочих місць у роботі по визначенню потреби.

Таким чином, напрями науково-практичної роботи в усіх соціалістичних країнах по проблемі наради «Наукові підходи до визначення потреби в лікарських засобах» дають підставу припустити, що широкий обмін досвідом і дискусія по зазначених питаннях, безумовно, сприятиме розв'язанню завдань більш повного та ефективного забезпечення населення соціалістичних країн лікарськими засобами.

Надійшла в редакцію 18.05.87.

## НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГАЛУЗІ ПЛАНУВАННЯ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

*М. Т. АЛЮШИН, Л. В. КОБЗАР*

*Всесоюзний НДІ фармації, Москва*

В дослідженнях в галузі планування потреби в лікарських засобах ми виходили з таких положень:

— планування потреби в лікарських засобах — це функціональний елемент діяльності органів управління лікарським постачанням,

— планування цього процесу можливе у зв'язку з тим, що в ньому є об'єктивні закономірності,

— ліки у процесі їх доведення до хворого стикаються з різними медичними, фармацевтичними, промисловими службами, тому при плануванні повинен закладатися елемент колективності планування і комплексності,

— виходячи з соціалістичної концепції планування, плани лікарського постачання повинні ґрунтуватися на прогнозних розрахунках,

— плани лікарського постачання можуть бути реальними, якщо їх розрахунки ведуться на базі фактичного і точного обліку споживання ліків в усіх ланках товароруку.

Виходячи з першого положення, планування потреби в лікарських засобах повинні займатися всі структурні підрозділи і спеціалісти, які відають управлінням лікарським постачанням, починаючи від завідуючого аптекою і кінчаючи торговими відділами всіх рівнів управління.

Державна система лікарського постачання в соціалістичному суспільстві визначає плановий характер діяльності всіх служб до неї причетних. Закономірним у споживанні ліків є загальний його ріст на всіх рівнях, певна структурна стабільність споживання окремих фармакотерапевтичних груп, регіональна, клімато-географічна нерівномірність споживання та ряд інших закономірностей, що припускає можливість їх пізнання.

У зв'язку з тим, що планування потреби в ліках — функціональний елемент діяльності органів управління лікарським постачанням в дослідженнях у цій галузі, ми головну увагу приділяємо основам підготовки, нагромадженню вихідних даних для проведення планових та прогнозних розрахунків, тобто інформаційному аспекту цієї роботи.

Як відомо, основою прогнозної роботи є аналіз тенденцій розвитку явища в часі, тобто робота з динамічними рядами. Нами розроблені методичні основи підготовки, нагромадження і попередньої обробки даних про динаміку споживання.

Сучасною формою проведення такої роботи є створення банків даних про динаміку споживання ліків на всіх рівнях управління лікарським постачанням. Експериментально встановлено, що такі банки даних повинні бути в часовому розрізі втричі більше прогнозованого періоду. Інформацію про споживання можна представити у вартісному вираженні, в умовних дозах, у перерахунку на чисту речовину, агреговано для аналогів або близьких за дією препаратів.

Більш інформативною є динаміка споживання ліків, виражена у відносних показниках (на 1000 жителів, 1000 ліжок, 1000 хворих і т. д.). Підготовка такого інформаційно-довідкового банку даних про споживання ліків, його ведення, краще всього з використанням ЕОМ, повинна стати основоположною в аналізі споживання ліків, виявленні тенденцій та планових розрахунках.

При наявності динамічних рядів споживання можливий їх математико-статистичний аналіз як у часі, так і у взаємозв'язку з різними факторами, які логічно визначають споживання.

Об'єктивною основою створення банку даних про споживання є автоматизований облік руху ліків по складу та аптеках з обов'язковим зведенням інвентаризаційних залишків. Беручи до уваги специфіку споживання лікарських засобів у часі, при виборі математичних методів аналізу динаміки споживання доцільно використати тематичний апарат, який дає можливість надавати спостереженням останніх років найбільшу вагу.

Математичні моделі і нормативні методи розрахунку — важливі, але не вичерпуюча форма прогнозування. Існує ряд факторів, що впливають на споживання лікарських засобів, які не завжди можуть бути виражені в кількісній формі. У зв'язку з цим виникає необхідність використання методу експертних оцінок. Залучення експертів — лікарів, провідних спеціалістів системи охорони здоров'я, клініцистів НДІ для оцінки тенденцій і перспектив застосування тих або інших лікарських засобів є незамінним інструментом у пізнанні якісних та кількісних змін динаміки споживання ліків та обліку їх у прогнозних розрахунках.

Основний об'єкт, навколо якого проводяться всі планові, облікові, розподільні операції в системі управління лікарським постачанням, є номенклатура лікарських засобів. Тому на стадії планування потреби в лікарських засобах необхідно мати кваліфіковану оцінку діючої номенклатури лікарських засобів. Розроблено систему збирання й обробки даних по перегляду номенклатури лікарських засобів з залученням до цієї роботи спеціалістів лікувально-профілактичних закладів, кабінетів фармацевтичної інформації.

По всіх наведених напрямках проведення аналітичної, планової та прогнозної роботи в галузі визначення потреби в ліках розроблені інструктивно-методичні матеріали, які пройшли широку апробацію на прикладі численних фармакотерапевтичних груп на різних рівнях управління аптечною службою і рекомендовані для практичного використання Головному аптечному управлінню Міністерства охорони здоров'я СРСР.

Планування потреби в лікарських засобах має багаторівневий характер, свої методичні, інформаційні основи для аналізу і прогнозування при незмінній тісній ув'язці кожного рівня управління. Аналіз дію-

чої номенклатури, підготовка і нагромадження даних, аналіз тенденцій споживання, розробка багатоваріантних прогнозів — процес постійний і систематичний для всіх рівнів управління. Все це вимагає не стільки подальшого удосконалення методичних підходів у плановій роботі, скільки організації перебудови діяльності органів, плануючих лікарське постачання, підготовку відповідних спеціалістів. Значний матема-

тичний, інформаційний апарат, необхідний для аналізу і прогнозування споживання лікарських засобів, вимагає широкого використання ЕОМ, включення задачі розрахунків планів потреби в ліках в розроблені автоматизовані системи управління аптечною службою. Сьогодні у цій галузі найбільша необхідність — проведення спільних досліджень країнами — членами РЕВ.

Надійшла в редакцію 18.05.87.

УДК 614.27+615.12:65.012.2

## ВИКОРИСТАННЯ ОБЧИСЛЮВАЛЬНОЇ ТЕХНІКИ В ПОТОЧНОМУ І ПЕРСПЕКТИВНОМУ ПЛАНУВАННІ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

В. П. МАРТИНЕНКО

Всесоюзний НДІ соціальної гігієни та організації охорони здоров'я  
ім. М. О. Семашка

У роботі аптечних управлінь країни по впровадженню засобів автоматизації обробки інформації органів та установ аптечної мережі провідне значення має комплекс задач планових розрахунків потреби в лікарських засобах з використанням ЕОМ. Конкретне вираження він одержав при формуванні аптечними управліннями заявки-замовлення на лікарські засоби.

Сьогодні можна говорити про те, що практично склалась автоматизована машинна технологія розрахунків, зв'язаних з визначенням поточної і перспективної потреби в медикаментах та інших виробих медичного призначення. Ця технологія включає в себе нижченаведені функціональні складові.

Перший комплекс — це автоматизована технологія підготовки та забезпечення вихідної інформації для формування поточної потреби в лікарських засобах. Цей технологічний комплекс має кілька різновидів і реалізований в автоматизованих системах обліку руху медикаментів на аптечних складах і в аптечній мережі територіального рівня (місто, область, край, АРСР, союзна республіка без обласного поділу). Оперативні відомості про наявність (залишки) лікарських засобів у відділах складу, строки придатності зберезуваних ліків, нагромаджені за ряд років дані про надходження та витрату медикаментів щоквартально і за рік у цілому, дані, одержані у процесі проведення інвентаризації на аптечному складі та в аптеках, — ці та інші відомості після обробки на ЕОМ використовуються далі у розрахунках поточної потреби населення та лікувально-профілактичних закладів у лікарських засобах.

Подібний типовий проект, опрацьований у нашій країні, широко використовується у практичній роботі обласних (міських) та республіканських аптечних управлінь з метою інформаційного забезпечення процедури формування потреби в лікарських засобах. Проект реалізований на обчислювальній техніці єдиної системи електронних обчислювальних машин III покоління країни — членів РЕВ (ЕС ЕОМ типу ЕС-1022 і вище). Програмне забезпечення розроблено в середовищі операційної системи ОС ЕС.

Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я СРСР вжило заходів щодо централізованого забезпечення аптечної мережі зазначеним типовим проектом по створенню єдиної інформаційної бази (класифікаторів лікарських засобів, організацій-споживачів та постачальників медичної продукції), встановило порядок доведення кодів до аптечної мережі, затвердило єдині, уніфіковані форми вхідної та вихідної документації. Разом з Головомехрахунком ЦСУ СРСР проведено роботу з організації обробки документації аптечних управлінь на базі обчислювальних центрів обласних статистичних управлінь на договірних началах.

Впровадження зазначеного проекту автоматизації обробки даних обліку руху медикаментів на аптечному складі і в аптечній мережі дало можливість значно підвищити якість облікової роботи на складах, якість заявок на медикаменти на планований рік (з розбивкою по кварталах).

Другий комплекс — це автоматизована технологія збирання, обробки і видачі даних зведеної республіканської та союзної заявки на медикаменти та інші вироби медичного призначення. Він реалізований у склад введених в дію комплексів взаємозв'язаних задач (КВЗ) підсистеми планування медикаментозного забезпечення й управління аптечним господарством (підсистема «ГАПУ») на обласному (міському), республіканському та союзному рівнях управління аптечною службою.

Як вихідні дані тут виступають заявки на лікарські засоби окремих територій, записані на машинні носії інформації (магнітну стрічку). Між обласним (РРФСР), республіканським та союзним рівнями налагоджений обмін магнітними стрічками заявок-замовлень на медикаменти, для чого розроблені відповідні інструкції та макети. Машинні носії інформації мають юридичну силу нарівні з їх паперовими документами.

Призначення другого комплексу — забезпечити зведення на ЕОМ окремих машинних документів заявок-замовлень в єдину союзна або республіканську заявку, провести всі необхідні розрахунки в кількісному та вартісному вираженні і забезпечити видачу даних в розрізі фондотримачів, а

також передачу магнітної стрічки зведеної по країні заявки для її наступної обробки в Міністерстві медичної та мікробіологічної промисловості.

Наведена технологія реалізована на ЕОМ ЕС-1045, ЕС-1055 в операційному середовищі ОС ЕС. З впровадженням цієї технології з'явилась можливість поліпшити якість інформації замовлюваної потреби і скоротити строки її обробки, а також значно розширити склад інформації для аналізу. База даних підсистеми дозволяє нагромаджувати інформацію по кожній номенклатурній позиції в різних розрізах за кілька років, що сприяє проведенню більш об'єктивного аналізу перспективної потреби в медикаментах.

Третій комплекс — це автоматизована технологія машинного аналізу при формуванні поточної і перспективної потреби в лікарських засобах. Цей комплекс знаходиться у процесі розвитку, однак елементи його вже реалізовані у складі комплексів взаємозв'язаних задач підсистеми «ГАПУ».

Основою цього комплексу є створення на ЕОМ автоматизованого інформаційного банку даних, який включає чотири види даних: нагромаджені ретроспективні динамічні ряди замовлюваної потреби в лікарських засобах; відомості про виділені фонди, стан поставок медикаментів в аптечну мережу від заводів-постачальників, стан запасів лікарських засобів в аптечній мережі, в тому числі наявність зайвих запасів і дефектури медикаментів; медико-статистична інформація про захворюваність населення в розрізі позологічних форм; демографічні дані в територіальному і статевому віковому розрізах.

Тут робота ведеться не з окремими масивами та показниками, а з усією без винятку зазначеною інформацією, яка зберігається в ЕОМ і становить основу створюваної інформаційно-довідкової системи в лікарському постачанні.

Удосконалення аналізу досягається за рахунок введення аналітичних показників, наприклад, відносна потреба в певному препараті в динаміці в територіальному розрізі, формуванні спеціальних машинограм аналітичного характеру, виділення показників динаміки стану постачання населення та лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами та іншими виробами медичного призначення, одержання з ЕОМ таблиць, в яких суміщені різні планово-економічні, медико-демографічні і постачально-збутові відомості про лікарські засоби.

Як приклад можна навести формування на ЕОМ аналітичної таблиці, що характеризує ступінь коливання потреби, яка заявляється, в динаміці по окремих препаратах в межах  $\pm 20\%$  (рівень відхилення може змінюватися). Таблиця включає дані про витрату лікарських засобів у минулому році, про потребу в них у поточному році, про планування потреби на наступний рік, про стан запасів цих препаратів в аптечній мережі досліджуваної території. Все це стало можливим завдяки розширенню об'єму оперативної пам'яті ЕОМ до 1 Мегабайта та більше, з'явленню магнітних дисків з обсягом зберезуваної інформації до 100 Мегабайтів, а також спеціальної системи

управління базами даних (СУБД). Одна з прийнятих у нашому випадку СУБД «ДИСОД».

Цей технологічний комплекс працює в запитально-відповідному діалоговому режимі пошуку, обробки та видачі інформації на екран дисплею. Створення автоматизованого інформаційного банку даних підсистеми «ГАПУ» розкриває широкі можливості і перспективи для виконання аналітичної роботи при формуванні перспективної і поточної потреби в лікарських засобах.

Четвертий комплекс — це автоматизована модельна технологія прогнозування поточної та перспективної потреби в лікарських засобах.

Державна система управління аптечною службою країни дає широкі можливості для ефективного використання методів економіко-математичного моделювання і сучасної обчислювальної техніки для перспективного і поточного планування розвитку аптечної мережі, показників її фінансово-господарської діяльності, для управління запасами медикаментів і прогнозування потреби в них населення. Вже нагромаджений певний досвід розробки на базі методів математичної статистики та експертних оцінок моделей прогнозування потреби в окремих фармакотерапевтичних групах лікарських засобів, що використовуються для лікування серцево-судинних, онкологічних, туберкульозних, психічних, діабетичних та інших захворювань.

Методи математичної статистики, використовані при розрахунках потреби в медикаментах і, зокрема, кореляції та регресії, дають можливість розкрити характер і ступінь впливу медичних, демографічних та інших факторів на споживання ліків, відібрати найважливіші з них, насамперед, захворюваність населення, сезонні коливання споживання лікарських засобів і використати їх при побудові прогнозних моделей.

Екстраполяція тенденцій, що склалися в розвитку показників споживання медикаментів, зберігається як традиційний підхід до прогнозування потреби в лікарських засобах.

Останнім часом розробляється новий клас адаптивних моделей прогнозування попиту на медикаменти з урахуванням медичних та виробничих факторів. У наступному на основі прогнозу з використанням цих моделей вироблятимуться керуючі діяння — рішення про обсяг замовлення медичної промисловості на поставку медикаментів. Розроблені алгоритми можуть бути також використані для складання багатоваріантної заявки на медикаменти з урахуванням їх взаємозамінності. Тому пошук іде також у напрямі розробки моделей взаємозв'язку між попитом на препарати, які надходять в аптечну мережу в достатній кількості, і витратою лікарських засобів, що надходять в обмежених кількостях.

Наявність науково обґрунтованих варіантів заявок, які подаються медичній промисловості, дасть можливість підтримувати більш стабільне лікарське постачання населення. Поєднання цих методів з нормативними розрахунками, експертними оцінками, факторним аналізом та іншими методами створює можливість для побудови універсальної системи визначення потреби

в лікарських засобах на основі модельних технологій.

Отже, на основі використання економіко-математичних методів і сучасних засобів обчислювальної техніки з'являється реальна можливість істотно удосконалити технологію планових розрахунків визначення потреби в медикаментах, методологію поточного та перспективного планування потреби в лікарських засобах в цілому, що відповідає сучасним вимогам науково-технічного прогресу.

В умовах нашої країни здійснюються системне цілеспрямоване використання обчис-

лювальної техніки, створення автоматизованих технологічних комплексів у складі автоматизованих систем управління (АСУ — ГАПУ), підсистеми «ГАПУ» ОАСУ «Охорона здоров'я» для удосконалення методології планування потреби в лікарських засобах.

Вже є конкретні напрямки дальшого розвитку апарату планування поточної і перспективної потреби в лікарських засобах, в яких доцільно проведення спільних досліджень і практичних робіт в межах співробітництва країн — членів РЕВ.

Надійшла в редакцію 25.05.87.

УДК 614.27+615.12

## ПОТОЧНЕ І ПЕРСПЕКТИВНЕ ПЛАНУВАННЯ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ З ЗАСТОСУВАННЯМ ОБЧИСЛЮВАЛЬНОЇ ТЕХНІКИ

А. К. ГОРЯЙНОВ

*Заступник начальника Головного аптечного управління  
Міністерства охорони здоров'я РРФСР*

Найважливішим напрямком діяльності Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, аптечних установ, усіх аптечних працівників стало проведення заходів щодо повного задоволення все зростаючої потреби охорони здоров'я в лікарських засобах у зв'язку з ростом обсягів медичної допомоги. Для розв'язання поставлених завдань необхідно домогтися правильного визначення потреби в лікарських засобах та виробів медичного призначення. Найбільш успішно цього можна досягти на основі застосування обчислювальної техніки.

Починаючи з 1981 року, планування поточної потреби — складання щорічних заявок-замовлень республіканських (АРСР), крайових, обласних та міських аптечних управлінь на медикаменти та виробів медичного призначення, а також зведеної заявки РРФСР, — в республіці проводиться з застосуванням ЕОМ. Організації, які готують заявки-замовлення, подають в Головне аптечне управління РРФСР магнітні стрічки, на яких міститься повна інформація про заявлені медикаменти. Магнітні стрічки передаються в Республіканський інформаційно-обчислювальний центр, де проходить формування зведеної заявки РРФСР на медикаменти і виробів медичного призначення, що супроводжується контролем на достовірність і повноту представленої інформації та аналізом номенклатури, по якій є значні зміни у порівнянні з попереднім роком.

Застосування ЕОМ для планування поточної потреби в медикаментах та виробів медичного призначення як на обласному, так і на республіканському рівнях управління дало можливість підвищити достовірність та якість вихідних даних, скоротити строки обробки інформації, забезпечити істотне зниження трудомісткості та якісне поліпшення рівня роботи з обліку, контролю, аналізу і зведення вихідної інформації.

Позитивно оцінюючи досягнуті результати, Міністерство охорони здоров'я РРФСР

в 1984 р. прийняло рішення про дальше поширення нагромадженого досвіду. Нині ЕОМ використовують усі 168 організацій (аптечних управлінь та санітарно-епідеміологічних станцій), які беруть участь у заявочній кампанії. При цьому обсяг інформації, що обробляється Республіканським інформаційним центром, становить 75 млн. символів, номенклатура замовлюваних виробів медичного призначення та медикаментів — близько 13,5 тис. назв.

Дальше удосконалення методів планування поточної потреби в медикаментах та виробів медичного призначення має на увазі істотне скорочення обсягів інформації, яку запитують, шляхом організації банку даних, що містить відомості про забезпеченість медичними товарами обласного рівня управління за ряд років і впровадження на територіях автоматизованої системи медикаментозного забезпечення, яка взаємодіє з аналогічною системою республіканського рівня, що перебуває у цей час у промисловій експлуатації.

Планування споживання лікарських засобів обласними аптечними управліннями РРФСР проводиться з урахуванням вимог обґрунтованості заявки і високого рівня задоволення потреб населення.

Різноманітність природних, демографічних, соціальних та інших факторів у різних регіонах РРФСР не дає можливості поки побудувати єдину модель споживання лікарських засобів по республіці в цілому. При плануванні поточної потреби в лікарських засобах в областях РРФСР використовується метод колективних експертних оцінок при участі в експертизі провідних спеціалістів охорони здоров'я в області. Обов'язковим при плануванні споживання лікарських засобів є облік нормативів споживання окремих груп лікарських засобів специфічного призначення, затверджених Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я СРСР. Уточнення експертних оцінок може бути одержано шляхом вивчення попиту населення на лікарські засоби.

У ряді регіонів республіки проведено дослідження попиту населення на окремі групи лікарських засобів шляхом анкетування й опитування з наступною обробкою результатів. Так, в районах Далекої Півночі і Сибіру, в Європейській частині Нечорнозем'я проводилось дослідження попиту на серцево-судинні препарати.

Розраховані нормативи споживання на одного жителя регіону на лікарські засоби 72 назв.

Що ж до застосування математичних методів статистичного аналізу для поточного та перспективного планування, то в ряді областей (Приморське аптечне управління, Пермський, П'ятигорський фармацевтичний інститут та ін.) побудовані багатофакторні моделі споживання окремих груп лікарських засобів. Такі моделі дають можливість оцінити вплив окремих факторів, таких, як захворюваність, забезпеченість медичними кадрами, медичними закладами і т. д. на рівень споживання лікарських засобів. Для впевненого прогнозу по багатофакторній моделі необхідна достатня інформаційна база, тобто дані про рівні споживання медикаментів за ряд років. За оцінками вчених Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту для побудови багатофакторної моделі споживання лікарських засобів, адекватної в області зміни факторів, захоплюючої і їх прогнозні значення, кількість спостережень (рівнів споживання) повинна перевищувати кількість факторів приблизно на 30. Цього у багатьох випадках не можна досягти, і неповнота інформаційної бази є однією з причин того, що методичні рекомендації по застосуванню математичних методів прогнозування, розроблені Всесоюзним НДІ фармації, не знайшли ще свого практичного застосування в республіці.

Другою причиною є значна амплітуда коливань, спостережувана в динаміці споживання лікарських засобів на обласному рівні. Таке коливання рядів споживання призводить до незадовільних прогнозних значень, розрахованих за методиками аналітичного вирівнювання, згладжування, багатомірного регресивного аналізу, рекомендованими Всесоюзним НДІ фармації. У зв'язку з цим у республіках зроблені спроби поповнити арсенал математичних засобів прогнозування і розробити методику прогнозування з використанням ЕОМ, яка більшою мірою враховує специфіку динаміки споживання лікарських засобів. За ініціативою аптечного управління Ленінграда вченими Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту розроблена методика планування річної потреби в лікарських засобах для населення міста. Ця методика включає в себе, крім аналітичних моделей одновимірних динамічних рядів, також і використання стохастичної моделі АРПКС (авторегресії проінтегрованого ковзного середнього) — моделі Бокса—Дженкінса. Розрахунки по моделі АРПКС досить трудомісткі і вимагають використання ЕОМ. Інші аспекти застосування цієї моделі у фармацевтичних дослідженнях, у тому числі у країнах РЕВ, нам поки невідомі. Суть моделі АРПКС полягає в гіпотезі про повністю ймовірнісний характер даного одновимірної ряду рівнів споживання лікар-

ських засобів, що розглядається як вибіркова реалізація деякого випадкового процесу. Наявні у розпорядженні дані по рівнях споживання за 10—15 років дозволяють оцінити ймовірнісні характеристики випадкового процесу і побудувати формули обчислення послідовних реалізацій цього процесу, тобто ймовірних значень рівнів споживання. Такий підхід дає можливість вловити коливальний характер динаміки споживання і зберегти цю тенденцію при прогнозі. Дана обставина дозволяє застосувати модель АРПКС і для прогнозування сезонних коливань споживання лікарських засобів.

Розроблений Ленінградським хіміко-фармацевтичним інститутом комплекс програм для прогнозування поточної та перспективної потреби в лікарських засобах з допомогою лінійних, квадратичних, експоненціальних, стохастичних моделей типу АРПКС використовує як технічні засоби УВК СМ-4. За цими програмами виконаний розрахунок прогнозних значень по кожній з 2000 позицій номенклатури лікарських засобів.

Аналіз одержаних результатів показав, що для переважної більшості позицій використання моделі АРПКС забезпечує більшу точність прогнозу у порівнянні з іншими типами одновимірних моделей. Практичне використання прогнозних значень для планування потреби вимагає поки що втручання експерта-спеціаліста, що зв'язано з недостатньою точністю прогнозу через неповноту інформаційної бази. В міру нагромадження даних точність може бути підвищена. Другою причиною недостатності в ряді випадків точності прогнозу за моделлю АРПКС є те, що в деяких випадках не виконується гіпотеза про повністю ймовірнісний характер кожного з рядів споживання. Так, при розгляданні рядів споживання близьких за дією лікарських засобів (аналогів) ці ряди виявляються залежними один від одного. Груповий підхід до проблеми прогнозування лікарських засобів дасть можливість позбавитися цього недоліку.

У цілому наведена методика є перспективною і може бути рекомендована до впровадження у більш широкі масштабах.

Інший підхід до проблеми планування потреби в лікарських засобах в Рязанському аптечному управлінні.

З 1985 р. в обласному аптечному управлінні м. Рязані ведуться роботи по розробці і впровадженню автоматизованої системи оперативного управління медикаментозним забезпеченням області. Основне завдання системи — визначення плану замовлюваної і поточної потреби. У процесі експлуатації системи управління медикаментозним забезпеченням в ЕОМ нагромаджується інформація про рух медичних товарів за попередній період. На основі цієї інформації споживачам надається в період заявочної кампанії проект річного замовлення-заявки, який несе інформацію про витрати медикаментів за два попередні роки.

Завідуючі аптеками вносять у проект коректування лише по тих назвах, по яких протягом року споживачі відчували труднощі. Для цього вони можуть користуватися ретроспективною інформацією про періо-

дичність надходжень, спільне замовлення і т. д.

Річне замовлення-заявка із змінами, внесеними споживачами, коректується в ЕОМ і зводиться в цілому по аптечному управлінню.

Результатом обробки первинної інформації на ЕОМ є проєкт річного замовлення-заявки аптечного управління. Проєкт річного замовлення-заявки аптеки на лікарські засоби містить інформацію по кожній назві про витрату за попередні роки, про узагальнене замовлення на планований рік та інформацію про замовлення окремих споживачів на кожний медичний товар. Уся ця інформація формується ЕОМ. Використовувана форма документа дає можливість якнайповніше і якнайаргументованіше підійти до аналізу замовлення по кожній назві.

Працівники аптечного управління, маючи достовірну вихідну інформацію з усієї номенклатури, вносять коректування, і ця інформація вводиться в ЕОМ, після чого формується річне замовлення-заявка управління. При цьому строк складання річного замовлення-заявки аптеками скорочується у 5—6 разів, з 6—7 тижнів до 1 тижня.

Проведена робота є підготовчим етапом для розрахунку так званих «плаваючих» коефіцієнтів споживання, які визначаються для кожного споживача по кожній номенклатурі.

Для кожного споживача по кожній номенклатурі розраховуються два коефіцієнти — коефіцієнт, який характеризує споживання за попередній період, і коефіцієнт, розрахований за річним замовленням-заявкою. На базі їх зведення й аналізу формується робочий коефіцієнт, який у процесі експлуатації може змінюватись. Як зворотний зв'язок використовуються відомості про дефектуру аптек. Відповідно до робочих коефіцієнтів формується вимога, яка після коректування споживачем і відповідного оформлення є підставою для формування товарно-транспортної накладної.

При застосуванні цього методу, який дістав назву «Автоматизований розподіл медичних товарів з використанням системи «плаваючих» коефіцієнтів», визначення поточної потреби кожної аптеки йде на основі таких факторів:

— аналізу споживання за попередній період,

— стану запасів в аптеці на день коректування проєкту вимоги,

— обліку наявності необхідних медикаментів на аптечному складі.

Працівник аптеки, який коректує одержуваний з ЕОМ проєкт вимоги, бачить не тільки повну картину наявності медикаментів на складі, але також має оперативний

план заводу, оскільки одержує цю ж інформацію заздалегідь, за 7—10 днів до одержання товару. При цьому з проєкту вимоги працівник аптеки одержує відомості про перспективу постачання по даній номенклатурі, оскільки товари, запас яких на аптечному складі (без урахування резерву) становить одно- або двомісячну норму споживання, виділяються відповідно однією або двома зірочками. Система автоматизованого розподілу дає можливість прогнозувати виконання плану відділами складу та аптеками і виконує ряд інших функцій, що впливають з можливостей методу.

Забезпечення оперативності руху вантажних (товарних) потоків, що є другим аспектом проблеми, полягає в застосуванні сучасної технології ведення вантажопереробки та інших складських робіт шляхом введення автоматизації на всіх стадіях технологічного процесу, що, у свою чергу, дає можливість оперативно реагувати на зміни поточної потреби. А планова система господарювання дозволяє оперативно скоректувати план замовленої потреби відповідно до змін поточної.

Отже, впровадження системи «автоматизованого розподілу» значно скоротить документообірот, виключить дублювання інформації і товарних операцій. Споживач зможе заздалегідь одержати інформацію про поставку й оперативно (за 7—10 днів до поставки) залежно від поточної потреби скоректувати замовлення, що, очевидно, значно скоротить наднормативні залишки у споживачів, а з часом (якщо система оперативного планування буде прийнята на більш високих рівнях управління) зведе їх до нуля.

Зазнає змін найбільш трудомістка операція — складання плану замовленої потреби. Заявка при автоматизованому розподілі зводиться до роботи тільки з номенклатурами, по яких є тренд споживання.

Впровадження «автоматизованого розподілу» є передумовою створення галузевої АСУ, оперативно реагуючої на зміну потреби (опрацьовуючої саме ті величини, які варіюють) з, наприклад, кварталним коректуванням планів споживачів, з розрахунком ресурсів, що залучаються й оперативно перерозподіляються.

Таким чином, у республіці провадиться певна робота з наукового підходу до визначення потреби і інтерес до проблем прогнозування з боку вчених та практичних працівників зв'язаний з усе зростаючою потребою передбачити й оцінити наслідки рішень, що приймаються.

Розробки по визначенню потреби слід проводити більш інтенсивно і швидше доводити до практичного застосування.

Надійшла в редакцію 25.05.87.

*В. І. ПРОКОПШИН, І. С. РИБАК, В. Н. САФТА,  
В. К. ВЕРДСЬКИЙ, М. Н. ЛУПУ*

*Кишинівський державний медичний інститут,  
Головне аптечне управління Міністерства охорони здоров'я МРСР*

Молдавська РСР має розвинуту систему охорони здоров'я, сучасні лікувально-профілактичні, санаторно-курортні заклади і аптечні установи, висококваліфіковані кадри спеціалістів.

У проєкті нової редакції Програми КПРС зазначено, що зміцнення здоров'я радянських людей є справою першорядної важливості. У цьому плані партія ставить завдання домогтися повсюдного і повного задоволення потреби жителів міста і села в усіх видах висококваліфікованого медичного обслуговування населення і лікувально-профілактичних закладів ефективними лікарськими засобами та виробами медичного призначення. Зрозуміло, розв'язання цих питань без науково обгрунтованого підходу до питань планування і прогнозування потреби в лікарських засобах неможливе. На протязі багатьох років фармацевтична служба і вся система охорони здоров'я Молдавської РСР приділяє цим питанням належну увагу.

Незважаючи на те, що річна заявка-замовлення республіки на лікарські засоби остаточно формується на рівні Головного аптечного управління з участю головних спеціалістів Міністерства охорони здоров'я, її якість значною мірою залежить від участі низової ланки аптечної системи. Виходячи з цього, робота по складанню заявки проводиться системно як в ієрархічному, так і змістовно-методичному плані. Ієрархічно дану систему можна представити у такій послідовності: установчий рівень — аптеки, лікувально-профілактичні заклади, районний та міський рівні — центральна районна аптека сільського району, центральна районна лікарня, центральна районна аптека міського району, міський відділ охорони здоров'я, районні, міські комісії по плануванню потреби, раціональному розподілу і використанню лікарських засобів, республіканський рівень — аптечні склади, відділ організації постачання Головного аптечного управління, головні спеціалісти Міністерства охорони здоров'я МРСР, республіканська комісія по визначенню потреби.

На установчому рівні робота по визначенню потреби полягає у вивченні потреби в нових лікарських засобах (через базові лікувально-профілактичні заклади). Крім того, на базі учбово-виробничої аптеки Кишинівського медичного інституту проводиться робота по створенню автоматизованої підсистеми планування поточної потреби в лікарських засобах для господарської аптеки. З цією метою було вивчено номенклатуру лікарських засобів в аптеці, визначений асортимент, який повністю задовольняється, перелік препаратів, споживання яких має сезонний характер, виявлені коефіцієнти сезонності для початково-введення в базу даних підсистеми.

Як вихідні дані використовуються за-

лишки на початок і кінець кожного місяця, витрати за місяць, попит лікувальних закладів та інших відділів аптеки, надходження товарів з аптечного складу.

Основним принципом визначення потреби в конкретних лікарських засобах є використання ковзних середніх величин споживання. Кінцевою метою підсистеми є видача на друк місячної заявки аптеки на аптечний склад.

Визначення потреби і розрахунок заявки проходить у двох варіантах: 1 — визначення реальної потреби, 2 — визначення фактичної потреби.

Реальна потреба визначається для всіх лікарських засобів на основі фактичної їх витрати за попередні три місяці з урахуванням коефіцієнта сезонності споживання в даному місяці минулого року. Коефіцієнти сезонності по кожному препарату визначаються щороку на 1 січня на основі середньомісячної по даних за рік і фактичної витрати в кожному місяці.

Фактичну потребу визначають на основі попиту лише для тих лікарських засобів, попит на які не задовольняється повністю. Для розрахунку середньої ковзної величини враховується не фактична витрата, а кількість за вимогою.

Механізований розрахунок потреби по всій номенклатурі дає можливість визначити величину вимоги-замовлення аптеки по відділах аптечної бази. При цьому, крім потреби, враховується залишок препарату на початок місяця, а також необхідність створення перехідного запасу в розмірі середньої кількості днів виконання замовлення аптечною базою. Одержані машинно-грамми «вимога-замовлення на аптечну базу» передаються у відділ запасу аптеки для складання остаточного варіанту замовлення.

Впровадження зазначеної підсистеми дало можливість поліпшити якість і підвищити оперативність вимог-замовлень на аптечну базу, знизити наднормативні запаси в цілому по аптеці, зменшити кількість термінових замовлень.

Крім зазначеної задачі, в рамках даної підсистеми визначається перелік препаратів, по яких не задовольняється заявка аптеки на аптечну базу, а також попит відділень лікувально-профілактичних закладів, інших відділів аптеки і дрібнороздрібної мережі. Одночасно за будь-який період складається відомість малоходових лікарських засобів з великим перехідним запасом.

Багаторічний досвід спільної роботи органів та закладів охорони здоров'я Молдавії з оптимізації процесу споживання ліків свідчить про доцільність комплексування роботи по визначенню потреби на районному і особливо на республіканському рівнях. Основною формою поліпшення спільної діяльності лікарів та фармацевтичних працівників, спрямованої на визначення опти-

мального асортименту лікарських засобів, вибір адекватного поєднання препаратів та їх доведення до кожного хворого, є спільна робота в рамках комісій по плануванню потреби, раціональному розподілу і використанню лікарських засобів, створених у нашій країні в 1982 р., а в Молдавській РСР ще в 1978 році.

Основну роботу щодо планування потреби в лікарських засобах виконує робоча група республіканської комісії. Комісії районного та міського рівнів подають у республіканську комісію орієнтовні дані про потребу в окремих групах лікарських засобів або конкретних препаратах.

В основу планування потреби в медикаментах покладений аналіз споживання фармацевтичних груп і конкретних лікарських засобів в натуральному вираженні за 3 — 5 попередніх років та факторів, які формують їх споживання.

Аналіз починається з оцінки номенклатури, яка має винятково важливе значення, і в цьому плані право вирішального голосу лишається за лікарем — головним спеціалістом. Тактика розв'язання питань націлена на фармакотерапевтичну групу, а точніше — на баланс по фармакотерапевтичних групах. Це значить, що в цілому по конкретній групі ліків не повинні бути різкі відхилення плану потреби від фактичних даних споживання, які встановилися за ряд попередніх років.

Аналіз показників споживання лікарських засобів та факторів, що формують їх споживання, провадиться за методиками, розробленими співробітниками Всесоюзного НДІ фармації та різних фармацевтичних вузів країни. Ряд методик використовується для автоматизованої обробки інформації з допомогою ЕОМ.

Робота республіканської комісії по плануванню потреби в лікарських засобах починається із збирання необхідної вихідної інформації.

Для чіткого й оперативного проведення роботи по обґрунтуванню заявки-замовлення на лікарські засоби відділ організації постачання і торгівлі медичними товарами Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я МРСР подає секретарю республіканської комісії необхідні дані по групах специфічних лікарських засобів у спеціальній робочій таблиці, в якій по кожній назві наводяться дані про витрату за попередні три роки, зазначається, який залишок, скільки було замовлено і виділено на поточний рік, а також наводиться розрахункова потреба на планований рік.

Для інформаційного забезпечення членів комісії, які проводили розрахунок потреби, і поліпшення оперативності їх роботи бюро медичної статистики Міністерства охорони

здоров'я республіки в установленний строк подає секретарю комісії відомості про основні фактори, які формують споживання лікарських засобів окремо по кожному профілю захворювання.

Секретар комісії передає одержані від відділу постачання та бюро медичної статистики відомості головним спеціалістам — членам комісії по лікарських спеціальностях.

На цьому етапі завдання спеціаліста полягає у проведенні ефективної експертної оцінки розрахункових даних про потребу в кожному лікарському засобі на планований рік, причому до уваги беруться потреби для проведення щорічної диспансеризації усього населення, рівень та структура захворюваності, плановані обсяги лікувально-профілактичних, санітарно-епідеміологічних заходів та інші фактори. Конкретно враховується кількість хворих на початок року, кількість зареєстрованих хворих на протязі року, кількість ліжок за профілем, середня кількість днів роботи ліжок на рік, кількість хворих, які проходили лікування в стаціонарі, чисельність лікарів-спеціалістів, асигнування на придбання ліків та інші фактори.

При визначенні потреби у специфічних лікарських препаратах, використовуваних лише в стаціонарних закладах, їх вартість зіставляється з виділеними асигнуваннями.

При остаточному затвердженні величини потреби, що замовляється, беруть участь усі члени республіканської комісії, співробітники відділу постачання Головного аптечного управління, представники інформаційної служби про лікарські засоби, керівники і представники науково-дослідних інститутів та Кишинівського медичного інституту.

Нині в республіці накреслено основні шляхи удосконалення роботи по плануванню потреби в лікарських засобах на перспективу:

— розробка автоматизованої підсистеми визначення потреби в лікарських засобах, що об'єднує всі рівні управління, та її стикування з іншими автоматизованими підсистемами РОАСУ «Молдавська охорона здоров'я»,

— дальша інтеграція діяльності лікувально-профілактичних закладів та аптечних установ, лікарів та провізорів у роботах по обґрунтуванню потреби в медикаментах,

— поглиблення дослідження регіональних особливостей споживання лікарських засобів по основних фармакотерапевтичних групах, а також препаратів, що застосовуються для лікування «крайової» патології.

Надійшла в редакцію 25.05.87.

## Резолюція VII Народи експертів соціалістичних країн з аптечної справи «Наукові підходи до визначення потреби в лікарських засобах»

З метою підвищення наукової обґрунтованості прогнозування, якості планування потреби в лікарських засобах нарада рекомендує:

1. Забезпечити удосконалення методології визначення потреби в лікарських засобах на основі використання комплексного системного аналізу динаміки споживання лікарських засобів з урахуванням медичних, демографічних, соціально-економічних та інших факторів, методів економіко-математичного моделювання і широкого застосування засобів обчислювальної техніки.

2. Підвищити якість вихідної інформації для визначення потреби в медикаментах за рахунок впровадження автоматизованого обліку наявності, руху лікарських засобів на аптечних складах і в аптечній мережі.

3. Забезпечити поглиблений аналіз діючої і планованої до впровадження номенклатури лікарських засобів з залученням профільних клінічних інститутів з метою дальшого опрацювання єдиного класифікатора лікарських засобів країн — членів РЕВ.

4. Розширювати взаємодію лікарів та фармацевтів медичних закладів та аптечних установ, науково-дослідних, учбових медичних та фармацевтичних інститутів у розв'язанні проблеми формування поточної та перспективної потреби в лікарських засобах.

5. Проводити удосконалення методичних підходів планування поточної і перспективної потреби, включаючи нормативні, балансові методи розрахунку, методи імітаційного моделювання і формування багатоваріантних прогнозів з урахуванням ситуації забезпечення і можливостей медичної промисловості.

6. Удосконалювати наукові основи вивчення попиту на лікарські засоби на рівні аптечних та лікувально-профілактичних закладів шляхом аналізу рецептів, відробки оптимальної номенклатури і витрати препаратів, що використовуються для лікування основних захворювань.

7. Розробити сучасні методи і технології автоматизації планових розрахунків потреби в лікарських засобах з широким залученням для цього різноманітних засобів обчислювальної техніки (великих, мікро і персональних ЕОМ) з організацією на їх основі автоматизованих банків даних про лікарські засоби.

8. Підвищити оперативність взаємозв'язку аптечної служби та медичної промисловості для раціоналізації попиту на ті або інші препарати шляхом розширення інформації для лікарів та фармацевтів, виходячи з об'єктивних показників стану здоров'я населення.

## ПЕРЕМОЖЦІ СОЦІАЛІСТИЧНОГО ЗМАГАННЯ

УДК 614.27

### РОЗВИТОК АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА УМОВ ПЕРЕБУДОВИ

Є. Ф. ПАКРИШ

*Начальник аптечного управління Київського облвиконкому*

У нашій країні здійснюється величезна за масштабами робота по виконанню рішень XXVII з'їзду КПРС. В усіх ланках народного господарства йде перебудова господарського механізму, перебудова в мисленні і конкретних справах.

1986 рік дав нам перші результати реалізації курсу на прискорення соціально-економічного розвитку. Трудящі області забезпечили нарощування темпів росту виробництва, виконали план у промисловості, збільшили заготівлю сільськогосподарської продукції. В установлені

строки здано найважливіші потужності, виконано плани введення житла, шкіл, лікарень.

У загальну справу охорони здоров'я населення Київщини внесли внесок і аптечні працівники.

У 1986 р. робота аптечного управління була спрямована на більш повне та повсюдне забезпечення хворих лікарськими засобами на основі більш чіткої організації доставки їх в аптеки аптечним складом; зміцнення взаємозв'язку з лікувальними закладами; розширення номенклатури лікарських засобів,

використовуваних лікарями в лікувальній практиці, постійного зв'язку з населенням, робітниками підприємств, колгоспів, будов. Поряд з цим ми займалися пошуками нових організаційних форм забезпечення лікарської допомоги, підвищення рівня організації праці та ефективності виробництва, вихованням у аптечних працівників причетності до загальної справи і відповідальності на кожній ділянці. Проведення цих заходів дало можливість підвищити культуру та якість обслуговування населення, добитися повного забезпечення населення лікарськими засобами за рецептами лікарів, про що свідчить відсутність листів від населення з питань забезпечення медикаментами, перевиконати показники народногосподарського плану, намітити наступні етапи роботи.

Перехідний Червоний прапор Міністерства охорони здоров'я СРСР і Центрального комітету профспілки медичних працівників, який вручений колективу аптечних працівників Київської області за підсумками Всесоюзного соціалістичного змагання аптечних управлінь за четвертий квартал 1986 року, ми прийняли з почуттям величезної подяки і усвідомлення відповідальності та важливості поставлених перед нами завдань.

Оскільки рівень аптечної служби багато в чому визначає матеріально-технічна база, ми провели аналіз забезпеченості і розрахунки потреби в аптечних установах по кожному району і місту на поточну п'ятирічку і на період до 2000 року. Аналіз показав, що в цілому співвідношення аптечних установ і населення області в межах нормативних показників. У розрізі ж районів картина неоднакова і, крім того, потреба в аптеках зростатиме у зв'язку із зростанням населення. На підставі цих даних розроблено і погоджено з усіма виконкомом пропозиції по доведенню кількості аптек до нормативної потреби, а також по зміцненню матеріально-технічної бази існуючих аптек.

Аптечна мережа в містах області продовжуватиме розвиватися традиційним способом — за рахунок використання площ, що виділяються для індивідуального проектування вбудовано-пробудованих аптек у ба-

гатоповерхових жилих будинках новобудов. Таким чином розв'язані питання організації нових аптек, яких не вистачало за нормативами, в Обухові, Переяславі-Хмельницькому, Рокитному, Білій Церкві, Броварах, Ірпені, а також переведення у відповідні умови Вижгородської, Сквирської та Макарівської центральних районних аптек.

За рахунок державних капіталовкладень рішенням Київського облвиконкому намічено побудувати приміщення для центральних районних аптек в селищах Іванкові та Згурівці, аптеки І групи у Ворзелі.

З реалізацією цього рішення буде завершена у дванадцятій п'ятирічці робота по зміцненню матеріально-технічної бази центральних районних аптек області.

До деякої міри складніше стоїть справа із зміцненням бази сільської аптечної мережі. І хоч нині величезна увага приділяється підвищенню соціально-культурного рівня сільського населення, складовою частиною якого є розвиток об'єктів соціально-побутового призначення й охорони здоров'я, в документах, в яких передбачено будівництво дільничних лікарень, лікарських амбулаторій, фельдшерсько-акушерських пунктів, не знайшли відображення аптечні установи. У зв'язку з цим ми вимушені перед фінансовими та іншими органами доводити необхідність розвитку аптечної мережі. Тому в останні роки темпи росту і зміцнення матеріально-технічної бази сільської мережі області значно відстали від попередніх. Цим же пояснюється і існуюча диспропорція між сільськими лікарськими амбулаторіями й аптеками. На наш погляд, дане питання вимагає уважного підходу і розв'язання на рівні Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я СРСР.

Вирішенню багатьох організаційних питань поліпшення медикаментозного постачання аптечних установ та лікувально-профілактичних закладів сприятиме введення в експлуатацію нового аптечного складу, який збудований за індивідуальним проектом повторного застосування кошторисною вартістю близько 4 млн. крб., загальною площею складських приміщень 17,1

тис. кв. м. Він являє собою комплекс кількох споруд складського, технічного й адміністративно-побутового призначення. До них відносяться основне приміщення складу для розміщення медикаментів і предметів медичного призначення, склад вогнебезпечних речовин, адміністративно-побутовий корпус, насосна і каналізаційно-насосна станція, електростанція та інші технічні і господарські будівлі. У перспективі передбачено будівництво другої черги складу: гаражів, холодного складу, очисних споруд.

У процесі удосконалення визначення потреби і раціонального розподілу наявного арсеналу ліків передбачено і далі впроваджувати і використовувати широкі можливості обчислювальної техніки.

На основі вже досягнутого щодо функціонування першої черги комплексу задач АСУ «Аптека» передбачається до кінця п'ятирічки впровадити у практичну діяльність такі програми, як прогнозування потреби в медикаментах, облік та аналіз надходження медичних товарів, управління запасами і розподіл медикаментів в мережі. Поряд з цим з метою удосконалення рівня управління аптечною службою обчислювальна техніка допоможе нам розв'язати задачі по плануванню розвитку аптечного господарства, обліку й управлінню фармацевтичними кадрами, комплексній механізації бухгалтерського обліку та звітності.

Виходячи з цього, вже у найближчий час ми намітили організувати автоматизоване робоче місце інспектора-провізора відділу організації постачання і торгівлі медичними товарами, спеціалістів економічної та бухгалтерської служб. Однак нас турбують ті витрати, які ми несемо у зв'язку з експлуатацією машин ЕОМ ЕС-1033. Розв'язок задач другої черги необхідно проводити на мікропроцесорній техніці типу «Искра» і «Нева», що дасть можливість на 50—60 тис. крб. у рік зменшити вартість експлуатації, і підвищити продуктивність праці.

У загальному комплексі заходів по дальшому удосконаленню медикаментозного забезпечення населення великі і відповідальні завдання стоять перед довідково-інформацій-

ною службою області. Для успішного їх розв'язання важливо забезпечити сучасний рівень технічного оснащення всіх ланок цієї служби і насамперед кабінетів фармацевтичної інформації.

Беручи до уваги те, що лікарі використовують у практиці лише 50—60% всього асортименту лікарських засобів, ми активізуємо інформаційну роботу щодо впровадження в їх практику решти медикаментів, забезпечивши участь у ній обласних та районних спеціалістів.

Доведення практично до кожного лікаря в повному обсязі висококваліфікованої та оперативної інформації з використанням усіх форм та методів її проведення, пропаганда досвіду роботи кращих аптечних колективів допоможуть нам успішно розв'язувати завдання, що стоять перед службою інформації.

Важливим показником діяльності аптечної установи є рентабельність, що забезпечується економічно обґрунтованим господарюванням. Незважаючи на те, що в цілому по області результати господарської діяльності позитивні, за підсумками роботи за 1986 р. по ряду аптек ми маємо збитки. Переважно це невеликі за товарооборотом аптеки, витрати яких, зв'язані з їх діяльністю, перевищують доходи. До того ж за роки одинадцятирічної п'ятирічки з ряду причин склалася тенденція до зниження прибутковості. Розв'язання цієї проблеми ми вбачаємо в упорядкуванні оптових цін.

На сучасному етапі вимагає докорінної зміни методика планування і система преміювання в аптечній мережі. Необхідно викоренити принцип планування «від досягнутого», оскільки хороша робота у поточному році може погіршити економічне положення в наступному. Але це питання розв'язати самостійно аптекоуправління не може, його необхідно вирішити на рівні Міністерства охорони здоров'я СРСР.

Є у нас і внутрішні резерви підвищення рентабельності: це зменшення непродуктивних втрат по тарі, витрат на банківські кредити по завезенню медичних товарів, скорочення вартості експлуатації обчислювальної техніки та інші.

Досягнуті позитивні результати, безумовно, є здобутком всіх ап-

техних працівників області. Однак безперечно і те, що ряд колективів працює ініціативніше й організованіше і досягли кращих у порівнянні з іншими показників у роботі.

На протязі 1986 року за умовами обласного соціалістичного змагання займали призові місця і виходили переможцями колективи центральних районних аптек № 24 м. Борисполя (завідуючий О. О. Михнюк), № 4 сел. Бородянки (завідуючий А. Й. Ігнатівський), № 10 сел. Макарова (завідуючий В. В. Мельгевський), № 8 сел. Іванкова (завідуючий М. М. Лоевський), міжлікарняних та лікарняних аптек № 243, що обслуговує обласну клінічну лікарню (завідуюча В. П. Стрий), № 173 м. Миронівки (завідуюча Р. В. Гийденко), сільських аптек № 226 с. Побережки Богуславського району (завідуюча Г. С. Пустовит), № 90 с. Гуровщини Києво-Святошинського району (завідуюча А. П. Коваленко), № 198 с. Циблі Переяслава-Хмельницького району (завідуюча К. Л. Дейнека).

Заслуженим авторитетом серед медичної та фармацевтичної громадськості і населення користуються М. Я. Гусенко, заступник завідуючої лікарняною аптекою № 243, Т. М. Садовська, провізор-технолог центральної районної аптеки № 14 м. Фастова, Л. Ю. Сарбаєва, провізор-аналітик центральної районної аптеки № 22 м. Тетієва, Л. І. Пилипенко, завідуюча аптекою № 88

с. Жукина Вижгородського району, І. М. Кравченко, вантажник фармацевтичної фабрики, С. Я. Боровець, столяр майстерні по виготовленню і ремонту аптечних меблів, завідуючі відділами аптечного складу: Т. С. Федоренко, Л. М. Вернигора та багато інших. У важкі дні ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС поряд з лікарями, фельдшерами, медсестрами несли вахту і фармацевти Київщини, які проявили високу громадянську позицію і професійну відповідальність. Слова щирої вдячності слід принести всім аптечним працівникам, хто стояв на вахті у Чорнобилі: О. О. Філіпенко, В. П. Стрий, О. І. Климову, В. С. Дударю, Ф. А. Зубкову, В. М. Гушелою, В. В. Дударчуку та багатьом іншим.

Умови і ритм, в якому працює зараз наша країна, вимагають від кожного працівника поряд з глибокими професійними знаннями організованості, ініціативи, відповідальності, творчого пошуку. Саме з таких позицій ми будемо виходити, проводячи роботу щодо професійної підготовки фармацевтичних кадрів, їх виховання і розстановки.

Нині колектив аптечного управління Київського облвиконкому включився у виконання взятих на честь 70-річчя Великого Жовтня соціалістичних зобов'язань, які ми з честю виконаємо.

Надійшла в редакцію 20.05.87

### **З досвіду роботи**

УДК 614.27

#### **ПРО ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ПЛАНУВАННЯ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ**

Є. В. КУНАХ

*Аптечне управління Волинського облвиконкому*

Важливою ділянкою роботи аптекних управлінь є щорічне складання заявки на лікарські засоби, від правильності якої залежить те, як ми забезпечимо населення потрібними медикаментами у наступний період. Вбачаючи в цьому один з резервів дальшого поліпшення роботи аптечної служби, ми поставили собі завдання домогтися визна-

чення оптимальної потреби населення та лікувально-профілактичних закладів Волині в лікарських засобах. Розпочали цю роботу з пошуку причин коливань щорічних заявок на лікарські засоби, які підтвердили переоцінку пріоритетного, але не єдиного критерію — споживання за попередні роки при недооцінці інших факторів. Таким чином, наші

знання лишалися однопорядковими і прив'язувалися до однієї системи координат.

Застосування ефективних розрахункових методик і методу колективних експертних оцінок наближали розрахунок потреби до реальної, однак, як і раніше, не виключали помилок.

Оптимальним, на нашу думку, був підхід, який ураховував взаємозв'язок різних умов, що впливають на визначення потреби в лікарських засобах, вивчав загальні закономірності споживання медикаментів у цілому, детальний аналіз препаратів і груп, визначення взаємозалежності між споживанням окремих препаратів і груп в часі, розрізі рівнів управління, окремих установ, нозологічних форм захворювань. Саме такий підхід переконав нас у тому, що досліджувана проблема є системною.

На відміну від інших систем потреба в лікарських засобах піддається впливу багатьох факторів, притаманних тільки лікуванню, і максимальне їх виявлення та інтеграцію в системі може забезпечити обгрунтоване планування щорічної заявки.

Входом для системи є номенклатура лікарських засобів — інвентар бланка заявки, станом системи — весь шуканий комплекс параметрів та умов, що впливають на вихід, мета — визначення потреби в лікарських засобах. І хоч в літературі запропоновані різні класифікації факторів, що формують споживання, для розробників моделей постійно не вистачає інформації.

Ми зробили спробу виділити поряд з новими універсальними фактори, специфічні для Волині, і ввести їх у систему. Універсальні (загальносоюзні) фактори не залежать від регіона їх застосування і поділяються на постійні, що діють у будь-який відрізок часу (базисні та допоміжні), і змінні. До них можна віднести захворюваність і хворобливість та їх структуру; перехідні лишки; сезонність перебігу окремих захворювань (bronхіальна астма, ревматизм, псоріаз, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки); виділені фонди; кількість лікувально-профілактичних закладів з потужністю їх ліжкового фон-

ду та профілізацією останнього; кількість лікарів та фармацевтів; чисельність населення; його статеві-віковий склад; споживання лікарських засобів за ряд попередніх років та його екстраполяцію; використання методик по визначенню потреби у специфічних лікарських засобах, методу експертних оцінок обласних, районних спеціалістів з інтерв'юванням лікарів-клініцистів, оцінки рівня та якості фармацевтичної інформації, обліку строку придатності препаратів тощо.

До змінних факторів ми відносимо епідемії (грип, ГРВІ, вірусний гепатит), нові аспекти застосування раніше відомих препаратів (наприклад, антидепресант меліпрамін при нетриманні сечі, антигельмінтик декарис як імуностимулятор, гіпнотики та антиепілептики, барбітурати як антигіпоксанти, протівірусний препарат мідентан як антипаркінсонік, трихопол як протиналкогольний і антибактеріальний препарат) і, з другого боку, виключення з фармакопеї таких препаратів, як дифрил, гомфотин; перегляд дозувань (етмозин з 150 мг до 1000 мг на добу, вітамін А з 250 тис. МО до 5 тис. МО, вітамін С при ГРВІ і грипі до 1 г на добу; з'явлення нових хвороб: СПІДу, «хвороби легіонерів»; прихильність лікарів до певних лікувальних поглядів різних наукових шкіл; поступове виведення з широкої лікувальної практики деяких препаратів під впливом негативної інформації (місклерон, протидіабетичні препарати бігуаніди глібутид, адебіт, дифромін та ін.); нерівномірність серійного промислового виробництва запланованих до випуску препаратів (кверсалін, трифтазин, фосфаден), визнана деякими авторами, як постійний змінний фактор.

Крім універсальних, для кожного регіона існують і місцеві фактори, які вносять свої корективи. Зокрема, Волинська область відрізняється деякими геохімічними (тут мало йоду у ґрунті та воді), епідеміологічними, демографічними (перевага сільського населення) особливостями, які обов'язково слід брати до уваги при визначенні потреби в лікарських засобах.

Певні зміни у складанні заявки повинні відбутися і у зв'язку з

проведенням загальної диспансеризації населення, оскільки вона дасть можливість виявити багатьох громадян у стані передхвороби, що відіб'ється на рівні захворюваності, її структурі і приведе до збільшення деяких позицій заявки. При цьому значно зросте реєстрація найпоширеніших прихованих та хронічних хвороб: серцево-судинної системи, онкологічних, гастроентерологічних, алергічних, бронхо-легеневих, захворювань нирок і сечовивідних шляхів, депресії. У зв'язку з цим ми визнали за доцільне згрупувати лікарські засоби, потреба в яких зростає, за клініко-фармакологічним критерієм. Особливу увагу було звернуто на протиалергічні лікарські засоби, оскільки детальна інформація про них розпорошена у спеціальній клінічній літературі, а у фармакологічній — обмежена переважно антигістамінними препаратами і кортикостероїдними гормонами. Можна припустити також, що при загальній диспансеризації виявлення алергічних захворювань, при яких хворі не завжди звертаються до лікаря, зростає більшою мірою, ніж іншої патології.

На думку провідних учених, основною інформаційною базою для розрахунку поточної та перспективної потреби в медикаментах повинні бути дані про багаторічну динаміку споживання кожного препарату. З введенням у 1980 р. в УРСР «Книги обліку руху фондів на медикаменти і виробу медичного призначення» на Волині створено інформаційний банк даних про рух заявочних препаратів за минулий період. Однак збільшення реєстрації захворюваності при суцільних диспансерних обстеженнях різко знижує значущість цієї роботи в нових умовах.

Ми широко використовуємо експертну оцінку головних спеціалістів обласного відділу охорони здоров'я, в якій для нас головне значення мають докази істотної фармакотерапевтичної переваги лікарського засобу. Так, наприклад, в області визначалося зрушення на користь коферментних вітамінних препаратів відносно вітамінних (кокарбоксілаза, бенфотіамін відносно вітаміну В<sub>1</sub>, піридоксаль-фосфат і піридоксину гідрохлорид, флавінат, ри-

бофлавіну мононуклеотид і рибофлавін і т. д.).

Отже, метод експертних оцінок, на нашу думку, не пасивний додаток до інформації, яку одержують фармацевти, а є засобом активного широкого впливу на лікувальний процес у кожному регіоні.

Аналіз заявок на специфічні препарати, складених з застосуванням розрахункових методик для визначення потреби, щороку показує їх неповну відповідність заявкам, що ґрунтувалися на експертних оцінках обласних спеціалістів. Це, очевидно, пояснюється уточненням схем лікування, переглядом дозувань, з'явленням більш ефективних препаратів, не врахованих методиками, лікувальними режимами різних наукових шкіл, виділеними асигнуваннями і т. д.

Системне мислення дасть нам можливість відкрити нові фактори, і перелік тих, які ми взяли до уваги, з елементарною інтеграцією їх у наведеній системі не може претендувати на повноту. Розв'язання медичних проблем з застосуванням системного аналізу пов'язано з великими труднощами, які можна подолати обов'язковим співробітництвом лікарів та організаторів охорони здоров'я із спеціалістами по системному аналізу і математичному моделюванню.

Нас не задовольняє існуючий підхід, коли планові органи, плануючи товарооборот і затверджуючи заявку, виходять переважно з принципу рентабельності установ, без аналізу змісту формулюючих заявку факторів. Ми вважаємо такий підхід неприйнятним, оскільки повернення здоров'я і працездатності багатьом хворим зрештою дає значний економічний ефект. Отже, в охороні здоров'я економічність галузі слід оцінювати, насамперед виходячи з соціальних та медичних показників.

Як і в усій фармацевтичній службі, в організації лікарського обслуговування населення Волині передбачається провести ряд заходів по його удосконаленню. Для зручності в роботі ми розмістили відділ збуту в одному приміщенні з торговим відділом, керуючись доцільністю, що забезпечило постійну спадкоємність і взаємодію, при якій оперативне знання руху лікарських фон-

дів і перспектив їх надходження забезпечує найраціональніший їх розподіл. Поряд з цим встановлено порядок досилання препаратів, які надходять, не чекаючи чергового планового завезення, що стало додатковим резервом прискорення їх оборотності. З цією метою деякі медичні товари доставляються в аптеки безпосередньо з залізниці, минаючи аптечний склад.

Невід'ємною ділянкою роботи по визначенню потреби і раціональному використанню лікарських засобів є фармацевтична інформація. Проте нас уже не задовольняє сьогоднішня роль фармацевтичної інформації, як механічного диспетчера. Тому ми вважаємо доцільним об'єднання торгового відділу та відділу вивчення попиту та інформації із збереженням адміністративної автономії останнього.

Порівняно низький КПД фармацевтичної інформації проявляється в уповільненні оборотності ефективних лікарських засобів, таких, наприклад, як  $\beta$ -адреноблокатори; антидепресанти зі стимулюючою дією; мідокалм, що поєднує в собі унікальну потрійну дію: міорелаксуючу, судинорозширювальну і поліпшуючу мозковий метаболізм, та ін. Аналіз показав, що основною причиною такої ситуації є неправильне ставлення лікарів до одержаної фармацевтичної інформації. Беручи до уваги хронічний дефіцит деяких лікарських препаратів, лікарі підсвідомо вважають, що працівники служби фармацевтичної інформації прагнуть нав'язати їм препарати, які є в достатніх кількостях. У ряді випадків фармацевтична інформація не задовольняє лікарів через недостатню клініко-фармакологічну обізнаність працівника, що здійснює цю роботу, і через його невмін-

ня переконати лікаря в перевагах рекомендованого препарату. Отже, найближчим часом слід підвищити авторитет служби фармацевтичної інформації і приділити увагу підвищенню клініко-фармацевтичних знань провізорів-інформаторів.

У тій систематичній копійчій роботі, яка провадиться в нашій області щодо визначення потреби в лікарських засобах, трапляються і певні прорахунки. Так, керуючись усередненими даними про витрату вітаміну  $D_2$  у спиртовому і масляному розчинах у минулі роки, ми не взяли до уваги, що певна його частина йшла на ветеринарні потреби. Коли ж зооветпостач одержав вітамін  $D_2$  у достатніх кількостях, наша заявка на цей препарат виявилася завищеною. Нині ми разом з головним педіатром обласного відділу охорони здоров'я розробили методику планування потреби у вітаміні  $D$  і заклали її у заявку на 1988 рік.

Крім об'єктивних труднощів, що супроводжують велику працю по складанню щорічної заявки на лікарські засоби, ускладнюють цю роботу строки для її складання, жорстко регламентовані Головним аптечним управлінням Міністерства охорони здоров'я УРСР. Нам доводиться складати заявку, обробляючи вихідну інформацію за значно менший час, ніж це потрібно для більшої достовірності. Було б дуже корисно для справи, щоб Головне аптечне управління переглянуло строки подання заявок на медикаменти з областей у бік їх збільшення. Певну допомогу з питання правильного визначення потреби в медикаментах з прив'язкою до місцевих умов ми б хотіли одержати і від фармацевтичної науки.

Надійшла в редакцію 27.03.87.

УДК 546(042):615.19

#### ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ ЛАБОРАТОРНОГО ЗАНЯТТЯ З АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВУЗІВ ТА ФАКУЛЬТЕТІВ

П. А. ГНЕДКОВ

Запорізький медичний інститут

Успішне рішення поставленої XXVII з'їздом КІРС проблеми підвищення ефективності підготовки та використання спеціалістів залежить від якості навчання.

Для реалізації поставлених завдань у Запорізькому медичному інституті вживають ряд заходів щодо поліпшення організаційних форм навчання — лекцій, семінарів, лабораторних та практичних занять, виробничої та суспільно-політичної практики, забезпечення поглиблення самостійної роботи студентів, розвитку їх творчих здібностей.

В останні роки методика проведення занять та лекцій на кафедрі аналітичної хімії 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 лабораторних занять, складанню плану їх проведення та ін.

Відомо, що в навчально-виховному процесі фармацевтичних інститутів та фармацевтичних факультетів медичних вузів поряд з лекціями важливе місце займають лабораторно-практичні заняття, основним завданням яких поряд з закріпленням теоретичних знань, одержаних студентами на лекціях, з підручників, монографій, є формування в них професійних умінь та навичок, зокрема відносно аналітичної хімії навичок точного експериментування, виконання різноманітних видів аналізу згідно з Державною фармакопеею СРСР та діючою науково-технічною документацією з метрологічною оцінкою їх результатів, а також придбання умінь вирішувати різні завдання, зв'язані з аналітичною практикою: ставити найпростіші навчально-дослідні хіміко-аналітичні експерименти, знати можливості найважливіших хімічних, фізичних та фізико-хімічних методів якісного та кількісного аналізу і т. д.

Виходячи з вищевказаного, при методичній розробці лабораторних занять було вироблено їх оптимальну організаційну структуру. При цьому ми враховували, що основними вимогами до лабораторного заняття є:

1. Наближення до умов практичної роботи по даній спеціальності провізора-аналітика;

2. Перенесення акценту з діяльності викладача на діяльність студентів, забезпечення при цьому максимальної самостійності їх роботи;

3. Засвоєння студентами не окремих відомостей та фактів, а способів професійної

діяльності, загальних принципів та основних методів конкретної роботи.

Ми також брали до уваги, що кожне лабораторне заняття повинно уточнювати і деталізувати знання, здобуті студентами на лекціях та в результаті вивчення літератури; знайомити з методами і засобами науки та формувати вміння і навички їх практичного застосування; на основі вивчення окремих явищ та фактів розкривати загальні закономірності процесів; зводити розрізнені знання в певну систему; розкривати зв'язки і відносини між темами даної та іншими навчальними дисциплінами; формувати вміння та навички самостійного рішення науково-практичних питань; на конкретних прикладах вирішувати завдання виховного характеру.

Безумовно, для того щоб лабораторно-практичне заняття деталізувало, уточнювало і розвивало знання, студент повинен їх уже мати. Тому обов'язковою умовою ефективності заняття є попереднє прослуховування лекцій, вивчення літератури і безпосередня самостійна підготовка за певним планом до даного заняття. При цьому не можна не брати до уваги, що для освоєння та осмислення інформації необхідний час, тому бажано, щоб залежно від обсягу учбового матеріалу між заняттями був деякий інтервал.

І ще, основною і обов'язковою умовою успішного вирішення завдань лабораторного заняття може бути тільки організація активної самостійної пізнавальної діяльності студентів. Саме така діяльність, що здатна розкрити творчі можливості кожного студента групи, повинна займати більшу частину часу заняття.

Однак ефективність заняття зумовлюється не тільки часом, відведеним на той або інший вид учбової діяльності, але й раціональним його використанням. Досягнення високої ефективності заняття вимагає чіткої, логічної і дидактично обгрунтованої його організації, яка передбачає виділення та опрацювання цілого ряду елементів.

Зупинимось детально на розробці методичних вказівок до лабораторної роботи з кількісного аналізу. Спочатку дамо оптимальну, на наш погляд, схему методичної розробки з короткою характеристикою кожного розділу, а потім для прикладу наведемо зразок її для окремого конкретного заняття.

1. Тема.

Назва теми зумовлена учбовою програмою.

2. Мотивація вивчення теми та її методологічна спрямованість. Актуальність вивчення теми, виховна мета визначається,

Таблиця 1

План та організаційна структура лабораторного заняття

№ пп	Етапи заняття	Тривалість, хв	Рівень засвоєння	Обладнання	Засоби активізації та способи виховного впливу на студентів
1.	Підготовчий етап				
1.1.	Організаційний момент	3			
1.2.	Мотивація вивчення теми, постановка мети заняття (вступне слово викладача)	5	II	Структурно-логічна схема учбового матеріалу теми	Актуальність теми та постановка мети
2.	Виявлення вихідного рівня знань студентів (програмований контроль)	10	II—III	Орієнтаційні картки по виявленню вихідного рівня знань-умінь	Використання таблиць, довідкової літератури
3.	Корекція вихідного рівня знань-умінь студентів (розгляд правил зважування на аналітичних терезах; правил роботи з мірним посудом та його калібрування)	40	II—III	Довідкова література, аналітичні терези, мірний посуд	Те ж
4.	Організація самостійної роботи студентів (цільові вказівки викладача, техніка безпеки)	5	II	Інструкції по техніці безпеки	безпеки, стенд по техніці безпеки
5.	Лабораторна робота (навчальне завдання)			Практикум з аналітичної хімії, учбові посібники, довідник з аналітичної хімії	Використання методів поточного контролю та способів самоконтролю
5.1.	Калібрування мірного посуду (перевірка місткості мірної колби та піпетки)				
5.2.	Приготування стандартних розчинів (0,1 н. розчинів соляної кислоти та їдкою натру)	135	III		
6.	Заключний етап				
	— кінцевий контроль досягнення мети заняття (обговорення результатів);	20	III	Експериментальні дані, лабораторний журнал	
	— підведення підсумків (заключне слово викладача, вказівки до наступного заняття)	5	II	Результати експериментальних даних; ГОСТ на мірний посуд 1770-74	

виходячи із завдань формування особистих якостей спеціаліста (провізора-аналітика): зокрема, формування у студентів діалектико-матеріалістичного світогляду, творчого мислення, вміння аналізувати факти та явища і критично до них ставитись, адаптуватись в нових умовах та ін.

### 3. Мета заняття.

Мета, за К. Марксом, визначає засоби та характер праці. Зазначене положення повною мірою відноситься до навчання як цілеспрямованого та доцільного процесу. У зв'язку з цим виділяється мета загальна та учбові цілі — цільові (дидактичні) задачі.

#### 3.1. Мета загальна.

Розкриває місце і значення матеріалу заняття для даної учбової дисципліни, для інших дисциплін, для практичної діяльності даного профілю (провізора-аналітика).

#### 3.2. Цільові (дидактичні) задачі.

Вказують, що повинен знати, чого навчитись, якими вміннями та навичками має оволодіти студент у результаті заняття.

#### 4. Завдання для самопідготовки.

Для досягнення поставленої мети заняття студент повинен вивчити основний матеріал програми по даній темі згідно з рекомендованою літературою. З урахуванням теми заняття дається перелік необхідних знань, які повинен мати студент після підготовки до заняття.

Для оптимізації навчального процесу вважаємо необхідним у цьому розділі давати навчальні задачі розв'язання типових задач та завдання для самостійного розв'язання задач.

У списку літератури наводиться обов'язкова і додаткова література для студентів.

### 5. План та організаційна структура заняття.

Планування змісту навчання займає центральне місце в організації навчального процесу і вимагає великої уваги. Для досягнення поставленої мети необхідно виявити вихідний рівень знань студентів і, в разі його невідповідності відомим вимогам, внести корективи, щоб домогтись необхідного базисного рівня засвоєння програмного матеріалу та вміння розв'язувати проблемно-ситуаційні задачі.

Оптимальна форма лабораторного заняття передбачає використання сучасних технічних засобів навчання та контролю. Вони допомагають удосконалити процес засвоєння, підвищувати ефективність праці викладача та учбової діяльності студентів.

Для більшої ефективності етапи заняття бажано регламентувати (для прикладу див. табл. 1).

#### 6. Заключний етап.

Включає кінцевий контроль досягнення мети заняття шляхом прийому та обгово-

Таблиця 2

Матеріали для виконання лабораторної роботи по темі заняття (орієнтаційна картка)

№ п/п	Учбові завдання	Вказівки
1	Навчитись зважувати на аналітичних терезах	При виконанні роботи користуватися: — Правилами поводження з аналітичними терезами (учбові посібники: Практикум по аналитической химии.— М., 1983.— С. 132—134; Алексеев В. Н. Количественный анализ.— М., 1972.— С. 15—25; Крешков А. П. Основы аналитической химии.— М., 1976.— Кн. 2.— С. 27—31); — технікою зважування на аналітичних терезах (учбові посібники: див. вище).
2	Навчитись проводити калібрування мірного посуду	При виконанні робіт користуватися літературою: Практикум по аналитической химии.— М., 1983.— С. 148—149. Алексеев В. Н. Количественный анализ.— М., 1972.— С. 208—209. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С. 831, 832, 837.
3	Навчитись готувати стандартні розчини	При виконанні робіт користуватися літературою: Практикум по аналитической химии.— М., 1983.— С. 161, 165; Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.— М.: Медицина, — 1968.— С. 831—832, 837.
4	Навчитись опрацювати результати експерименту і давати правильну метрологічну оцінку одержаних результатів	1. Кожний студент виконує індивідуальну роботу по перевірці місткості мірної колби та піпетки, результати записує в лабораторний журнал. 2. Кожний студент опрацює результати експерименту, керуючись прикладами та вказівками з лабораторного практикуму. 3. Студенти проводять обговорення одержаних результатів з теоретичним обґрунтуванням та роблять висновки про можливість використання мірного посуду в аналітичній практиці (наприклад, колба на 200 мл, яка має поправку 0,13 мл, може бути визнана посудом 2-го класу, але не проходить за 1-м класом — допустиме відхилення — $\pm 0,10$ мл. Якщо ж вона була одержана як колба 1-го класу, то на завод-виготовлювач можна послати рекламацию). Література. Див. вище, до п. 2.

рення результатів експерименту (захист протоколів) з питання метрологічної оцінки одержаних даних, резюме, загальні висновки з головних питань теми, відповіді на можливі запитання студентів, вказівки до наступного заняття.

7. Питання для самоконтролю студентів.  
З урахуванням того, що студент повинен знати і що повинен уміти, наводяться контрольні питання для самоконтролю та взаємоконтролю студентів.

Таким чином, до вибору оптимальної організаційної структури лабораторного заняття нами використаний комплексний підхід з урахуванням системи складаючих дидактичних принципів вищої школи.

Нижче наводимо зразок окремого конкретного заняття.

1. Тема: Вступ до кількісного аналізу. Титриметрія. Техніка хімічного експерименту та метрологія в титриметричному аналізі.

2. Мотивація вивчення теми та її методологічна спрямованість.

Результати кількісного аналізу мають велике практичне значення для підвищення якості продукції народного господарства, для практичної діяльності провізора-аналітика. Так, кількісний аналіз дозволяє визначити відповідність характеристик речовин, лікарських препаратів та інших мате-

ріалів вимогам нормативно-технічної документації (НТД); тому кількісний аналіз — основний засіб визначення якості речовин, якості лікарських препаратів, чого особливо вимагають рішення XXVII з'їзду КПРС. У зв'язку з цим особливої актуальності набувають метрологічні аспекти кількісного аналізу, до яких насамперед відносять відтворюваність та правильність аналізу.

Важливим завданням кількісного аналізу є придбання студентами практичних навичок, у тому числі навичок точного експериментування; він має надзвичайно велике значення для формування науково обґрунтованого, матеріалістичного світогляду та діалектичного мислення у студентів. Так, правильно написане рівняння реакції, яке лежить в основі того або іншого методу титриметричного аналізу, є вираженням закону збереження маси речовини; окислювально-відновні реакції, які лежать в основі редокс-методів, являють собою єдність двох протилежних процесів — окислення та відновлення, проявлення одного з основних законів матеріалістичної діалектики — закону єдності та боротьби протилежностей.

3.1. Мета загальна:

— уміти обґрунтувати місце та значення методів кількісного (титриметричного) аналізу в науці, техніці, фармації;

— опанувати техніку хімічного експерименту в титриметрії.

### 3.2. Цільові (дидактичні) задачі:

— з'ясувати зміст курсу «кількісний аналіз», задачі та значення його у фармації, техніці, науці у світлі рішень XXVII з'їзду КІПС;

— знати теоретичні основи титриметрії; навчитися:

— зважувати на аналітичних терезах;  
— проводити калібрування мірного посуду;

— готувати стандартні розчини;  
— опрацьовувати результати експерименту і давати правильну метрологічну оцінку одержаних результатів.

### 4. Завдання для самопідготовки.

Після підготовки до заняття студент повинен знати:

— задачі кількісного аналізу, значення його для підвищення якості продукції на-

родного господарства, для практичної діяльності провізора-аналітика;

— теоретичні основи титриметричного аналізу;

— загальні правила користування аналітичними терезами, правила зважування;

— правила роботи з мірним посудом, перевірки його місткості;

— задачі хімічної метрології, зокрема основні метрологічні характеристики типових титриметричних методик;

— правила роботи і техніки безпеки в аналітичній лабораторії;

— правила ведення лабораторного журналу.

5. План та організаційна структура лабораторного заняття (див. табл. 1).

6. Матеріали для виконання лабораторної роботи по темі заняття (орієнтаційна картка) (табл. 2).

1. Единая методическая система как методика внедрения современных достижений педагогической науки в практику / *Каган В. И., Сычеников И. А., Галатенко Н. А. и др.*— М.: I Моск. мед. ин-т, 1980.—21 с.; 2. Потребности и мотивы учебной деятельности студента медвуза / *пед. ред. Ю. М. Орлова.*— М.: I Моск. мед. ин-т, 1976.—25 с.; 3. Проектирование лекций и практических занятий в медицинском институте. — К.: РМК МЗ УССР, 1981.—133 с.; 4. *Татур Ю. Г.* Методическая работа — какой ей быть? // *Вестн. высш. шк.*—1986.—№ 6.—С. 25—29; 5. Управление процессом обучения в медицинском вузе: *Метод. рекомендации.* — К.: РМК МЗ УССР, 1983. — 25 с.

Надійшла в редакцію 21.12.86.

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.281:547.835.3

### АКРИДИН — ОСНОВА ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*О. К. СУХОМЛИНОВ, ДИЛІП КУМАР ШАХА, З. Г. СИЧОВА,  
Г. М. ГРИЩЕНКО, І. О. СУХОМЛИНОВА*

*Харківський державний фармацевтичний інститут*

#### ПОВІДОМЛЕННЯ III

У природних продуктах похідні акридину були виявлені в 1949 р. (42). У 1948 р. Хьюкс, Лейхі, Прайс і Вебб (27) відкрили при дослідженні деяких представників австралійської флори акридинові алкалоїди. З цих рослин, які відносяться до родини Rutaceae, виділено 8 оптично неактивних акридинових алкалоїдів, які є похідними три- і тетраоксіакридину-9.

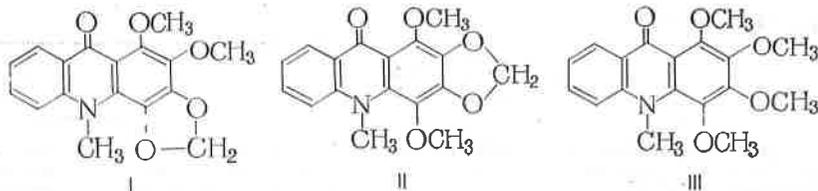
Заміщеними N-метил-9-акридонами (32) є три алкалоїди — мелікопін, мелікопідин і мелікопідин, вперше виявлені в 1949 р. Вони виділені з кори і листя австралійського дерева родини Rutaceae, *Melicope fareana*. У корі міститься 3% алкалоїдів, а в листі — 1,5%. Вони мають таку будову: мелікопін (I) — 1,2-диметоксн-3-, 4-метилендіоксн-N-метилакридон, мелікопідин (II) — 1,4-диметоксн-2,3-метилендіоксн-N-метилакридон, мелікопідин (III) — 1,2,3,4-тетраметоксн-N-метилакридон.

Алкалоїди акридинів мають слабкі основні властивості і тому не здатні до утворення стійких солей.

У 1952—1955 рр. Юнусов і Сидякін виділили з середньоазійської рослини *Narphylum dubium* Euq. kog. (родина Rutaceae) ряд алкалоїдів, які відносяться до похідних акридину (23).

Відомо близько 25 алкалоїдів похідних акридину, виділених з різних рослин (26, 28, 43). В літературі розглядається можливий біосинтетичний шлях до акридинових алкалоїдів (29). Описано синтез і туберкулостатичну активність деяких похідних акридину (7). Особливий інтерес являє тіо-семікарбазон 9-акридинальдегіду, запропонований для лікування резистентних форм мікобактерій туберкульозу (9). Інтенсивно ведуться дослідження сполук акридину, які інгібують ріст пухлин (24, 31, 39, 40, 50). Здійснюється синтез похідних акридину, структурно близьких деяким хіміотерапевтичним препаратам (13).

Патентуються сполуки, придатні як напівпродукти для одержання фармакодинамічних 9-аміноалкілакридинів, що використовуються як транквілізатори, антидепре-



санти, протиблювотні, антигістамінні, протисудорожні і протизапальні препарати (37).

Патентуються заміщені 9-бензилакридини, які розширюють коронарні судини і застосовуються при лікуванні стенокардії.

Деякі похідні акридину і акридону мають психотропну активність (12, 16). Так, диметакрин (9,9-диметил-10-диметиламінопропілакридану) та його дезметильний аналог (33,49) виявляють антидепресивну дію.

9-аміно-1,2,3,4-тетрагідроакридин (такрин) є активним аналептиком, ефективним антихолінестеразним засобом і антипсихометиком (16).

Фундаментальні дослідження в галузі хімії акридину були покладені в основу створення нових біологічно активних сполук. Так, описані нові похідні 9-іміно- і 9-гідразоно-10-метилакриданону як потенціально біологічно активні речовини (46). Запатентовано способи синтезу акридинів, що мають антивірусну, протипухлинну (36), аналептичну (36), снотворну і протиблювотну (35) активність, акридонів з антигельмінтними, протигрибковими і протипротозойними властивостями і придатних як протизапальні лікарські речовини (13), а також підвищуючих кровотамувальну дію і стабільність тромбіну.

Серед пошукових досліджень в ряду сірку-азотвмісних сполук слід відмітити роботи, присвячені синтезу і випробуванню на протипромінену активність дітіокарбаматів акридину (8). Показано, що деякі гідразіноакридини мають біологічну активність (6, 15, 18, 19). Здійснено одержання похідних акридину, структурно близьких деяким хіміотерапевтичним агентам (13). Встановлено, що частина синтезованих заміщених за бензольним кільцем 9-(1-п-нітрофеніл-1-окси-2-оксиметилетил) акридинів виявляють протигрибкову активність (22).

Похідні 2-етокси-6,9-діаміноакридину, які містять в положенні 6 азометинову групу з різними арильними і гетероциклічними радикалами, проявляють протимікробну активність (20).

Синтезовані акридиніл-9-тіо- $\alpha$ -карбовоні кислоти, їх солі, ефіри, амідні, гідразиди, серед яких виявлені сполуки з протизапальною, нейрорелептичною, анальгезуючою, антигіпоксичною і протимікробною активністю (14). Описані деякі заміщені акридину з протинамебною активністю (45).

Встановлено, що деякі похідні 9-( $\alpha$ -карбоксіфеніламіно)- і 9-( $\beta$ -карбоксіфеніламіно)-акридиннію гідрохлориду виявляють протизапальний і антиалергічний ефект, а заміщені 9-( $\gamma$ -карбоксіфеніламіно)-акридиннію гідрохлориду поряд з протизапальною мають антивірусну, гіпотензивну, протисудорожну дію (3).

Розроблено методики синтезу солей 9-аміноакридину та його заміщених з ароматич-

ними і гетероциклічними кислотами, азометинових похідних 2-етокси-6,9-діаміноакридину, 9-гідразіноакридинів та їх іліденових похідних. Спектральними дослідженнями показано, що 9-тіосемікарбозидоакридин та його заміщені мають акридинову будову. Серед солей 9-аміноакридину виявлені ефективні сполуки катіонно-аніонної дії (19). Вивчено УФ- та ІЧ-спектри вбирання і будову 5-заміщених 3-(9-акридиніл)-тіазолідиндіону-2,4 (21).

Для випробувань на психотропну і анальгетичну дію синтезовано ряд акридинілгетерилметанів (17). Патентуються способи одержання ацильованих похідних 2-алкокси-6,9-діаміноакридину з антисептичними властивостями (38), акридинілфосфорних сполук з інсектицидною активністю (41).

Нині в арсеналі лікарських засобів (34) налічується більше 20 препаратів акридинового ряду, які застосовуються як протималярійні, антисептики, антигельмінтні засоби, аналептики, антидепресивні речовини та ін. (табл.).

Похідні акридину використовуються не тільки з лікувальною метою, але і в різних ділянках хімічної практики, в тому числі — фармацевтичної.

Акридин та його заміщені виявляють цікаві оптичні властивості — розчини багатьох сполук флуоресцюють, деякі з них мають хіміо- і триболомінесценцію. Виявлено також термохромні і сольватохромні речовини.

В аналітичній хімії сильно флуоресцюючі акридини застосовуються як індикатори для титрування в ультрафіолеті розведених або темних розчинів (10).

Похідні акридину застосовують для люмінесцентного аналізу. Так, стрептоміцини можна визначити вимірюванням кількості флуоресцюючого гідразону, який створюється при реакції стрептоміцину з 9-гідразіноакридином (25). Для флуорометричного визначення первинних аліфатичних амінів (48) і пеніциліну (47) використовують реакцію з 9-ізотіоціанатоакридином. Деякі важкі метали, зокрема сліди цинку, визначають за допомогою акридинтіоціанату (30).

Сульфаніламідні та інші первинні аміни титрують розчином нітриту натрію. Точку еквівалентності можна визначати з допомогою внутрішнього індикатора флавакридину (4). Кінець титрування встановлюється за з'явленням фіолетового забарвлення.

У мікроскопії акридинові фарби, наприклад акридиноранж, застосовуються не тільки у флуоресцентній мікроскопії, але також в мікроскопічних дослідженнях при розпізнаванні вільних і зв'язаних нуклеїнових кислот (11).

У промисловості антибактеріальна активність похідних акридину використовується

Препарати ряду акридину

№ пп	Назва	Характер біологічної дії	№ пп	Назва	Характер біологічної дії
1	9-Аміноакридин (амінакрин)	антисептик	12	9-(3-Діетиламіно-2-гідроксипропіл)-аміно-7-метил-акридин-2-сульфометил-амід (домігон)	хіміотерапевтичний засіб
2	Гідрохлорид 9-аміноакридину (акраміцин, акрамін, мінокрин)	те ж	13	3,6-Біс(диметиламіно)-акридин гідрохлорид (акридиноранж)	барвник для мікроскопії
3	Гідрохлорид 9-аміно-4-метилакридину (неомонакрин, салакрин)	»	14	9-Аміно-1,2,3,4-тетрагідрокридин гідрохлорид (ромонтал, тенакрин)	курареантагоніст, антидог
4	Сульфат 3,6-діаміноакридину (септофлавін, профлавін)	»	15	1,2-Дигідро-3,4-бензакридин-9-карбонова кислота (тетрофан)	нейротропний засіб
5	Суміш 3,6-діаміно-10-метилакридинійхлориду, гідрохлориду і 3,6-діаміноакридину дигідрохлориду (гідрохлорид флавакридину, типфлавін)	високоактивний політропний хіміотерапевтичний препарат	16	10-(3-Диметиламінопропіл)-9,9-диметилакридан (істоніл)	антидепресивний засіб
6	2-етокси-6,9-діаміноакридину лактат (лактат етакридину, риванол)	те ж	17	9,9-Диметил-10-(3-метиламінопропіл)-акридин (монометакрин)	те ж
7	6-Аміно-3-диметиламіно-2,7,10-триметилакридиній хлорид (флавіцид)	»	18	2-Хлор-9-(3-диметиламінопропіл)-акридан	нейролептичний засіб
8	3,6-Диметокси-10-метилакридиній хлорид (синфлавін)	»	19	9-[2- $\alpha$ -Метилфенетиламіно)-етил]-акридин (акридо-рекс)	засіб, що зменшує апетит
9	2-Метокси-6-хлор-9-(1-метил-4-діетиламінобутиламіно)-акридину дигідрохлорид (акрихін)	протималерійний засіб	20	9-(4-Гексилоксифеніл)-10-метилакридиній гідроксид	антидепресивний засіб
10	2-Метокси-6-хлор-9-(3-діетиламіно-2-гідроксипропіламіно)-акридин дигідрохлорид (акраніл)	хіміотерапевтичний засіб	21	5,6-Дигідро-5,5-диметил-бенз [с] акридин-7-карбонова кислота (бензакридин)	антиаритмічний засіб
11	2-Метокси-6-хлор-7-аміно-9-(1-метил-4-діетиламінобутиламіно)-акридину дигідрохлорид (аміноакрихін)	те ж			

для припинення розвитку анаеробних бактерій, які викликають корозію обладнання, і для захисту трубопроводів і обладнання від бактерій, відновлюючих сульфати (44). Акридин і 9-фенілакридин запобігають корозії алюмінію, викликаній соляною кислотою. 9,9-Диметилакридин (ДМА) використовується як антиоксидант гуми.

10,10'-діалкілбіакридилідени використовуються як проміжні сполуки для синтезу солей 10,10'-діалкілбіакридилію, які є сенсibilізаторами електрофотографічних шарів на основі полі-N-епоксипропілкарбазолу (5).

Сполуки акридину (19,20) на протязі ба-

гатьох десятиліть привертають увагу хіміків-синтетиків, аналітиків, фізико-хіміків, біохіміків, мікробіологів, фармацевтів, лікарів та ін.

Інтерес дослідників і практиків до акридинів пояснюється можливістю їх широкого і різнобічного використання.

Акридин — основа для конструювання лікарських засобів з широким спектром дії. В останній час інтенсивно ведуться роботи щодо синтезу біологічно активних речовин в ряду акридину. Вивчається їх хімічна структура, фізико-хімічні властивості, закономірності між хімічною будовою та біологічною дією.

1. Акридин — основа для конструювання лікарських засобів. Пов. 1 / Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Сичова З. Г., Сухомлинова І. О. // Фармац. журн.— 1984.— № 1.— С. 29—34; 2. Акридин — основа для конструювання лікарських засобів. Пов. 2 / Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Сичова З. Г., Сухомлинова І. О. // Там же.— 1984.— № 3.— С. 32—36; 3. Гончаренко Ю. Л. Синтез и биологическая активность производных 9-(карбоксихениламино)-акридиния гидрохлорида // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. Запорожье, 23—25 окт., 1984.— Запорожье, 1984.— С. 137; 4. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С. 799; 5. Григоровский А. М. Успехи химии производных акридина // Успехи химии.— 1952.— № 21.— С. 620—640; 6. Диліп Кумар Шаха. Синтез, свойства и биологическая активность производных акридина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Львов, 1984.— 23 с.; 7. Ермолаева В. Г., Щукина М. Н., Короленок Н. Ф. Синтез замещенных тиомочевин в ряду акридина и гидрированного акридина и их туберкулоstaticкая активность // Хим.-фармац. журн.— 1972.— Т. 6, № 4.— С. 24—26; 8. Изыскание химических соединений с потенциальными свойствами радиопротекторов / Владимиров В. Г., Костюковский Я. Л., Славивецкая Н. К. и др. // Фармакология и токсикология.— 1972.— № 6.— С. 747—752; 9. Иоффе И. С., Томчин А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. V. Тиосемикарбазоны

акридон и N-метилакридона // Журн. общ. химии.—1969.—Т. 39.—С. 1156—1161; 10. Константинова-Шлезингер М. А. Люминесцентный анализ // Изв. АН СССР. Сер. фундам. науки.—1945.—Т. 9.—С. 469—482; 11. Майсель М. Н., Уманская В. П. О механизме действия на микробную клетку четвертичных аммонийных соединений // Микробиология.—1949.—Т. 17, № 4.—С. 14; 12. Машковский М. Д., Полежаева А. И. Некоторые показатели влияния акридинового оранжевого и профлавина на центральную нервную систему // Фармакология и токсикология.—1969.—№ 1.—С. 25—28; 13. Пат. 25740 Япония. Керин Сэяку кабусики койся / Прикура Цутому, Нисино Кэйдо, Утида Хироаки и др. (Япония) // Оpubл. РЖ Химия.—1972.—ЗН 406П; 14. Синтез и биологическая активность акридиния-9-тио- $\alpha$ -карбоновых кислот и их производных / Мартыновский А. А., Штойко Л. А., Тигнеева Н. Н. и др. // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. Запорожье, 23—25 окт.—Запорожье, 1984.—С. 148; 15. Синтез и биологическая активность 9-гидразоакридинів / Мартыновский О. О., Штойко Л. О., Мазур І. А. та ін. // Фармац. журн.—1984.—№ 4.—С. 40—43; 16. Синтез и фармакологические свойства некоторых производных октагидроакридинов / Ермолаева В. Г., Яшунский В. Т., Полегаева А. И. и др. // Хим.-фармац. журн.—1968.—Т. 2, № 6.—С. 20—23; 17. Синтез и фармакологическое изучение производных акридинилгетерилметана / Куриленко В. М., Басова Л. П., Чухачин О. Н. и др. // Там же.—1975.—Т. 9, № 5.—С. 12—14; 18. Синтез похідних 9-(гідразіно)-акридину та їх біологічна активність / Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Сухомлинова І. О. та ін. // Фармац. журн.—1985.—№ 2.—С. 70—71; 19. Синтез, свойства и биологическая активность производных 9-гидразоакридина / Диліп Кумар Шаха, Сухомлинова І. А., Захарова Г. И. и др. // Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. «Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств». Харьков, 18—19 окт. 1983.—Харьков, 1983.—С. 35—36; 20. Синтез та біологічна активність азотметинових похідних 2-етоксн-6,9-діаміноакридину / Сухомлинов О. К., Диліп Кумар Шаха, Бороненко Т. П. та ін. // Фармац. журн.—1985.—№ 3.—С. 71—72; 21. Туркевич Н. М., Сухомлинова И. А. УФ- и ИК-спектры поглощения и строение 9-замещенных-3-(9'-акридинил)-триазолидинона-2,4 // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. Запорожье, 23—25 окт. 1984.—Запорожье, 1984.—С. 229; 22. Шевелева П. Е.; Сычева З. Г. Синтез и биологическая активность производных акридина с остатками п-нитрофенил-2-аминопропандиола-1,3 в положении 9 // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. Запорожье, 23—25 окт. 1984.—Запорожье, 1984.—С. 137; 23. Юнусов С. Ю., Сидякин Г. П. Алкалоиды ряда *Naprophyllum* Inss // Журн. общ. химии.—1955.—Т. 25.—С. 2009—2016;

24. Aorowska B., Ledochowski A., Dlugozima A. Research on tumour inhibiting compounds. Pt. LXXIV. Alkylation of 9-aminoacridine and its 1- and 3-nitro derivatives // Pol. J. Chem.—1982.—Т. 56, N 3.—S. 587—592; 25. Boxer G., Lelinek V. Chemical method for the determination of Streptomycin in blood and spinal fluid // J. Biol. Chem.—1974.—Vol. 170.—P. 491—500; 26. Grundon. Alkaloids.—London, 1976 (6).—P. 103; 27. Hughes G. K., Lahey F. N., Price I. R. Acridone Alkaloids // Nature.—1948.—N 162.—P. 233—237; 28. John S. G. Röcer Natürlich vorkommends Acridin-Derivate // Pharmazie.—1972.—Jg. 27.—S. 195—208; 29. Khan M., Shaftig, Lewis John R. Conversion of teleanone into 1,3-dimethoxy-10-methylacridone a possible biosynthetic route acridone alkaloids // Chem. and Ind.—1975.—N 17.—P. 744—745; 30. Langer. Acridinokomplexe in der Mikroanalyse // Mikrochem.—1938.—Bd. 25.—S. 71—81; 31. Ledochowski A., Glowacki A., Wysockasknezela B. Research on tumour inhibiting compounds. Pt. LXVIII. Synthesis of 1-nitro-6-acetylamino-9-aminoacridine derivatives // Pol. J. Chem.—1981 (1983)—Т. 55, N 78.—S. 1721—1724; 32. Lehstedt K. Über Acridin-N-oxylde und die "Arcidole" (XII Mit. Über Acridin) and III Mit., über Acridin-Derivate // Ber.—1935.—Bd. 68.—S. 1455—1464; 33. Molnar I., Wagner J. Synthese von in 10-Stellung basisch substituirten 9,9-Dialkyloacridanen // Helv. Chim. Acts.—1965.—Vol. 48.—P. 1782—1791; 34. Negwer M. Organischchemische Arzneimittel und ihre Synonyma.—1971.—Vol. 1.—S. 875; 35. Pat. 3043384 USA. N. Substituted acridans / Kline S., French S., Labs.—Opubl. РЖ Химия.—1964.—8Н25П; 36. Pat. 455773 Schweiz. Verfahren zur Herstellung von neuen Acridanderivaten / Meisels A., Storni A.—Opubl. РЖ Химия.—1969.—19Н366П; 37. Pat. 3936457 USA. Substituted 9-Benzylacridines / Schwender C. F., Pike R. E.—Заявлено 06.05.74; Opubl. 03.02.76 // Изобрет. за рубежом.—№ 19762.—№ 10.—С. 79; 38. Pat. 212038 DDR. Verfahren zur Herstellung acylierten 2-Alkoxy-6,9-diamino-acridinderivate mit antiseptischen Eigenschaften / Böhand Heinz, Miller Ralf, Lohrich Ingo.—Заявлено 03.12.82; Opubl. 01.08.84 // Изобрет. стран мира.—1985.—Вып. 5, 7, 12.—Ч. 1.—С. 5; 39. Pat. 119667 ПНР Sposób otrzymywania aminokwasowych pochodnich 1-nitroakrydynyl lud ich soli / Wysocka —Skzebu B., Ledochowski A., Welfowska G., et al.—Заявлено 28.12.78; Opubl. 30. 11. 83; 40. Pat. 120838 ПНР Sposób otrzymywania nowych pochodnich 1-nitro-9-hydroksyetyloaminopropylaminoakrydyny lub ich soli / Ledochowski A., Mazerska L., Radzikowski C.—Заявлено 27.03.79; Opubl. 15.12.83; 41. Pat. 4452792 USA. Acridine substituted phosphorus compounds and their insecticidal use / Trazler R.—Заявлено 27.12.82; Opubl. 05.07.84; 42. Price I. A. Alkaloid of the Australian Rutaceae Melicope fareana. I. Isolation of the constituent alkaloides Austral. J. Sci. Research.—1049.—A 2.—P. 249—254; 43. Rozsa L. S., Szendreich, Novak J. Acridon — alkaloids als inhaltsstoffe der wurzeln von Boenning hansenia abbifora Reichb // Pharmazie.—1975.—Jg. 30, N 11.—S. 753—754; 44. Roggers H. The inhibition of sulfate reducing bacteria by dyestoffa // J. Soc. Chem. Ind.—1940.—Vol. 59.—P. 34—39; 45. Sarkar B. R., Pathak B. Synthesis of some substituted aurothione

and acridine derivatives and their antiamebic activities // J. Indian Chem. Soc.—1984.—Vol. 61, N 7.—P. 611—613; 46. Schantl J., Minach L. Synthese neuer 9-Imino- und 9-Hydrazono-10-Methyl-acridanon-Derivate // Sci. pharm.—1983.—Vol. 51, N 4.—P. 334; 47. Sinsheimer I. E., Hong D. D., Burokhalter I. H. Fluorescent TLC Analysis of Traces of Penicillin // J. of Pharm.—1969.—Vol. 58, N 8.—P. 1041—1042; 48. Sinsheimer L. E., Hohg D. D., Stewart L. T. Fluorescent Analysis of Primary Aliphatic Amines by Reaction with 9-Isothiocyanatoacridine // J. of Pharm. Sci.—1971.—Vol. 60, N 1.—P. 141—143; 49. Taen S., Pöldinger W. Dimethacrin (Isotonil) ein Acridanderivate mit antidepressiven Wirkungsspektrum // Schweiz. med. Wschr.—1966.—Bd. 96.—S. 1616—1620; 50. Welfrowski M., Ledochowski A., Sowinski P. Research on tumour inhibiting compounds. Pt. LXX. Reactions of 1-nitroacridines with ethanethiol // Pol. J. Chem.—1982.—T. 56, N 1.—S. 77—82.

Надійшла в редакцію 24.12.86.

УДК 664.1.002.69+613.292]:615.874:616.379-008.64

## ЦУКРОЗАМІННИКИ ТА ДІЄТИЧНІ ПРОДУКТИ ДЛЯ ХВОРИХ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Г. А. ДУНАЄВСЬКИЙ, П. А. КАРПЕНКО, Є. І. ДЕНИСЯКО

Київський НДІ гігієни харчування

Цукровий діабет є одним з найпоширеніших захворювань. За даними ВООЗ (11) кількість хворих на цукровий діабет у світі перевищує 30 млн. чоловік. Особливо часто це захворювання зустрічається в економічно розвинутих країнах, де близько 6% населення страждають цією недугою, а захворюваність дітей становить від 0,5 до 8% від загальної кількості хворих (2).

Основним методом лікування цукрового діабету є дієтотерапія (1, 7, 28). Лікувальне харчування повинно сприяти компенсації діабетичних порушень, нормалізації рівня цукру крові і зменшенню потреби організму в інсуліні. Найважливішою особливістю протидіабетичних дієт є значне зниження загальної кількості вуглеводів у раціоні при різкому обмеженні (виключенні) цукру і продуктів, багатих на легко всмоктувані вуглеводи (кондитерські вироби, мед, варення, плоди з високим вмістом цукрів: виноград, інжир, дині, груші, абрикоси тощо). Вони швидко всмоктуються і викликають гіперглікемію.

Значне обмеження легко всмоктуваних вуглеводів дозволяє досягти компенсації діабету при мінімальній дозі інсуліну, попередити різке коливання цукру крові і гіпоглікемічні стани.

Певна частина хворих, особливо дітей (до 20—30% за нашими спостереженнями) не може витримати тривалого виключення ласощів і цукру з харчового раціону і часто порушує рекомендовану дієту. Для хворих на діабет розроблені цукрозамінники і широкий асортимент спеціальних дієтичних продуктів, що імітують традиційні і дають можливість невідчутно для хворих різко знизити вміст вуглеводів і цукру в раціоні. На сьогодні можна виділити три групи дієтичних продуктів для харчування хворих на цукровий діабет:

— солодощі, в яких цукор замінено підсолоджуючими засобами, що не викликають істотних коливань рівня цукру крові і не вимагають для свого засвоєння інсуліну;

— хлібобулочні вироби із зменшеним вмістом вуглеводів,

— овочеві консерви, що мають щадну дію на обмін речовин.

У медичній літературі, навіть у фундаментальних посібниках з цукрового діабету, роль цих продуктів у терапії хвороби,

особливості застосування та їх асортимент практично не висвітлені (1, 2, 7, 11, 28).

Існує велика кількість природних і синтетичних речовин з солодким смаком. Проте небагато з них виявилися придатними для заміни цукру в харчуванні хворих на діабет. Цукрозамінники повинні мати приємний солодкий смак, що відповідає цукру, без сторонніх присмаків; вони мають бути нешкідливими, термостабільними (тобто стійкими при різних кулінарних процесах), добре розчинними у воді.

Фруктоза (плодовий цукор, левулоза). У вільному вигляді міститься в меді (37,1%), плодах, особливо багаті на неї виноград (7,7%) і яблука (5,5%). Вона являє собою шестиатомний моносахарид—кетоспирт. У водних розчинах встановлюється рівновага кількох похідних фруктози (кетогексози,  $\beta$ -D-фруктопіранози,  $\beta$ -D-фруктофуранози). Найсолодша з них піранозна форма. При високій температурі рівновага порушується з переваженням менш солодкої фуранозної форми — солодкість розчинів знижується (27).

Фруктоза має ряд чудових якостей, що визначають її використання як цукрозамінника. Приємний солодкий смак фруктози посилює аромат і смак плодів, до яких її додають. Вона є найбільш солодким з природних цукрів (в 1,7 раза солодша за сахарозу). Висока солодкість дозволяє при заміні цукру зменшити її кількість на 40% (із збереженням попередньої солодкості). Плодовий цукор повільно всмоктується (у 2,3 раза повільніше, ніж глюкоза), мало впливає на рівень цукру крові; метаболізм його здійснюється без участі інсуліну (2, 13, 26, 27). Дослідження, проведені у Фінляндії, показали, що хворі на діабет, який легко або добре контролюється, можуть споживати фруктозу (1,0—1,5 г на 1 кг маси тіла на добу) без негативного впливу на метаболізм. Застосування підсолоджених фруктозою продуктів не дає розвитку реактивної гіпоглікемії.

Застосовується фруктоза для приготування низькокалорійних ласощів у харчуванні хворих на цукровий діабет. Фруктоза має значно меншу карієогенну дію, ніж сахароза і глюкоза (20, 30). Особливо доцільно її використовувати у чаї, компотах, фруктових соках.

Багатоатомні спирти (поліоли). Найбіль-

ше значення як цукрозамінники мають сорбіт і ксиліт, які містяться у багатьох рослинах, фруктах та ягодах. За хімічною структурою вони близькі до моносахаридів, де альдегідна або кетонна група заміщені спиртовою. Важливою особливістю їх дії є дуже повільне всмоктування з кишечника (у 5—6 разів повільніше, ніж глюкоза). Це зумовлено тим, що адсорбуються вони шляхом простої дифузії (без участі переносників і активаторів) тільки завдяки градієнту різниці концентрацій в отворі кишечника і у крові. Повільне всмоктування поліолів зумовлює відсутність гіперглікемії після вживання в невеликих кількостях (20—30 г). Крім того, повільно всмоктуючись, вони створюють високий осмотичний тиск у кишечнику, затримуючи в ньому рідину і зумовлюючи її приплив. Це викликає розрідження калу і посилення кишкової перистальтики («осмотичний пронос»). Сорбіт і ксиліт мають також виражену жовчогінну, холекінетичну і холеретичну дію (10). Енергетична цінність багатомісних спиртів достатньо висока — близько 16,5 кДж/1,0 D-сорбіт — шестиатомний спирт ( $C_6H_{14}O_6$ ), вперше виділений з ягід горобини, звідки походить його назва горобина французькою мовою (*le sorb*). Введений у клініку як підсолоджуючий засіб у 1929 р. після робіт Таннгаузера і Маєра. Обмежує застосування сорбіту його недостатня солодкість (приблизно вдвоє нижча, ніж у сахарози). При заміні ним цукру, щоб зберегти потрібну солодкість, доводиться брати сорбіт у подвійній кількості. Це призводить до значного збільшення калорійності. Так, для заміни 100 г цукру необхідно 209 г сорбіту, отже, енергетична цінність раціону збільшується на 1735 кДж (417 ккал). В НДР розроблено препарат сорбіту «Родлебен С», який містить добавку сахарину; солодкість його вища, ніж сахарози (4).

Солодкість сорбіту має інший присмак, ніж цукру, у зв'язку з чим багато хворих вживають кондитерські вироби на сорбіті неохоче.

Сорбіт, всмоктавшись у кишечнику, метаболізує у печінці, трансформуючись у фруктозу і глікоген. Відбувається це без участі інсуліну.

Ксиліт — п'ятиатомний спирт ( $C_5H_{12}O_5$ ). Він має приємний солодкий смак з холодячим відчуттям у роті (при його розчиненні відбувається поглинання тепла). За солодкістю приблизно відповідає сахарозі. Ксиліт має виражену антикетогенну дію (6, 12, 16, 18, 21), пов'язану з перетворенням його у глікоген та його здатністю зменшувати нагромадження у печінці ацетил-коензиму А, який є джерелом утворення кетонних тіл. Він має також виражену антикарієсну дію і ряд переваг перед сорбітом як цукрозамінником: більш приємний смак, достатньо високу солодкість, виражену антикетогенну дію.

Добова доза ксиліту не повинна перевищувати 40 г, разова — 15 г. Надлишкове вживання ксиліту може викликати пронос, урчання і біль у животі. Його можна використовувати для заміни цукру в чаї, компотах, фруктових соках, при приготуванні варення, джемів.

Малтит — похідне сорбіту (4- $\alpha$ -D-глюкопіранозил-D-сорбітол), має приємний смак,

що нагадує цукор. Доведено, що вживання його викликає у мишей гіперглікемію такого ж ступеня, як і рівна кількість сахарози або глюкози. У щурів підвищення цукру крові після вживання малтиту було незначним (22). Він достатньо добре утилізується людиною (на 90%), причому основний шлях утилізації малтиту включає ферментацію мікрофлорою кишечника з наступною адсорбцією утворених продуктів (29). Малтит широко використовується в Японії як солодкий наповнювач у низькокалорійних діабетичних продуктах (5).

Сахарин — сульфамід бензойної кислоти ( $C_7H_5NO_3$ ). З 1900 р. застосовується як цукрозамінник у харчуванні хворих на цукровий діабет. Він у 400—500 разів солодший за цукор, термостабільний, добре розчинний у воді, добре сумісний з різними нутрієнтами, безкалорійний, має гіркий присмак, що обмежує його застосування. Доцільно комбінувати сахарин з сорбітом і ксилітом, які маскують його присмак. Добова доза його становить до 2,5 мг. На відміну від цукру сахарин не є консервантом, тому готувати на ньому варення, консервовані соки, компоти недоцільно.

Цикламати. Це умовна назва солей циклогексилсульфамінової кислоти. У США цикламати використовуються як підсолоджуючі засоби з 1950 року. Вони у 30—60 разів солодші за сахарозу, мають приємний смак без сторонніх присмаків, термостабільні. Використовуються здебільшого разом з сахарином для маскування його гіркого присмаку. Добова доза їх становить за даними ВООЗ до 3,5 г.

У ряді досліджень, виконаних у Канаді і США, у тварин, які одержували сахарин, було виявлено підвищену кількість пухлини сечового міхура. Інші дослідники повідомили про тератогенну, токсичну і канцерогенну дію цикламатів (9). У зв'язку з суперечливими даними щодо можливої канцерогенності і токсичності значених підсолоджуючих засобів це питання було вивчено ВООЗ. На нараді робочої групи Міжнародного агентства по дослідженню раку (1979 р.) визнано, що нині підстав до заборони сахарину і цикламатів немає (3).

Аспартам. Відкритий у 1965 році випадково при синтезі протиприазових препаратів. Як цукрозамінник використовується в Англії та США з 1974 р. Чимало фундаментальних досліджень присвячено вивченню його властивостей і нешкідливості (23—25). Він являє собою метиловий ефір дипептиду, фенілаланіну і аспарагінової кислоти — 1-метил-N- $\alpha$ -аспаргіл-L-фенілаланін ( $C_{14}H_{18}N_2O_5$ ). Цікаво, що обидві амінокислоти, що входять до його складу, не мають солодкого смаку; він же у 180—200 разів солодший за сахарозу, має легкий специфічний присмак, посилює відчуття солодкості сахарину і цикламатів.

Аспартам нестійкий у розчинах, порівняно легко гідролізується. При високій температурі (196 °C) і зсуві реакції середовища в основний бік він перетворюється у позбавлений смаку дикетопіперазин, який, на думку ряду вчених, є токсичним.

У кишечнику аспартам розщеплюється на складові амінокислоти, метаболіам, яких здійснюється звичайним для них шляхом. При добовому споживанні аспартаму в

кількості 0,8 г він забезпечує 5—10% потреби у фенілаланіні й аспарагіновій кислоті, практично безкалорійний. Застосовується при виробництві низькокалорійних солодкостей для хворих ожирінням і діабетом.

В останні роки з деяких рослин було виділено дуже солодкі речовини: гліциризин (екстракт солодкового кореня), стевіозид, міракулін, монелін, тауматин. Перші дві речовини застосовуються в Японії як підсолоджуючий засіб під назвою «Маруленрон А». Решта поки що не використовуються у зв'язку з недостатньою вивченістю, дороговизною, обмеженістю природних запасів необхідних рослин.

Дигідроалкони — це глікозиди, які мають солодкий смак, виділені вони з біофлавоноїдів цитрусових (19, 22). Найбільш перспективним з них є неогесперидин (з апельсинів), солодкість його у 1600—4000 разів вища, ніж сахарози. Має специфічний гіркуватий присмак. Нешкідливість їх ще не доведена. В Угорщині було одержано нову солодку речовину з біофлавоноїдів — препарат СН-401. Підсолоджуючий ефект його приблизно у 1100 разів вищий, ніж у сахарози. Його використовують для заміни цукру у напоях, фруктових консервах, консервованих фруктах, джемах. Смакові якості виготовлених продуктів дуже високі (22).

Таким чином, нині з великої кількості підсолоджуючих засобів використовуються фруктоза, ксиліт, сорбіт і сахарин. Вельми перспективними є цикламати, аспартам і дигідроалкони.

Для хворих на цукровий діабет виробляють досить широкий асортимент солодкостей\*. Вони включають дієтичні кондитерські вироби і фруктові консерви на цукрозамінниках.

Кондитерські вироби: печиво і вафлі, різні види цукерок, батончики, шоколад, мармелад, зефір, карамель та багато інших містять мінімальну кількість цукру. На пачках печива, драже, етикетках, обгортках шоколаду має бути зазначена їх енергетична цінність і вміст цукрозамінників (наказ Міністерства охорони здоров'я і міністра торгівлі СРСР № 207/1027/228 від 22.10.81 «Про заходи щодо поліпшення забезпечення діабетичними виробами»). В них не використовують тугоплавких жирів та маргаринів. Для підвищення їх біологічної цінності в рецептуру включають молоко, горіхи, кукурудзяно-солодовий екстракт, шипшину та інші вітаміноносії. Синтетичні барвники заміщують природними.

Плодові дієтичні консерви містять значну кількість цукру (у процентах): соки з цукром — 8—17, пюре — 13—15, компоти — 18—24, варення, джеми — 65—75. Цукор надає їм необхідної солодкості і є консервантом. Високий вміст цукру виключає їх застосування в харчуванні хворих цукровим діабетом, у зв'язку з цим цукор у дієтичних консервах замінено підсолоджуючими засобами. У виробництві фрукто-

вих консервів використовують айву, абрикоси, вишні, сливи, яблука, груші, чорницю, гарбуз, аронію чорноплідну та ін. Дієтичні консерви виробляють таким чином, як аналогічні види звичайних консервів, але цукровий сироп замінюють сиропом з поліспиртів відповідно до вимог ОСТ 111-11-82 і 111-15-83 «Соки і напої дієтичні», «Джем, варення і повидло дієтичні. Технічні умови».

Енергетична цінність дієтичних джемів, варення, повидла становить 550—576 кДж/100 г, тобто приблизно на 50% нижче звичайних. Варення дієтичне містить близько 7% цукру (переважно інвертного), який надходить разом з плодами, і 64—68% сорбіту або ксиліту. Джеми готують на суміші сорбіту і ксиліту (1:1), загальна кількість їх становить 56—58%. Компоти на поліспиртах містять 4—7% цукру і 5—10% поліолів, соки — 8—13% сорбіту або 6,5—7,5% ксиліту. У Болгарії дієтичні соки з м'якоттю (нектари) готують на підсолоджуючій суміші — сорбіті і 0,1% сахарині (14,15).

Кількість назв дієтичних ласощів, що випускаються, велика (плодові консерви — близько 45, кондитерські вироби — більше 60), однак практично вони випускаються лише на сорбіті та ксиліті, які мають достатньо високу енергетичну цінність; сахарин і фруктоза при приготуванні консервів і кондитерських виробів майже не використовуються, отже, низькокалорійні дієтичні ласощі фактично не виробляються. А тим часом приблизно у  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{3}$  хворих на діабет є супутнє ожиріння і їм дуже потрібні такі продукти.

Загальною кількістю плодівих консервів не вистачає, причому обсяг їх випуску за останні роки через недостатню забезпеченість поліспиртами не збільшується (8). Зовнішнє оформлення дієтичних консервів і цукерок маловиразне. Необхідно, на нашу думку, ввести єдину систему позначення етикеток для дієтичних продуктів, застосовуючи різні кольори залежно від показань до їх застосування, як це робиться, наприклад, в Угорщині.

Хлібобулочні продукти із зменшеним вмістом вуглеводів (ГОСТ 25832-83) є головним джерелом вуглеводів у харчуванні (42—50%); за їх рахунок забезпечується близько 50% потреби організму у вуглеводах. При необхідності їх обмеження доцільно поряд із зменшенням загальної кількості хліба використовувати спеціальні сорти: білково-висівковий, білково-пшеничний, грузинський діабетичний та ін. Вони містять у 2—3 рази менше вуглеводів, ніж звичайні (15,5, 23,1, 13,1 відповідно). Застосування зазначених сортів дає можливість значно і невідчутно для хворих знизити вміст вуглеводів і енергетичну цінність раціонів. Заміна 100 г українського хліба білково-висівковим дає зниження вуглеводів на 29,9 г, а калорійності — на 130 кДж. Основною сировиною для їх виготовлення є сира відмита клейковина (75—80%).

Дієтичні овочеві консерви (ОСТ 111-9-82) готують лише із свіжих високоякісних овочів. Хімічний їх склад пристосований до особливостей обміну речовин у хворих цукровим діабетом. Використовують біди

\* Методические рекомендации по изучению спроса и определению потребности в диетических продуктах питания. / Укр. фил. ВНИИ по изучению спроса населения на товары народного потребления и конъюнктуры торговли. — К., 1982. — С. 104.

вуглеводами овочі: кабачки, баклажани, білокачанну капусту, перець.

На відміну від звичайних консервів, з їх складу виключено гострі спеції, тваринні жири, оцтову кислоту; процес обжарювання овочів значно скорочений або замінений бланшуванням, як жири використовують лише вершкове масло і рослинну олію. У цю групу входять фаршировані рисом кабачки у томатному соусі зі сметаною. Вони мають ніжну консистенцію (вміст клітковини у кабачках 0,3%). До цієї групи відносяться овочі (томати, баклажани, ка-

бачки), фаршировані капустою і зеленню, у томатному соусі зі сметаною; перець, фарширований тушкованою капустою та яйцями, у томатному соусі зі сметаною. Для зменшення кількості вуглеводів моркву у фарші замінено білокачанною капустою (вміст цукрів у них становить відповідно 8—9% і 1,5—2%). Кількість моркви у фарші звичайних консервів — до 78%, дієтичних — 14,5%. Ці консерви містять усього 4% вуглеводів. До діабетичних консервів відносяться також солянка овочева, рагу овочева та інші.

1. Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Сахарный диабет (патогенез, клиника, лечение).— Кишинев: Штиинца.— 1983.— 198 с.; 2. Баранов В. Г., Стройкова А. С. Сахарный диабет у детей.— М.: Медицина.— 1980.— 160 с.; 3. Безопасен ли сахарин?— Хроника ВОЗ.— 1977.— Т. 31.— № 11.— С. 600—607; 4. Гамбаи К., Фидлер М. Руководство для больного диабетом.— К.: Здоров'я, 1983.— 96 с.; 5. Дмитриева Е. П. Применение заменителей сахара за рубежом // Обзор информации ЦНИИТЭИпищепром.— М., 1983.— Сер. 5.— 12 с.; 6. Егоров М. Е., Цирульников М. П., Новофастовская Л. Р. Проблемы ишемической болезни сердца и болезней обмена веществ.— М.: Медицина, 1968.— 227 с.; 7. Ефимов А. С., Германюк Я. Л., Генес С. Г. Сахарный диабет.— К.: Здоров'я, 1983.— 224 с.; 8. Каменева З. П., Лисакова Н. П. Консервы для диетического питания и проблемы их производства // Консерв. и овощесушил. пром-сть.— 1984.— № 5.— С. 7—10; 9. Королева М. Г., Малахова Н. И. Современные представления и биохимические аспекты синтетических подслащающих средств: Обзор // ВНИИМИ. Пробл. биофармации.— М., 1973.— С. 24—38; 10. Крышень П. Ф., Рафес Ю. И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине.— К.: Наук. думка, 1979.— 197 с.; 11. Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Второй доклад ВОЗ. Сер. техн. докл.— Женева, 1981.— 90 с.; 12. Ксилит и его применение / С. В. Ченго, Ю. Н. Крамер, Е. Е. Шнейдер и др. Гидролиз и лесохим. пром-сть.— 1979.— № 3.— С. 3—5; 13. Майструк П. Н., Германюк Я. Л. Сорбит и его роль в питании // Вопр. питания.— 1983.— № 1.— С. 3—5; 14. Справочник технолога плодоовощного консервного производства / А. Н. Самсонова, Л. И. Холупная, Г. Н. Теляжникова и др.— М.: Легкая и пищевая пром-сть, 1983.— 408 с.; 15. Технология консервирования плодов, овощей, мяса и рыбы / А. Ф. Фанг Юнг, Б. М. Флауменбаум, А. К. Изотов и др.— М.: Пищевая пром-сть, 1980.— 336 с.; 16. Шелектына И. И. Влияние сорбита и ксилита на содержание гликогена и витаминов в печени // Вопр. питания.— 1969.— № 6.— С. 44—47;

17. Beck Ch. M. Application of potential aspartame in low calorie and dietetic foods.— Low Calorie and Special Dietary Foods, Florida: Dwivedi, 1978.— P. 59—114; 18. Förster H., Ziegel D. Xylitflosswechsel und xylitref sorption // Dtsch. Med. Wochschr.— 1974.— N 99.— S. 1900, 1919; 19. Horowitz R. M., Gentili B. Taste and structure in phenolic glycosides // J. Agric. Food Chem.— 1969.— N 17.— P. 696—710; 20. Hutuneja J. H. Effects of sucrose, fructose and xylitol diets on glucose, lipid and urate metabolism // Turku Sugar Studies XI. Acta Odontol. Scand. Suppl.— 1975.— N 70.— P. 101—118; 21. Jakob A., Williamson J., Osokura J. Xylitol and Sorbitol // J. Biol. Chem.— 1971.— N 246.— P. 7628—7637; 22. Lederer J., Delville P., Crevecoeur E. New sweetening agent—maltitol // Suev. Belge Sugar Ind. Abstr.— 1974.— N 93.— P. 311—327; 23. Linder K. Non-nutritional sweetening agents // Foreign. Subst. and Nutr. 16th Symp., Budapest, 1978.— Basel: 1980.— P. 82—89; 24. Mazur R. H. Aspartame—a sweet surprise // J. Toxicol. Environm. Health.— 1976.— N 2.— P. 243—251; 25. McCormick R. D. Aspartame: a new dimension for controlling product sweetness // Food Prod. Dev.— 1975.— N 9 (1).— P. 22—36; 26. Nikkila E. A. Influence of dietary fructose on serum triglycerides in hypertriglyceridemia and diabetes.— In: Sugars in nutrition. New York: Academic Press, 1974.— P. 127—139; 27. Osberger T. F., Linn H. R. Pure fructose and its application in reduced-caloric foods.— In: Low Calorie and Special Dietary Foods. Florida: Dwivedi, 1978.— P. 115—123; 28. Petrides P., Weiss Z., Zöffler G., Wieland O. H. Diabetes mellitus.— München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg, 1976.— S. 196; 29. Reinhard H. H., Bronchine J. R. Metabolism and caloric utilization of 14 C in rat, dog and men // J. Agric. Food. Chem.— 1976.— N 24.— P. 287—302; 30. Scheiman A., Mäkinen K. K. An intermedial report on the effect of sucrose, fructose and xylitol on the caries incidence in amn // Turku Sugar Studies. Acta Odontol. Scand.— 1974.— N 32.— P. 383—397.

Надійшла в редакцію 03.09.86.

УДК 547.556.9:577.16/17

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АРИЛСУЛЬФОНОГІДРАЗИДІВ МАЛЕЇНОВОЇ І ФУМАРОВОЇ КИСЛОТ ТА МЕТИЛОВИХ ЕФІРІВ АРИЛСУЛЬФОНОГІДРАЗИДІВ ФУМАРОВОЇ КИСЛОТИ

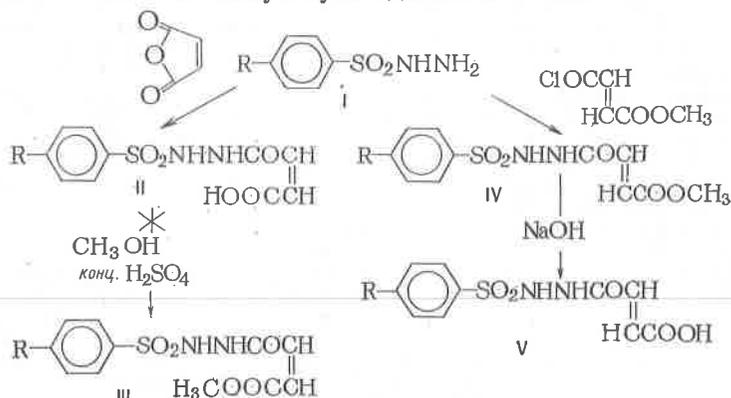
В. П. ЧЕРНИХ, І. С. ГРИЦЕНКО, С. В. СТАВНІЧУК,

А. І. БЕРЕЗНЯКОВА, С. Б. ПОПОВ

Харківський державний фармацевтичний інститут

У ряду вивчених раніше арилсульфоногідрозидів янтарної кислоти та їх похідних виявлені біологічно активні сполуки з різноманітною фармакологічною активністю (2, 5). У продовження досліджень у цьому напрямку було здійснено цілеспрямований синтез, вивчено фізико-хімічні властивості та біологічну активність арилсульфоногідрозидів малеїнової та фумарової кислот, метилових ефірів арилсульфоногідрозидів малеїнової і фумарової кислот, а також метилових ефірів арилсульфоногідрозидів фумарової кислоти. Ці дослідження являють інтерес у плані встановлення взаємозв'язку «структура—активність» в ряду похідних арилсульфоногідрозидів дикарбонових кислот.

Синтез зазначених сполук було здійснено за схемою



При ацилюванні арилсульфоногідрозидів (I) малеїновим ангідридом у середовищі льодяної оцтової кислоти було одержано арилсульфоногідрозиди малеїнової кислоти (II).

Метилеві ефіри арилсульфоногідрозидів фумарової кислоти (IV) синтезовано в результаті взаємодії арилсульфоногідрозидів (I) з хлорангідридом монометилового ефіру фумарової кислоти в середовищі діоксану з додаванням тріетиламіну.

Омилення ефірів (IV) 5% водним розчином натрію гідроокису приводить до утворення геометричних ізомерів сполук (II) — арилсульфоногідрозидів фумарової кислоти (V).

Одержати метилеві ефіри арилсульфоногідрозидів малеїнової кислоти (III) нагріванням відповідних кислот (II) у середовищі абсолютного метанолу в присутності концентрованої сірчаної кислоти нам не вдалося.

Синтезовані сполуки являють собою незабарвлені кристалічні речовини, розчинні у спиртах, діоксані, диметилформаміді та водних розчинах лугів. Їх будова підтверджена даними елементного і спектрального аналізу. Індивідуальність контролювали методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

В ІЧ спектрах спостерігаються смуги інтенсивного вбирання в ділянці 1740—1655  $\text{cm}^{-1}$  та 3300—3000  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають валентним коливанням СО- та NH-груп, у ділянці 1190—1150  $\text{cm}^{-1}$  і 1390—

Таблиця 1

Арилсульфогідрозиди малеїнової та фумарової кислот і метилової ефіри арилсульфогідрозидів фумарової кислоти

Сполука	R	R'	Вихід, %	Т. топ., °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вираховано, %		Rf*	Rf**
					N	S		N	S		
II а	H		83	152—154	10,12	11,69	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	10,36	11,86	0,37	0,43
II б	Br		81	178—179	8,27	9,23	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	8,08	9,18	0,45	0,44
II в	NO <sub>2</sub>	OH	80	176—177	13,67	10,28	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	13,33	10,17	0,43	0,33
II г	OCH <sub>3</sub>		92	160—161	9,01	10,54	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>1</sub>	9,33	10,68	0,22	0,69
II д	COOH		71	236—238	9,27	10,36	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	8,91	10,20	0,37	0,85
IV а	Br		53	196—197	7,46	8,91	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	7,71	8,83	0,29	0,72
IV б	NO <sub>2</sub>		49	210—212	12,65	9,65	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	21,76	9,74	0,64	0,77
IV в	OCH <sub>3</sub>	OH	74	160—162	9,17	10,32	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>1</sub>	8,91	10,20	0,68	0,88
IV г	COOH		46	214—216	8,81	9,63	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	8,53	9,77	0,37	0,85
IV д	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>		48	215—217	11,82	17,76	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	11,54	17,65	0,47	0,92
V а	H		86	193—194	9,97	11,73	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	10,36	11,86	0,27	0,83
V б	CH <sub>3</sub>		87	205—206	9,69	11,08	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>1</sub>	9,85	11,28	0,34	0,86
V в	NO <sub>2</sub>		85	216—218	12,98	9,99	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	13,33	10,17	0,15	0,84
V г	OCH <sub>3</sub>	OH	86	199—201	9,57	10,57	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>1</sub>	9,33	10,68	0,49	0,85
V д	COOH		84	242—244	8,63	10,14	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S <sub>1</sub>	8,91	10,20	0,56	0,76
V е	NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>		79	232—233	12,47	18,21	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	12,03	18,35	0,47	0,80

\* Розчинник гексан — ацетон (1:1)

\*\* Розчинник гексан — ацетон (1:1:0,5)

1130 см<sup>-1</sup> — смуги вбирання, які відповідають симетричним і асиметричним коливанням SO<sub>2</sub>-групи. Смуги вбирання в ділянці 754—730 см<sup>-1</sup> та 990—975 см<sup>-1</sup> відповідають коливанням цис- і транс-етиленового угруповання.

Одержані сполуки вивчені на протизапальну, анальгетичну і антикоагулянтну активність. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Протизапальну та анальгетичну активність вивчали на білих мишах масою 18—20 г за відомими методами (2, 4). Вивчення антикоагулянтної активності проводили на щурах-самцях масою 180—220 г за відомим методом (3). Гостру токсичність визначали за методом В. Б. Прозоровського (4) на білих мишах масою 18—20 г. Одержані результати обробляли методом варіаційної статистики (1).

Аналіз одержаних експериментальних даних показує, що вивчені речовини за протизапальною дією поступаються вольтарену. Так, для сполук IIа, IIв, IVв, Vг — Ve протизапальна активність становить 30—80% відносно активності вольтарену. Як видно з одержаних результатів, перехід від арилсульфогідрозидів малеїнової кислоти до арилсульфогідрозидів фумарової кислоти та їх похідних приводить до посилення протизапального ефекту у досліджуваному ряду сполук. Причому заміна у ряду похідних арилсульфогідрозидів фумарової кисло-

Таблиця 2

*Біологічна активність і гостра токсичність арилсульфоновідрозидів етилендикарбонових кислот та деяких їх похідних*

Сполука	Пригнічення запалення, %	Інгібіція больової чутливості, хв	Тривалість кровотечі, хв	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
II а	18,2	24,0±1,0	261,0±10,0	795,0±18,7
II б	0	20,0±1,0	657,0±16,0	444,0±12,5
II в	0	2,3±1,0	298,0±8,0	645,0±14,7
II г	24,1	—	352,0±17,0	870,0±19,2
II д	0	14,7±1,0	542,0±13,0	795,0±19,4
IV а	0	—	—	426,0±12,5
IV б	0	—	—	378,0±17,4
IV в	30,0	—	—	480,0±15,6
IV г	0	—	—	465,0±14,9
IV д	0	—	—	441,0±25,2
V а	0	8,7±1,0	657,0±17,0	525,0±14,5
V б	0	7,0±1,0	623,0±15,0	654,0±13,6
V в	0	87,0±2,0	406,0±11,0	684,0±15,7
V г	32,0	—	657,0±13,0	540,0±14,8
V д	33,7	54,0±2,0	66,0±3,0	633,0±11,0
V е	12,0	12,3±1,0	425,0±12,0	705,0±20,1
Вольтарен	40,0	—	—	—
Анальгін	—	17,3±1,0	—	—
Неодикумарин	—	—	439,3±15,0	—
Контроль	0	13,7±1,0	174,0±17,0	—

ти складноефірного угруповання на ОН-групу приводить до збільшення протизапальної дії (табл. 2).

У ряду арилсульфоновідрозидів етилендикарбонових кислот нами виявлені речовини за анальгетичною та антикоагулянтною активністю. Найбільш виражену анальгетичну дію мають арилсульфоновідрозиди фумарової кислоти (сполуки IVв, IVг, табл. 2), які за анальгетичним ефектом набагато перевищують активність анальгін.

Дослідження арилсульфоновідрозидів етилендикарбонових кислот на антикоагулянтну активність показали, що всі синтезовані сполуки впливають на довготривалість кровотечі. Найактивнішими антикоагулянтами виявилися сполуки IIб, Va, Vб, Vг (табл. 2), які перевищують антикоагулянтну дію неодикумарину в 1,5 рази. При цьому арилсульфоновідрозиди фумарової кислоти виявляють вищу антикоагулянтну активність, ніж арилсульфоновідрозиди малеїнової кислоти.

#### Експериментальна частина

ІЧ спектри знято в таблетках з калію бромідом ( $C \approx 1\%$ ) на спектрофотометрі UR-20.

Чистоту речовин контролювали за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту на пластинках силуфол UV-254 у системах розчинників гексан — ацетон (1:1) та гексан — ацетон — етанол (1:1:0,5). Одержані хроматограми проявляли парами йоду.

**4-Бромбензолсульфогідрозид малеїнової кислоти (II, б).** До розчину 0,98 г (0,01M) малеїнового ангідриду в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають частинами при постійному перемішуванні 2,51 г (0,01M) 4-бромбензолсульфогідрозиду. Одержану суміш залишають на 2—3 години. Осад відфільтровують, промивають льодяною водою, сушать. Вихід 3,14 (81%). Кристалізують з водного метанолу. Т. топл. 178—179 °С. Аналогічно одержано сполуки IIа, IIв—IIд.

**Метилловий ефір 4-метоксibenзолсульфогідрозид фумарової кислоти (IV в).** 2,02 г (0,01M) 4-метоксibenзолсульфогідрозиду розчиняють в 10 мл абсолютного діоксану, додають 0,8 мл тріетиламіну. При охолодженні та перемішуванні доливають краплями 1,48 г (0,01M) хлорангідриду монометилового ефіру фумарової кислоти. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 4—6 годин, після чого розводять холодною водою, підкислюють соляною кислотою до рН 7,0. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 2,32 (74%). Кристалізують з ізопропанолу. Т. топл. 160—162 °С. Аналогічно одержано сполуки IVа, IVб, IVг, IV д.

**4-Метоксибензолсульфогідрозид фумарової кислоти (V, г).** До 3,14 г (0,01M) метилового ефіру 4-метоксибензолсульфогідрозиду фумарової кислоти додають 16 мл 5% водного розчину натрію гідрооксиду. Нагрівають до повного розчинення, охолоджують, підкислюють соляною кислотою (1:1) до рН 2—3. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 2,58 (86%). Кристалізують з водного діоксану. Т. топл. 199—201 °С. Аналогічно одержано сполуки Va, Vb, Vd, Ve.

#### В и с н о в к и

1. Здійснено цілеспрямований синтез арилсульфогідрозидів maleїнової та фумарової кислоти і метилових ефірів арилсульфогідрозидів фумарової кислоти, вивчено їх фізико-хімічні властивості.

2. У досліджуваному ряду сполук виявлено речовини з протизапальною, анальгетичною та антикоагулянтною активністю. Встановлено деякі закономірності взаємозв'язку «структура — активність».

1. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.—Л.: Медгиз, 1963.—151 с.; 2. *Бризицька А. Н., Гриценко І. С., Сало І. Д.* Синтез аренсульфогідрозидів янтарної кислоти та їх метилових ефірів // *Фармац. журн.*—1982.—№ 5.—С. 65—66; 3. *Гацура В. В.* Методи первичного фармакологічного дослідження біологічески активних речовин.—М.: Медицина, 1974.—С. 38—44, 123—125; 4. *Прозоровский В. Б.* Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // *Фармакология и токсикология.*—1962.—Т. 25, № 1.—С. 115—118; 5. Синтез та біологічна активність арил(гетерил)гідрозидів аренсульфогідрозидів янтарної кислоти / *Черних В. П., Гриценко І. С., Захарова Т. І. та ін.* // *Фармац. журн.*—1984.—№ 2.—С. 64—65; 6. *Стрельников Е. Ю.* Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных // Там же.—1960.—№ 6.—С. 526—531.

Надійшла в редакцію 24.10.86.

#### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ARYLSULFONOHYDRAZIDES OF MALEIC AND FUMARIC ACIDS AND MALEIC ETHERS OF ARYLSULFONOHYDRAZIDES OF FUMARIC ACID

V. P. CHERNYKH, I. S. GRITSENKO, S. V. STAVNICHUK,  
A. I. BEREZNIKOVA, S. B. POPOV  
*Kharkov Pharmaceutic Institute*

#### SUMMARY

Synthesized were arylsulfonohydrazides of maleic and fumaric acids as well as methyl ethers of arylsulfonohydrazides of fumaric acids. The physico-chemical properties and biological activity of these agents were investigated. Compounds were found possessing antiinflammatory, analgetic and anticoagulant activity.

УДК 615.011.4:547.466

#### ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПОХІДНИХ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

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

Похідні ізонікотинової кислоти (гідрозиди і гідрозони) широко застосовуються в медичній практиці як ефективні протитуберкульозні засоби. Для їх кількісного визначення використовуються різні методи аналізу: титриметричні (3, 6, 7, 11, 16—19), фотоколометричні та спектрофотометричні (УФ та ІЧ спектри) (1, 2, 5, 13), флуоресцентні (4), полярографічні (9, 10, 14), інтерферометричні (12), титрування в неводному середовищі (15) та інші (7).

Державна фармакопея СРСР X видання (8) рекомендує кількісно визначати ізоніазид та метазид методом оберненого титрування препарату розчином йоду у присутності гідрокарбонату натрію. Надлишок йоду титрують тіосульфатом натрію. Фтивазид за ДФ X (8) визначають кількісно титруванням його розчину в суміші неводних розчинників хлорною кислотою у присутності кристалічного фіолетового як індикатора.

Т. В. Ковальчук і Т. О. Ковет (5) розробили метод фотометричного визначення лікарських препаратів — похідних гідразиду ізонікотинової кислоти, що ґрунтується на обробці аналізованого розчину сірчанною кислотою і наступним фотоколориметруванням забарвлених розчинів.

А. Х. Лайпанов і Н. Д. Афоніна (1) кількісно визначають гідразони ізонікотинової кислоти (фтивазид, метаазид, ларусан, салюзид) за реакцією взаємодії їх з водним розчином пентаціаноамін II-ферату натрію в диметилформаміді та вимірюванням оптичної густини забарвлених розчинів при певній довжині хвилі на спектрофотометрі.

Проте більшість зазначених методів кількісного визначення цієї групи лікарських засобів є недостатньо чутливою, що не дає можливості використати їх для аналізу лікарських форм.

Мета дослідження полягала в розробці фотоелектроколориметричного методу кількісного визначення лікарських препаратів, що відносяться до похідних ізонікотинової кислоти (ізоніазид, метаазид, фтивазид). Метод ґрунтується на реакції взаємодії досліджуваних препаратів з нітропрусидом натрію в лужному середовищі з рН 10, яке створюється за рахунок універсального буферного розчину. В результаті утворюються забарвлені продукти реакції, оптичну густину яких вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М при синьому світлофільтрі ( $\lambda = 440 \pm 10$  нм).

Для дослідження були використані фармацевтичні препарати ізоніазид, метаазид і фтивазид, що відповідали вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання.

Кількісне визначення зазначених препаратів проводили за допомогою калібрувального графіка.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення ізоніазиду, метаазиду та фтивазиду у препаратах ( $l = 5,0$  мм)

Взято препарату для аналізу, мг	Знайдено препарату		Метрологічні характеристики
	мг	%	
<b>Ізоніазид</b>			
0,0050	0,00500	100,00	$n=8,$ $\bar{X}=100,06\%,$ $\sigma=1,880,$ $\sigma_{\bar{X}}=1,660,$ $I_{0,95}=1,521,$ $A=\pm 1,52\%$
0,0075	0,00775	103,33	
0,0100	0,01000	100,00	
0,0125	0,01225	98,00	
0,0150	0,01475	98,33	
0,0175	0,01725	98,57	
0,0200	0,02000	100,00	
0,0225	0,02300	102,22	
<b>Метаазид</b>			
0,0096	0,00947	98,64	$n=9,$ $\bar{X}=100,80\%,$ $\sigma=1,425,$ $\sigma_{\bar{X}}=0,475,$ $I_{0,95}=1,095,$ $A=\pm 1,09\%$
0,0144	0,01469	102,01	
0,0192	0,01943	101,19	
0,0240	0,02464	102,67	
0,0288	0,02843	98,71	
0,0336	0,03364	100,11	
0,0384	0,03886	101,19	
0,0432	0,04407	102,01	
0,0480	0,04834	100,71	
<b>Фтивазид</b>			
0,0046	0,00447	97,17	$n=9,$ $\bar{X}=99,60\%,$ $\sigma=1,194,$ $\sigma_{\bar{X}}=0,398,$ $I_{0,95}=0,918,$ $A=\pm 0,92\%$
0,0069	0,00684	99,13	
0,0092	0,00921	100,11	
0,0115	0,01158	100,70	
0,0138	0,01368	99,13	
0,0161	0,01632	101,37	
0,0184	0,01842	100,11	
0,0207	0,020530	99,18	
0,0230	0,02289	99,52	

**Побудова калібрувального графіка.** Точну наважку (близько 0,1 г) досліджуваних препаратів вносять в конічну колбу місткістю 100 мл і додають 10 мл 2 н. розчину гідроокису калію. Реакційну суміш нагрівають до температури 30—40 °С до повного розчинення речовин. Після охолодження розчин переносять в мірну колбу місткістю 100 мл. Доводять об'єм рідини до мітки дистильованою водою.

В мірні колби місткістю 50 мл вносять 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 мл одержаного розчину, додають в кожену колбу 1 мл 2 н. розчину гідроокису калію, 1 мл 3% розчину нітропрусиду натрію та 1 мл універсального буферного розчину з рН 10. Через 3—5 хв одержують стійке оранжеве забарвлення розчину. При цьому значенні рН забарвлення розчинів залишається стійким на протязі 1,5—

2 годин. Об'єм рідини у колбах доводять до мітки дистильованою водою і оптичну густину забарвлених розчинів вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М при синьому світлофільтрі (кювета 5,0 мм) при  $\lambda 440 \pm 10$  нм на протязі 30 хв. Кювету

порівняння заповнюють розчинами гідроокису калію та нітропрусидом натрію і універсальним буферним розчином з рН 10.

Світловбирання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій від 4,6 до 48 мкг/мл.

Розрахунок концентрації препаратів (С) проводять за формулою

$$C, \% = \frac{D - a}{b}, \text{ де}$$

$D$  — оптична густина досліджуваних розчинів,

$a$  та  $b$  — коефіцієнти калібрувальних графіків, що виведені на основі методу найменших квадратів. Для ізоніазиду  $a = 0,038$ ,  $b = 0,0040$ , для метазиду  $a = 0,100$ ,  $b = 0,0021$ , для фтивазиду  $a = 0,040$ ,  $b = 0,0038$ .

Таблиця 2

Результати кількісного визначення ізоніазиду, метазиду та фтивазиду в модельних (штучних) сумішах

Компоненти суміші	Вміст препарату, г	Знайдено		Метрологічні характеристики	
		г	%		
Ізоніазид	0,1000	0,1000	0,09677	96,77	$n=6$ ,
Тальк	0,0030	0,1000	0,09724	97,24	$\bar{X}=98,94\%$ ,
Стеарат кальцію	0,0010	0,1000	0,10090	100,90	$\sigma=1,688$ ,
Крохмаль	0,0260	0,1000	0,09871	98,71	$\sigma_{\bar{X}}=1,689$ ,
Середня маса таблеток	0,1300	0,1000	0,09951	99,51	$I_{0,95}=1,77$ ,
Метазид	0,1000	0,1000	0,10050	100,50	$A=\pm 1,79\%$
Тальк	0,0030	0,1000	0,09953	99,53	$n=6$ ,
Стеарат кальцію	0,0010	0,1000	0,09980	99,80	$\bar{X}=99,89\%$ ,
Крохмаль	0,0260	0,1000	0,10200	102,00	$\sigma=1,23$ ,
Середня маса таблеток	0,1300	0,1000	0,09865	98,65	$\sigma_{\bar{X}}=0,502$ ,
Фтивазид	0,1000	0,1000	0,09886	98,86	$I_{0,95}=1,29$ ,
Тальк	0,0030	0,1000	0,10050	100,50	$A=\pm 1,29\%$
Стеарат кальцію	0,0010	0,1000	0,09609	96,09	$n=6$ ,
Крохмаль	0,0260	0,1000	0,09768	97,68	$\bar{X}=98,44\%$ ,
Середня маса таблеток	0,1300	0,1000	0,09859	98,59	$\sigma=1,450$ ,
Фтивазид	0,1000	0,1000	0,09984	99,84	$\sigma_{\bar{X}}=0,592$ ,
Тальк	0,0030	0,1000	0,10000	100,00	$I_{0,95}=1,522$ ,
Стеарат кальцію	0,0010	0,1000	0,09842	98,42	$A=\pm 1,55\%$
Крохмаль	0,0260	0,1000			
Середня маса таблеток	0,1300				

Методика кількісного визначення ізоніазиду, метазиду та фтивазиду у препаратах. Близько 0,1 г препарату (точна наважка) вміщують в конічну колбу місткістю 100 мл і додають 10 мл 2 н. розчину гідроокису калію. Реакційну суміш нагрівають до температури 30—40 °С до повного розчинення речовини. Після охолодження фільтрують через скляний фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм рідини до мітки дистильованою водою.

В мірну колбу місткістю 50 мл вносять 0,5 мл одержаного розчину і далі поступають, як при побудові калібрувального графіка. Розрахунок процентного вмісту (С, %) ізоніазиду, метазиду та фтивазиду проводять за формулою

$$C, \% = \frac{D - a}{b} \cdot \frac{100 \cdot 50 \cdot 100}{V \cdot m \cdot 10^6}, \text{ де}$$

$D$  — оптична густина досліджуваних розчинів,

$a$  та  $b$  — коефіцієнти калібрувальних графіків,

$V$  — об'єми розчинів, взятих для аналізу, мл,

$m$  — наважка досліджуваного препарату, г.

Результати кількісного визначення у препаратах наведені в таблиці 1.

Відносна помилка кількісного визначення ізоніазиду —  $\pm 1,52\%$ , метазиду —  $\pm 1,09\%$ , фтивазиду —  $\pm 0,92\%$ .

Методика кількісного визначення ізоніазиду, метазиду та фтивазиду в таблетках. Близько 0,1 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток вносять в конічну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у 10 мл 2 н. розчину гідроокису калію. Реакційну суміш нагрівають до температури 30—40 °С до розчинення речовини. Після охоло-

дження фільтрують через скляний фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм рідини до мітки дистильованою водою.

В мірну колбу місткістю 50 мл вносять 0,5 мл одержаного розчину і далі поступають, як при побудові калібрувального графіка. Процентний вміст препарату в таблетках (С, %) визначають за формулою

$$C, \% = \frac{D - a}{b} \cdot \frac{100 \cdot 50 \cdot p \cdot 100}{V \cdot m \cdot 10^6}, \text{ де}$$

$D$  — оптична густина досліджуваного розчину,

$a$  та  $b$  — коефіцієнти калібрувального графіка,

$V$  — об'єм розчину, взятого для аналізу, мл,

$p$  — середня вага таблетки, г,

$m$  — наважка порошку розтертих таблеток, г.

Точність і репродуктивність розроблених методик кількісного визначення ізоніазиду, метазиду та фтивазиду в лікарських формах (таблетках) встановлено на модельних (штучних) сумішах (табл. 2). Відносна помилка визначення препаратів не перевищує  $\pm 1,79\%$ .

Таблиця 3

Метрологічні характеристики результатів аналізу таблеток ізоніазиду, метазиду та фтивазиду

Об'єкти аналізу	$\bar{X}, \%$	$\sigma$	$\frac{\sigma}{\bar{X}}$	$t_{0,95}$	$A, \%$
Таблетки ізоніазиду по 0,1 г					
серія 10184 (n=6)	98,95	1,812	0,740	1,811	$\pm 1,83$
серія 50984 (n=6)	99,12	1,727	0,705	1,725	$\pm 1,74$
Таблетки метазиду по 0,1 г					
серія 20385 (n=6)	100,02	1,151	0,470	1,150	$\pm 1,15$
серія 101284 (n=6)	99,96	1,479	0,604	1,479	$\pm 1,48$
Таблетки фтивазиду по 0,1 г					
серія 70784 (n=6)	98,97	1,656	0,676	1,653	$\pm 1,67$
серія 251084 (n=6)	100,06	1,303	0,532	1,303	$\pm 1,30$

Запропоновані методики апробовані на серіях таблеток ізоніазиду, метазиду та фтивазиду заводського виготовлення. При цьому одержано достовірні і репродуктивні результати (табл. 3).

## Висновки

1. Розроблено методику фотоелектроколориметричного визначення ізоніазиду, метазиду та фтивазиду, що ґрунтується на реакції взаємодії з нітропрусидом натрію в лужному середовищі у присутності універсального буферного розчину з рН 10.

2. Запропонована методика дає можливість визначати ізоніазид, метазид і фтивазид у препараті та лікарських формах. Відносна помилка методу не перевищує  $\pm 2\%$ .

1. А. с. 792119 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 21/78. Способ количественного определения гидразонов изоникотиновой кислоты / А. Х. Лайпанов, Н. Д. Афонина (СССР).— Заявлено 02.01.79; Опубл. 30.12.80. Бюл. № 48.— С. 1; 2. А. с. 857810 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 21/78. Способ количественного определения гидразид изоникотиновой кислоты / А. Х. Лайпанов, Т. В. Обухова (СССР).— Заявлено 05.12.79; Опубл. 23.08.81, Бюл. № 31.— С. 1; 3. А. с. 859919 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 31/16. Способ количественного определения гидразид изоникотиновой кислоты / Т. В. Ковальчук, Т. А. Когеет (СССР).— Заявлено 19.12.79; Опубл. 30.08.81, Бюл. № 32.— С. 1; 4. А. с. 864074 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 21/78. Способ количественного определения 3-метокси-4-оксибензилденгидразид изоникотиновой кислоты / А. А. Хабаров, Л. И. Поваляева (СССР).— Заявлено 18.12.79; Опубл. 15.09.81, Бюл. № 34.— С. 1; 5. А. с. 974228 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 21/78. Способ определения лекарственных препаратов на основе производных гидразид изоникотиновой кислоты / Т. В. Ковальчук, Т. А. Когеет (СССР).— Заявлено 11.05.81. Опубл. 15.11.82, Бюл. № 42.— С. 1; 6. А. с. 989477 СССР, МКІ<sup>3</sup> G 01 N 31/16. Способ определения изониазида / Т. В. Ковальчук, Т. А. Когеет (СССР).— Заявлено 06.05.81; Опубл. 15.01.83, Бюл. № 2.— С. 1; 7. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Н. П. Максюткина, Ф. Е. Каган, Ф. А. Митченко и др.— К.: Здоров'я, 1976.— 248 с.; 8. Государственная фармакопея СССР.— 10 изд.— М.: Медицина, 1968.— 1079 с.; 9. Гейн Л. Г.,

Сумбайкина З. А. Полярографическое дифференциальное определение изониазида (тубазида) с помощью сульфата четырехвалентного церия // Фармация.—1967.— № 3.— С. 41—43; 10. Емельяненко К. В., Ерьомина З. И., Шаповалов В. А. Кількісне визначення ізоніазиду полярографічним методом // Фармац. журн.—1985.— № 2.— С. 57—60; 11. Ковальчук Т. В., Когет Т. О. Спосіб кількісного визначення гідразиду ізонікотинової кислоти // Там же.—1983.— № 4.— С. 33—36; 12. Лайпанов А. Х., Лобанов В. І. Интерферометричне титрування деяких синтетичних протитуберкульозних препаратів // Там же.—1973.— № 1.— С. 44—48; 13. Минка А. Ф., Люта М. Л., Луцевич Д. Д. Ідентифікація лікарських засобів, похідних ізонікотинової кислоти методом ІЧ спектроскопії // Там же.—1984.— № 6.— С. 33—35; 14. Цуканов Ю. В. Полярографическое определение некоторых протитуберкулезных препаратов в лекарственных формах. // Современные аспекты исследования в области фармации.— Рига, 1977.— С. 172;

15. Calotescu D., Ungureanu I. O nouă metodă pentru dozarea în mediu neapros a isoniiazidei // Farmacia (RSR).—1981.— Vol. 29, № 1.— P. 61—64; 16. Murugesan A., Venkappaya D. A new method for the estimation of isoniazid // Curr. Sci. (India).—1983.— Vol. 52, № 6.— P. 249; 17. Verma K. K., Gupta A. K. Determination of isoniazid in drugs // Fresenius Z. anal. Chem.—1982.— Vol. 312, № 2.— P. 169—171; 18. Verma K. K., Gulati A. K. Determination of isoniazid in drugs with 2-iodoxybenzoate // Anal. Chem.—1982.— Vol. 54, № 14.— P. 2550—2552; 19. Verma K. K., Patil S. The titrimetric determination of 4-pyridine carboxylic acid hydrazide (isoniazid) in drugs formulations with thallium (III) // Anal. Lett.—1985.— Bd. 18, № 1.— P. 11—19.

Надійшла в редакцію 22.08.86.

## PHOTOELECTROCOLORIMETRIC DETERMINATION OF DRUGS, DERIVATIVES OF ISONICOTINIC ACID

V. P. KALASHNIKOV, A. F. MYNKA

Lvov Medical Institute

### SUMMARY

The authors worked out a photoelectrocolorimetric method of quantitative determination of isonicotinic acid derivatives (isoniazide, methaside, phtivaside). The method is based on the interaction of the preparation with a 3% solution of sodium nitroprusside in an alkaline medium in the presence of a universal buffer solution with a pH 10. The possibility is shown of quantitative estimation of these agents in individual substances and drug forms. Optimal error of the method does not exceed  $\pm 1.52\%$ .

УДК 615.461.13.014.45

## ТЕХНОЛОГІЯ І АНАЛІЗ ПОЛІІОННИХ РОЗЧИНІВ З ГЛЮКОЗОЮ І НАТРІЮ ЛАКТАТОМ У ВЕЛИКОЕМКІСНІЙ УПАКОВЦІ

Р. С. КОРИТНЮК, Є. Є. БОРЗУНОВ, Н. О. ВЕТЮТНЄВА, Ф. А. МИТЧЕНКО,

Т. В. ТОРХОВА, М. Г. ШАФІФ, Н. А. САВЧЕНКО

Київський інститут удосконалення лікарів

Сучасна інфузійна терапія включає у свій арсенал значну кількість полііонних розчинів, у склад яких входять різні органічні речовини (1, 6). Зокрема поряд з іонами натрію, калію, кальцію, магнію, хлоридів, сульфатів, фосфатів до складу розчинів включається глюкоза, натрію лактат, сорбітол та ін.

Натрію лактат поліпшує утворення хімічних медіаторів нервового збудження і підвищує синтетичну передачу як у нервовій системі, так і з нерва на м'яз, розширює периферичні судини, стимулює ретикуло-ендотеліальну систему, може попереджувати і знімати епілептичні приступи, посилює роботу серця, поліпшує гемодинаміку, позитивно діє на променево ураження нирок, застосовується для боротьби з ацидозом (9).

Наведені вище речовини відіграють важливу біологічну роль у підтримуванні фізіологічних процесів та метаболізму. Тому приготування розчинів з різноманітним вмістом елементів допоможе здійсненню раціональної цілеспрямованої терапії цілого ряду критичних станів.

Виходячи з того, що більшість полііонних розчинів виготовляється в аптеках лікувальних закладів і тільки невеликий їх асортимент випускається вітчизняною та зарубіжною промисловістю, дуже актуаль-

ним питанням є розробка науково обґрунтованої технології та аналізу різноманітних складів полііонних розчинів. У зв'язку з цим ми розробили технологію і аналіз полііонних розчинів, які містять глюкозу і лактат натрію.

Об'єктами дослідження були такі прописи:

Пропис 1	Пропис 2	Пропис 3
Глюкози 100,0	Глюкози 50,0	Глюкози 50,0
Натрію хлориду 5,14	Натрію хлориду 5,16	Калію хлориду 1,41
Калію хлориду 0,9	Калію хлориду 0,9	Магнію сульфату 0,28
Натрію лактату 0,56	Кальцію хлориду 0,3	Калію фосфату однозаміщеного 0,15
Натрію сульфату 0,2	Магнію сульфату 0,28	Натрію фосфату однозаміщеного 0,28
Кислоти соляної 0,1 н.	Натрію лактату 0,56	Натрію лактату 0,26
до рН 4,8—5,1	Натрію сульфату 0,2	Натрію сульфату 0,2
Води для ін'єкцій до 1000 мл	Кислоти соляної 0,1 н. до рН 4,8—5,1	Води для ін'єкцій до 1000 мл
	Води для ін'єкцій до 1000 мл	

Було вивчено можливість створення стійких протягом місяця розчинів у флаконах для кровозамінників місткістю 250 і 500 мл із скла НС-2. Досліджували вплив рН середовища, кисню повітря, температури, посуду, інгібіторів процесу окислення на стійкість досліджуваних розчинів. Критеріями оцінки стійкості розчинів були забарвлення розчину, наявність осаду, світлопропускання, реакція середовища, оптична густина, кількість оксиметилфурфуролу (ОМФ) — основного продукту розкладу глюкози.

Для розчинів 1 і 2 експериментально було підтверджено дані, наведені нами раніше щодо одержання стійких концентратів в ампулах цих розчинів (3, 4), а саме: обидва розчини стійкі при рН 4,8—5,1 у присутності 0,02% натрію сульфату. Однак якщо в ампулах строк зберігання розчинів становить 2 роки (строк спостереження), то у флаконах він рівний місяцю. При тривалішому зберіганні розчини забарвлюються і світлопропускання значно знижується, кількість ОМФ становить більше 40 мкг/мл, що перевищує норми допуску (7, 8, 10).

Розчин 3, який містить калію фосфат однозаміщений і натрію фосфат однозаміщений, виявився стійким при стабілізації тільки сульфитом натрію. Це пояснюється наявністю однозаміщених фосфатів, які створюють рН розчину 4,4—4,8.

Далі було досліджено вплив різних режимів стерилізації на стійкість розчинів: стерилізація текучою парою при 100 °С на протязі 60 хв, парою під тиском при 110 °С на протязі 45 хв і при 119—121 °С на протязі 8—12 хв. При перших двох режимах стерилізації розчини набирали темно-жовтого забарвлення, що не дозволило рекомендувати вищенаведені режими. При стерилізації парою під тиском при 119—121 °С на протязі 8—12 хв розчини незначно змінювали своє забарвлення і кількість ОМФ не перевищувала 40 мкг/мл.

Технологія досліджуваних прописів. У скляний мірник відважують усі інгредієнти, які входять у пропис, беручи до уваги вологість глюкози, кількість якої розраховується за формулою, наведеною в ДФ Х (2). Натрію лактат попередньо розводять до 25% концентрації і додають 0,1% (від об'єму розчину) порошку активованого вугілля, енергійно збовтують на протязі 15—20 хв і фільтрують через паперовий фільтр.

Слід відмітити, що у прописах наведено кількість натрію лактату з розрахунку на суху речовину.

Після відваження основних інгредієнтів додають стабілізатори: до перших двох розчинів натрію сульфат і 0,1 н. розчин соляної кислоти до рН 4,8—5,1 (приблизно 7 мл на 1000 мл розчину), а в третьому розчині тільки натрію сульфат. Розчини доводять водою для ін'єкцій до заданого об'єму і фільтрують через скляний фільтр № 3, № 4 або через фільтрувальний папір з марлевым тампоном, після чого фасують, перевіряють на відсутність механічних забруднень, закупорюють пробками, маркують і стерилізують. Після закупорювання розчини слід відразу передавати на термічну

стерилізацію, тому що вони містять глюкозу і являють собою поживне середовище для мікроорганізмів. Стерилізацію проводять парою під тиском при 1,1 кгс/см<sup>2</sup> (119—121 °С) на протязі 8—12 хв. Контроль за додержанням режиму стерилізації здійснюють за допомогою термотеста бензойної кислоти (наказ Міністерства охорони здоров'я СРСР № 581 від 30.04.85). Далі розчини перевіряють на герметичність шляхом занурення теплих флаконів у воду, підфарбовану в голубий колір.

Після стерилізації розчин необхідно вийняти з автоклавів, додержуючись техніки безпеки. Слід відмітити, що тривале зберігання розчинів призводить до їх побуріння (особливо розчину 3).

Передбачається, що однозаміщені фосфати гідролізуються при підвищеній температурі з більшою константою швидкості до дво- і тризаміщених фосфатів і глюкоза розкладається не тільки до ОМФ, але і до гумінових речовин.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 582 від 30.04.85 усі розчини для ін'єкцій повинні підлягати повному хімічному контролю до і після стерилізації. У зв'язку з цим нами було розроблено методики якісного та кількісного аналізу інгредієнтів, які входять у склад полііонних розчинів.

Аналіз на наявність іонів кальцію, магнію, хлоридів, сульфатів, фосфатів проводять згідно з ДФ Х; для визначення іонів натрію та калію 10 мл розчину попередньо випаровують до 1—2 мл і також визначають за ДФ Х.

Л а к т а т-і о н. До 2 мл досліджуваного розчину додають 3—4 краплі розведеної сірчаної кислоти та краплями 5% розчин калію перманганату до фіолетового забарвлення; ацетальдегід, який утворюється, виявляють за почорнінням смужки фільтрувального паперу, змоченого реактивом Неслера.

Сульф і т-і о н визначають за виділенням сірчастого газу при нагріванні частини розчину з розведеною соляною кислотою.

#### Кількісне визначення компонентів полііонних розчинів

Г л ю к о з у визначають рефрактометрично: вимірюють показники заломлення досліджуваного та контрольного розчину. Останній містить усі супутні компоненти, крім глюкози. Глюкози в 1 мл розчину 1 повинно бути 0,097—0,103, в розчинах 2 і 3—0,0485—0,0515 г.

К и с л о т а с о л я н а. До 10 мл досліджуваного розчину додають 1 краплю розчину метилового червоного і титрують 0,01 н. розчином їдкого натру. Повинно зв'язатися близько 0,6 мл 0,01 н. розчину їдкого натру.

Н а т р і ю с у л ь ф а т. 10 мл досліджуваного розчину титрують 0,01 н. розчином йоду (індикатор крохмаль).

1 мл 0,01 н. розчину йоду відповідає 0,00126 г натрію сульфату, якого в 1 мл розчину повинно бути 0,00018—0,00022 г.

Н а т р і ю і к а л і ю х л о р и д и визначають меркуриметричним методом (5), але при цьому слід брати до уваги взаємодію ртуті окисної нітрату з соляною кислотою і натрію сульфатом. При вивченні взаємодії ртуті окисної нітрату з натрію сульфатом виявилось, що зазначений процес не має постійного характеру, а це не дає змоги одержати відтворювані результати. Тому запропоновано попереднє руйнування натрію сульфату шляхом кип'ятіння досліджуваного розчину з азотною кислотою.

До 5 мл досліджуваного розчину додають краплю розведеної азотної кислоти, доводять до кипіння, охолоджують, додають 2—3 краплі індикатора дифенілкарбазону і титрують 0,1 н. розчином ртуті окисної нітрату до фіолетового забарвлення. Вміст натрію і калію хлориду в 1 мл розчину 1 ( $X_1$ ) або в 1 мл розчину 2 ( $X_2$ ) розраховують за формулами

$$X_1 = \frac{\left( V \cdot K - \frac{V_1 \cdot K_1}{20} \right) \cdot 0,00604}{5}$$

$$X_2 = \frac{\left( V \cdot K - \frac{V_1 \cdot K_1}{20} - \frac{V_2 \cdot K}{20} \right) \cdot 0,00604}{5}, \text{ де}$$

$V \cdot K$  — кількість 0,1 н. розчину ртуті окисної нітрату, мл,

$V_1 \cdot K_1$  — кількість 0,01 н. розчину їдкого натру, витраченого на титрування соляної кислоти,

$V_2 \cdot K_2$  — кількість 0,005 мол розчину трилону Б, витраченого на титрування кальцію хлориду.

1 мл 0,1 н. розчину ртуті окисної нітрату відповідає 0,00604 г суми натрію і кальцію хлориду, яких в 1 мл розчину 1 повинно бути 0,00586—0,00622 г, а в розчині 2 — 0,00588—0,00624 г.

Кальцію хлорид і магнію сульфат. При одночасній їх присутності в розчині 2 використовують можливість комплексонометричного титрування кальцію хлориду в лужному середовищі у присутності індикатора мурексиду, а в другій навазці суму солей визначають трилонометрично у присутності індикатора кислотного хром темно-синього у середовищі аміачного буферного розчину. Від кількості трилону Б (мл), що пішла на титрування солей кальцію і магнію, віднімають кількість трилону Б (мл), витрачену на титрування кальцію хлориду, і за знайденою різницею розраховують вміст магнію сульфату. 1 мл 0,005 мол розчину трилону Б відповідає 0,001029 г кальцію хлориду і 0,00123 г магнію сульфату.

В 1 мл полііонного розчину повинно бути 0,00027—0,00032 г кальцію хлориду і 0,00026—0,00030 г магнію сульфату.

Натрію лактат. Визначають шляхом екстрагування молочної кислоти ефіром з кислою середовища. До 10 мл досліджуваного розчину додають 1 мл 50% розчину сірчаної кислоти і через 10—15 хв — 7 г безводного натрію сульфату. Молочну кислоту екстрагують ефіром 4 рази по 10 мл. До ефірної витяжки додають 10 мл 0,01 н. розчину їдкого натру і нагрівають на киплячому водяному огрівнику до видалення ефіру. Після охолодження рідини надлишок 0,01 н. розчину їдкого натру відтитрують 0,01 н. розчином соляної кислоти (індикатор фенолфталеїн).

1 мл 0,01 н. розчину їдкого натру, що зв'язався з молочною кислотою, відповідає 0,00112 г натрію лактату, якого в 1 мл розчинів 1 і 2 повинно бути 0,00052—0,00060 г, а в 1 мл розчину 3—0,00024—0,00028 г.

Калію і натрію фосфат однозаміщені. До 5 мл розчину додають 3—4 краплі фенолфталеїну і титрують 0,01 н. розчином їдкого натру до рожевого забарвлення.

1 мл 0,01 н. розчину їдкого натрію відповідає 0,00148 г суми калію і натрію фосфатів однозаміщених, яких в 1 мл розчину повинно бути 0,00040—0,00046 г.

**Запропоновані методики відрізняються простотою виконання, достатньою точністю і можуть бути використані в умовах контрольно-аналітичної лабораторії і аптек.**

## Висновки

1. Вперше розроблено науково обгрунтовану технологію приготування полііонних розчинів з глюкозою і натрію лактатом у великоємкісній упаковці.

2. Розроблено методики якісного та кількісного визначення компонентів трьох прописів полііонних розчинів з застосуванням фізико-хімічних методів аналізу.

1. *Гаврилов О. К.* Справочник по переливанию крови и кровозаменителей.— М. : Медицина, 1982.— 304 с.; 2. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М. : Медицина, 1968.— 1073 с.; 3. *Коритнюк Р. С.* Разработка технологии стерильных растворов полиионных электролитов // Фармация.— 1984.— № 4.— С. 17—20; 4. *Коритнюк Р. С.* Изучение влияния стабилизаторов и методов ампулирования на стойкость многокомпонентного инфузионного раствора // Там же.— 1986.— № 2.— С. 10—13; 5. *Митченко Ф. А.* Применение меркуриметри в фармакоанализе // Аптеч. дело.— 1959.— № 8.— С. 46; 6. Полііонні електроліти з вуглеводами в інфузійній терапії / *Трещинський А. І., Борзунов Є. Є., Коритнюк Р. С. та ін.* // Фармац. журн.— 1985.— № 4.— С. 25—29; 7. Технологія, аналіз і застосування полііонного розчину з сорбітолом / *Коритнюк Р. С., Борзунов Є. Є., Мохамед Гамель Шафіф та ін.* // Там же.— 1984.— № 6.— С. 36—39; 8. Технологія и приготовление полиионных растворов с энергетическими субстратами в интенсивной терапии: Информ. письмо / *Борзунов Е. Е., Трещинский А. И., Коритнюк Р. С. и др.* // К.: РЦНМИ МЗ УССР, 1985.— 4 с.; 9. *Федоров И. И.* Направление изменения углеводного обмена как метод профилактических и лечебных воздействий на патологические процессы // Сб. науч. тр. физиолог. кафедр.— Львов, 1958.— С. 7—19; 10. *Шпак Р. С.* Исследования в области приготовления длительностойких плазмозамещающих растворов: Автореф. дис. ...канд. фармац. наук.— К., 1970.— 160 с.

Надійшла в редакцію 30.09.86.

TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF POLYIONIC SOLUTIONS  
WITH GLUCOSE AND SODIUM LACTATE IN LARGE PACKAGE

R. S. KORYTNIUK, E. E. BORZUNOV, N. O. VETIUTNEVA, F. A. MITCHENKO,  
T. V. TORKHOVA, M. G. SHAFIF, N. A. SAVCHENKO  
Kiev Institute of Postgraduate Training of Physicians

SUMMARY

A scientifically based technology was worked out of three prescriptions of polyionic solutions with glucose and sodium lactate. Proposed are stabilizers of sulfite sodium and hydrochloric acid which ensure good quality of the solutions.

Methods were worked out of qualitative and quantitative analysis of all ingredients and stabilizers: glucose, sodium lactate, sodium and potassium chloride, magnesium sulfate, sodium monophosphate, sodium sulphate and hydrochloric acid.

УДК 615.276:547.752.2]:615.453.014.6.64

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

T. A. ГРОШОВИЙ, В. М. МАМОТЕНКО, Р. О. БЕРЯК, Р. С. ДОКТОРМАН,  
Б. В. КУРМАЗ, Т. В. ГЕРАСИМЧУК

Запорізький медичний інститут,  
Львівський хіміко-фармацевтичний завод

ПОВІДОМЛЕННЯ Х

Використання методу випадкового балансу для вивчення впливу фармацевтичних факторів на процес покриття таблеток ксантинолу нікотинату полімерною плівкою у псевдозрідженому шарі

Для покриття таблеток ксантинолу нікотинату (теоніколу) захисною оболонкою фінська фірма Fagmos використовує розчин метилцелюлози, який наноситься з системи органічних розчинників хлороформ — спирт метиловий. При передачі технологічної документації фірмою Fagmos Львівському хіміко-фармацевтичному заводу плівкове покриття таблеток ксантинолу нікотинату було виключено через неможливість уловлювання і регенерації органічних розчинників.

Нами проведено дослідження по вивченню процесу покриття таблеток ксантинолу нікотинату водними розчинами полімерів. Для цього розроблено оптимальну технологію виробництва таблеток-ядер ксантинолу нікотинату з підвищеною міцністю до стирання в установці псевдозрідженого шару (2).

Як плівкоутворювач для покриття таблеток ксантинолу нікотинату використовували водні розчини метилцелюлози (МЦ). Щоб поліпшити розчинення метилцелюлозної плівки, в її склад вводили полівінілпіролідон (ПВП). Вивчення процесу покриття таблеток ксантинолу нікотинату полімерною плівкою проводили в установці псевдозрідженого шару (1).

Попередніми дослідженнями були відібрані кращий пластифікатор, пігмент, вид і порядок введення гідрофобних речовин для створення ізолюючого шару на поверхні таблеток. Як пластифікатор для плівкоутворюючої системи вибрали гліцерин, пігмент — двоокис титану. Для створення ізолюючого гідрофобного шару на поверхні таблеток використовували суміш воску білого з поліетиленгліколем 4000 (ПЕГ 4000). Віск білий і ПЕГ 4000 наносили на поверхню таблеток, що покривалися плівкою, після використання  $\frac{1}{4}$  об'єму плівкоутворюючого розчину.

У даній роботі наведено результати досліджень по оцінці основних фармацевтичних факторів, що впливають на якість утвореної плівки і властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату. Перелік цих факторів наведений в таблиці 1.

В задачі з 12 факторами необхідно виділити значущі ефекти з числа 78 потенційно можливих (12 лінійних ефектів і 66 парних взаємодій). Для побудови матриці

планування експерименту фактори розбили на три групи: 1 —  $x_1, x_2, x_3, x_4$ ; 2 —  $x_5, x_6, x_7, x_8$ ; 3 —  $x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}$ .

Для першої групи факторів як матрицю планування експерименту використовували повний факторний експеримент типу 2<sup>4</sup>. За допомогою випадкових чисел для кожної групи факторів вибирали рядки плану. Для оцінки 12 факторів використали метод випадкового балансу (3).

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, що вивчалися при покритті таблеток ксантинолу нікотинату

Фактори	Рівні факторів		
	нижній —	основний о	верхній +
$x_1$ — концентрація плівкоутворюючого розчину, %	1,5	2,0	2,5
$x_2$ — температура повітря під газорозподільною решіткою, °С	70	80	90
$x_3$ — інтенсивність подачі плівкоутворюючого розчину, мл/хв · кг таблеток	28	48	52
$x_4$ — товщина плівки, мкм	25	35	45
$x_5$ — кількість ПВП у плівкоутворюючому розчині, % до МЦ	10	20	30
$x_6$ — кількість гліцерину в розчині, % до МЦ і ПВП	5	10	15
$x_7$ — кількість двоокису титану в розчині, % до МЦ і ПВП	5	10	15
$x_8$ — кількість воску білого і ПЕГ 4000, г на кг таблеток	1,2	1,8	2,4
$x_9$ — кількість ПЕГ 4000 у воску білому, %	20	35	50
$x_{10}$ — кількість спирту етилового в розчині, %	0	10	20
$x_{11}$ — тиск повітря на розпилюючій форсунці, атм	0,5	1,25	2,0
$x_{12}$ — час досушування покритих таблеток, хв	2	6	10

Матриця планування експерименту для методу випадкового балансу і результати дослідження покритих таблеток ксантинолу нікотинату наведені в таблиці 2.

Виявлення суттєво значущих факторів проводили за допомогою діаграм розсіювання.

Таблиця 2

План та результати дослідження впливу факторів на властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату

№ пп	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$	$x_7$	$x_8$	$x_9$	$x_{10}$	$x_{11}$	$x_{12}$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$
1	+	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—	5	3,52	40,5	100,1	12,4
2	+	—	+	—	—	+	—	+	—	+	—	+	4	4,30	29,0	100,2	11,2
3	—	+	—	—	—	+	+	—	—	+	+	—	4	4,40	34,5	100,4	13,0
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3	4,10	33,5	99,7	11,0
5	+	+	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	5	3,70	31,0	100,6	11,5
6	—	+	+	+	—	—	—	+	—	—	—	+	3	5,20	30,0	99,8	20,0
7	+	—	+	+	—	—	—	—	—	+	+	—	4	4,00	44,5	99,3	18,5
8	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	4	4,50	13,5	98,8	13,0
9	—	—	+	—	—	+	—	—	+	+	—	+	3	5,11	33,0	99,2	13,2
10	—	—	—	+	—	—	+	+	+	+	—	—	4	2,41	35,0	99,3	18,0
11	—	+	+	—	+	—	+	—	—	—	+	—	3	1,29	17,0	100,5	12,3
12	—	—	+	+	+	+	—	+	—	—	—	—	3	2,12	14,5	99,9	19,5
13	+	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	4	3,14	21,5	100,2	13,5
14	+	+	+	—	—	+	—	—	+	+	—	—	5	2,67	15,5	100,4	11,3
15	+	+	—	—	+	—	+	—	+	—	+	+	4	1,73	30,5	100,9	14,0
16	—	+	—	+	+	+	—	—	—	+	—	+	5	2,80	36,5	98,4	17,0

Примітка  $Y_1$  — зовнішній вигляд покритих таблеток, у балах,  $Y_2$  — однорідність в масі покритих таблеток, %,  $Y_3$  — час розчинення таблеток у воді, хв,  $Y_4$  — кількісний вміст препарату в таблетках, %,  $Y_5$  — механічна міцність таблеток,  $10^5$  н/м<sup>2</sup>.

При оцінці впливу факторів на зовнішній вигляд покритих таблеток ксантинолу нікотинату візуальне виявлення значущих факторів через купчастість результатів за допомогою діаграми розсіювання було утруднене. В даному разі розрахунок величини ефектів проводили за допомогою прийомів, що використовуються при знаходженні коефіцієнтів регресії. При цьому було встановлено, що найбільший вплив на зовніш-

ний вигляд покритих таблеток ксантинолу нікотинату справляє фактор  $x_3$ . При збільшенні швидкості подачі плівкоутворюючого розчину в інтервалі від 28 до 52 мл/хв·кг зовнішній вигляд покритих таблеток погіршується. Однаковою мірою на зовнішній вигляд таблеток впливають концентрація плівкоутворюючого розчину ( $x_1$ ) і кількість пігменту в розчині ( $x_7$ ). При збільшенні концентрації плівкоутворюючого розчину зовнішній вигляд покритих таблеток поліпшується, а при збільшенні кількості пігменту — погіршується. Вплив інших факторів в межах вивчених інтервалів на зовнішній вигляд покритих таблеток не проявляється.

Діаграма розсіювання результатів дослідження по вивченню однорідності в масі покритих таблеток ксантинолу нікотинату наведена на рисунку.

Як видно з рисунка, найбільше значення різниці медіан спостерігається у фактора  $x_8$  ( $t_{x_8}=6,92$ ). Після коректування результатів спостережень і перевірки даних за допомогою F-критерію було встановлено, що виділення значущих факторів можна припинити. Таким чином, найбільший вплив на однорідність в масі покритих таблеток ксантинолу нікотинату виявляє кількість воску білого і ПЕГ 4000 на стадії утворення ізолюючого шару на поверхні таблеток.

Аналогічно проводили побудову діаграм розсіювання по інших параметрах оптимізації, які в статті не ілюструються, а наводиться обговорення результатів спостережень.

На час розчинення покритих таблеток ксантинолу нікотинату найбільш значуще впливають фактори  $x_4$  і  $x_8$  ( $t_{x_4}=4,22$ ;  $t_{x_8}=4,39$ ). Після встановлення впливу факторів  $x_4$  і  $x_8$  і коректування результатів спостережень за  $u_3$  за допомогою F-критерію підтверджували, що інші фактори суттєво не впливають на час розчинення покритих таблеток (при  $p=0,05$ ).

Беручи до уваги важливість як параметра оптимізації часу розчинення таблеток, поряд з виділенням значущих лінійних факторів знаходили найбільш важливі з парних взаємодій, загальна кількість яких дорівнює 66. Пошук значущих парних взаємодій проводили за допомогою «виділених» точок. За кількістю таких точок найбільш значущими виявилися взаємодії:  $x_1x_2$ ,  $x_1x_5$ ,  $x_3x_6$ ,  $x_3x_{12}$ ,  $x_4x_7$ ,  $x_7x_{10}$ ,  $x_{11}x_{12}$  — 7 точок;  $x_1x_{11}$ ,  $x_2x_{10}$ ,  $x_2x_{12}$ ,  $x_5x_6$ ,  $x_7x_9$  — 5 точок. Для цих взаємодій будували діаграму розсіювання аналогічно тому, як це зроблено на рисунку. В результаті порівняння медіан діаграм розсіювання і статистичної перевірки виявлено три значущі парні взаємодії між факторами:  $x_1x_5$ ,  $x_3x_{12}$ , і  $x_7x_{10}$ .

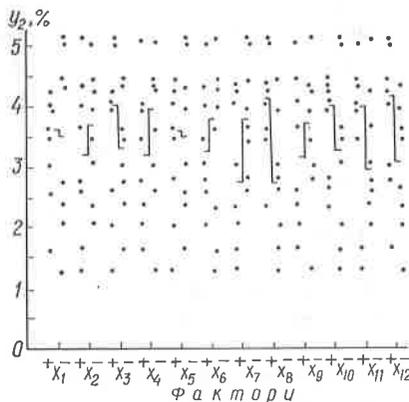
Кількісний вміст ксантинолу нікотинату в покритих таблетках знаходився в межах 98,4 — 100,9%. Вплив факторів у межах вивчених інтервалів на стабільність препарату в покритих таблетках не проявляється.

Аналіз результатів спостереження за вивченням механічної міцності покритих таблеток ксантинолу нікотинату показав статистичну значущість факторів  $x_4x_8$  і  $x_{11}$ . Збільшення товщини плівки на таблетках веде до підвищення їх механічної міцності, а концентрації розчину і тиску повітря на розпилюючій форсунці — до пониження.

Таким чином, в результаті експериментальних досліджень встановлені найбільш значущі фактори, що впливають на параметри оптимізації покритих таблеток ксантинолу нікотинату. Експериментально виділені фактори по кожному параметру оптимізації зводили в ряди:  $u_1$  —  $x_1$ ,  $x_7$ ;  $u_2$  —  $x_8$ ;  $u_3$  —  $x_4$  і  $x_8$ ;  $u_5$  —  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_{11}$ ; парні взаємодії для  $u_3$  —  $x_1x_5$ ,  $x_3x_{12}$ ,  $x_7x_{10}$ . Отже, в наведених рядах не зустрічаються фактори  $x_2$ ,  $x_6$  і  $x_9$ .

Щоб скоротити обсяг експериментальних досліджень при виборі оптимального складу і режимів покриття таблеток ксантинолу нікотинату полімерною плівкою, було вирішено насамперед брати до уваги фактори, що впливають на час розчинення і зовнішній вигляд покритих таблеток. При цьому з урахуванням інформації, яку одержали за допомогою методу випадкового балансу, доцільно було стабілізувати деякі фактори на оптимальних для них значеннях рівнів.

Концентрація плівкоутворюючого розчину ( $x_1$ ) впливає на зовнішній вигляд і механічну міцність покритих таблеток ксантинолу нікотинату. Крім того, фактор



Діаграма розсіювання результатів досліджень по вивченню однорідності в масі покритих таблеток ксантинолу нікотинату.

$x_1$  взаємозв'язаний з фактором  $x_5$ . Однак, беручи до уваги, що 1,5% розчин плівкоутворювача веде до надмірного розчинення поверхні таблеток, а 2,5% — утруднює процес розпилення на форсунці, цей фактор було вирішено стабілізувати на основному рівні.

Фактор  $x_2$  в межах вивчення інтервалів не виявляє впливу на властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату, тому його стабілізували на основному рівні.

Фактор  $x_3$  виявляє вплив на зовнішній вигляд таблеток ксантинолу нікотинату, крім того, взаємодія  $x_3x_{12}$  суттєво впливає на час розчинення таблеток. При стабілізації факторів  $x_1$  і  $x_2$  на основному рівні доцільно встановити межі інтенсивності подачі плівкоутворюючого розчину і їх вплив на показники покритих таблеток.

Товщина плівки ( $x_4$ ) проявляє помітний вплив на властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату, тому необхідно знайти її оптимальне значення.

Введення ПВП ( $x_6$ ) в плівкоутворюючий розчин сприяє прискоренню часу розчинення покритих таблеток ксантинолу нікотинату (фактор  $x_6$  взаємозв'язаний з фактором  $x_1$ ), тому доцільно більш детально вивчити вплив фактора  $x_6$ .

Кількість пластифікатора ( $x_6$ ) в межах вивчених інтервалів не виявляє впливу на властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату. При введенні до складу плівкоутворюючого розчину гліцерину поліпшується блиск плівки, крім того, гліцерин сприяє диспергуванню двоокису титану, тому фактор  $x_6$  раціонально стабілізувати на основному рівні.

Збільшення кількості пігменту ( $x_7$ ) в плівкоутворюючому розчині більш як на 10% від маси полімеру приводить до погіршення якості плівки. Отже, цей фактор теж необхідно стабілізувати на основному рівні.

Кількість речовини для створення гідрофобного шару ( $x_8$ ) вимагає більш детального вивчення, оскільки фактор  $x_8$  суттєво впливає на однорідність в масі і час розчинення покритих таблеток ксантинолу нікотинату.

Вплив кількості ПЕГ 4000 ( $x_9$ ) у складі воску білого на властивість покритих таблеток не впливає, тому раціонально стабілізувати фактор  $x_9$  на нижньому рівні.

Введення спирту етилового ( $x_{10}$ ) в плівкоутворюючий розчин в межах до 20% суттєво не змінює властивості покритих таблеток, тому розробку оптимальних режимів покриття таблеток ксантинолу нікотинату краще проводити без застосування органічного розчинника, оскільки відпадає питання його вловлювання і регенерації.

Тиск повітря на розпилюючій форсунці ( $x_{11}$ ) впливає на механічну міцність покритих таблеток ксантинолу нікотинату. Враховуючи той факт, що при використанні низького тиску повітря у процесі експлуатації форсунки проходить порушення подачі розчину, фактор  $x_{11}$  потрібно підтримувати на верхньому рівні.

Час досушування покритих таблеток ксантинолу нікотинату ( $x_{12}$ ) впливає на швидкість розчинення таблеток. Цей фактор взаємозв'язаний з фактором  $x_3$ . Оскільки фактор  $x_3$  вивчатиметься більш детально, раціонально встановити оптимальні режими сушіння покритих таблеток ксантинолу нікотинату при різних швидкостях подачі плівкоутворюючого розчину.

Таким чином, в результаті експериментальних досліджень дано оцінку 12 факторам за величиною їх впливу на властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату. Для більш детального вивчення, математичного описання процесу покриття таблеток, встановлення оптимального плівкоутворюючого складу і режимів нанесення плівки на таблетки ксантинолу нікотинату відібрані фактори  $x_3$ ,  $x_5$ ,  $x_4$ ,  $x_8$ , і  $x_{12}$ . Результати більш детального вивчення цих факторів будуть наведені в наступному повідомленні.

## Висновки

1. За допомогою методу випадкового балансу проведено експериментальну оцінку 12 факторів, що впливають на процес утворення плівки і властивості покритих таблеток ксантинолу нікотинату.

2. Для більш детального вивчення при розробці оптимального складу і режимів нанесення полімерної плівки на таблетки ксантинолу нікотинату у псевдозрідженому шарі відібрано п'ять факторів —  $x_3$ ,  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_8$  і  $x_{12}$ .

1. Грошовий Т. А., Устянич Е. П., Ефремова Е. В. Вивчення процесу плівкового покриття таблеток метилцелюлозою в псевдозрідженому шарі // Фармац. журн. — 1980. — № 1. — С. 44—46; 2. Разработка технологии производства таблеток ксантинола никотината / Маркова Е. В., Грошовый Т. А., Докторман Р. С. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1981. — № 7. — С. 91—96; 3. Планирование эксперимента в исследовании технологических процессов / Под ред. К. Хартман, Э. Лецкий, В. Шефер и др. — М.: Мир, 1977.—552 с.

Надійшла в редакцію 06.12.86.

## OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY OF TABLET MANUFACTURING

T. A. GROSHOVYI, V. M. MAMOTENKO, R. O. BERIAK, R. S. DOKTORMAN,  
B. V. KURMAZ, T. V. GERASIMCHUK  
Zaporozhye Medical Institute; Lvov Ghemico-Pharmaceutic Plant

### Communication X

*Use of the Method of Casual Balance for Investigating the Effect of Pharmaceutic Factors on the Process of Coating Xanthinol Nicotinate Tablets with a Polymere Film in a Pseudofluidized Layer*

### SUMMARY

The method of casual balance was used for experimental evaluation of twelve factors effecting the process of formation of polymere films and the qualities of coated tablets of xanthinol nicotinate.

УДК 615.456.2+615.457.5:615.451.35

## ФАРМАЦЕВТИЧНІ АЕРОЗОЛЬНІ РОЗЧИНИ І СУСПЕНЗІЇ

Г. С. БАШУРА, І. Г. ЗАЙЦЕВ, З. М. МНУШКО,  
О. І. КЛИМЕНКО, О. Г. БАШУРА

*Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів*

Переваги аерозольних лікарських форм широко відомі (3). Ефективність цих ліків зумовила їх поширення за кордоном і в нашій країні. Нині вітчизняною промисловістю виробляється 15 лікарських аерозолів загальним обсягом 25 млн. упаковок на рік, проте їх випуск розширюватиметься. Ряд препаратів вже дістав дозвіл на використання в медичній практиці, кілька знаходяться на стадії клінічних випробувань.

Відповідно до проекту загальної статті «Аерозолі», підготовленої для ДФ XI, «аерозоль — готова лікарська форма, в якій лікарські і допоміжні речовини разом з газом-витискувачем (пропелентом) знаходяться під тиском в герметично закритому клапаном спеціальному балоні».

Як правило, аерозолі являють собою двофазні (газ — рідина) або трифазні (газ — рідина — тверда речовина) системи, в яких лікарські та допоміжні речовини можуть знаходитися в розчиненому, суспензованому або емульгованому вигляді. В залежності від структури системи виділяють аерозолі-розчини, аерозолі-суспензії, аерозолі-емульсії, пінні, плівкоутворюючі аерозолі.

Аерозолі-розчини — це двофазні системи з використанням в них як пропеленту стисненого (азоту та ін.) або зрідженого газу (хладони 11, 12, 114 та їх суміші); лікарські речовини здебільшого не розчиняються у пропелентах, з цією метою застосовують співрозчинники (етанол, пропіленгліколь, димексид, рослинні олії та ін.). Початковий тиск у балоні 5,6 ат забезпечується стисненням азотом. Використовується і більш високий тиск (до 6,5 ат) у зв'язку з тим, що він по мірі використання препарату не відновлюється (як при зріджених пропелентах). З цієї ж точки зору газовий об'єм у верхній частині балона повинен бути більшим, а концентрат — достатньо рідким. В останні роки створено ряд аерозолів-розчинів різної фармакологічної дії.

Аерозоль «Ліоксазол» — спиртовий розчин 2-алілоксітанолу з хладоном 12, використовується як стимулятор процесів репаративної регенерації. Аерозолі «Ліфузол» і «Статизоль» — ацетонові розчини сополімеру БМК-5 і фурациліну в суміші з лінетолом і обліпиховою олією відповідно. Пропеленти — суміш хладонів 11 і 12 і хладон 12. Зазначені препарати — легкорухомі рідини, які утворюють при випарюванні розчинника прозору еластичну плівку. «Ліфузол» призначений для зовнішнього використання (дрібні рани, порізи); «Статизоль» — засіб для місцевого гемостазу при шлунково-кишкових кровотечах, лікуванні виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки в умовах стаціонару.

Недоліком таких систем є використання полярних розчинників, що викликають корозію алюмінієвих балонів. Це зумовлює заміну їх більш дорогими і важкими скляними балонами з полімерним покриттям. Деякі лікарські речовини нестабільні в полярних розчинниках; присутність відносно нелеткого співрозчинника знижує внутрішній тиск пропеленту (або зріджених газів) і зменшує ефективність розпилу. Для усунення цих недоліків збільшують розчинність лікарських речовин у пропелентах шляхом використання поверхнево активних і високомолекулярних речовин (ПАР), а також застосування антикорозійного покриття внутрішньої поверхні балонів.

Аерозолі-суспензії — це трифазні системи. Звичайно лікарські речовини мікронізують до розміру часток — 2—7 мкм і суспензують у зрідженому пропеленті або співрозчиннику. Мікронізовані речовини не повинні агломеруватись і осідати на стінки балона. Оптимально частки повинні бути слабо флокульовані, щоб при легкому струшуванні балона агломерати повністю розпалились, а система залишалась гомогенною. Точність та ефективність дозування суспензійних систем залежить від їх фізичної стабільності. При розробці таких форм слід брати до уваги вплив можливої присутності вологи в хладонах та інших речовинах, можливість утворення сольватів лікарської речовини з пропелентом. Оскільки в аерозолях-суспензіях використовуються невеликі кількості діючих речовин, що утруднює дозування в балони концентрату, останній звичайно спочатку змішують з висококиплячим пропелентом (хладоном 11, температура кипіння +23,8 °С), а потім проводять фреонування хладоном 12 (т. кип. —29,8 °С), хладоном 114 (т. кип. +3,6 °С) або їх сумішшю. Як правило, вміст пропелентів в аерозолях-розчинах та суспензіях для глибокої інгаляції повинен бути більше 80%, а дисперсність часток — до 10 мкм; в аерозолях для нанесення на слизову оболонку дихальних шляхів — 60—80%, а розмір часток 12—25 мкм; в аерозолях для зрошування порожнини рота, поверхні шкіри — 30—70%, розмір часток — 100—200 мкм.

Для попередження агломерації та седиментації порошку звичайно використовують ПАР, які стабілізують суспензію і служать змазкою клапана для запобігання його засміченню. Найчастіше з цієї метою використовують сорбітани (спени), лецитини, ізопропілмеристат, олеїнову кислоту та ін. При виборі необхідних ПАР для суспензійних аерозолів перевагу віддають рідким неіоногенним речовинам з ГЛБ менше 5, найбільш гідрофобним.

До групи суспензійних аерозолів відносяться вітчизняний «Оксициклозол», імпортний «Салбутамол» (ПНР), де як ПАР використовується спен 85 і хладони 11, 12 і 114 та ін. В розробленому нами препараті з ізадрином як стабілізатор суспензії використана суміш маслинової і обліпихової олій.

Для досягнення оптимальних і стабільних розмірів часток аерозолю велика увага приділяється розробці конструкцій клапанів і насадок-розпилювачів. Так, для протиастиматичних аерозолів і аерозолу з нітрогліцерином (препарат проходить клінічні дослідження) створена конструкція насадки-розпилювача, де зменшення кількості, розміру і швидкості часток, що попадають у порожнину рота, досягається зменшенням потоку при стиканні камери насадки з губами пацієнта. Крупні частки при цьому випадають з току аерозолю, а більш дрібні розподіляються в дихальних шляхах відповідно до їх розмірів. Для підвищення ефективності введення аерозольного препарату необхідно синхронізувати відкриття клапана (при натискуванні на насадку) з початком вдихання аерозолю.

Більшість препаратів, що вводяться у вигляді аерозолів — розчинів та суспензій, є бронхорозширювальними засобами або засобами для лікування верхніх дихальних шляхів. Особливо перспективне їх використання як протиастиматичних ліків (2). За літературними даними (1), світовий ринок протиастиматичних засобів у порівнянні з 1980 р. значно збільшиться.

З протиастиматичних аерозолів у нас в країні випускається «Ефатин».

Показано, що розробка і впровадження у практику аерозольних лікарських препаратів у вигляді розчинів та суспензій перспективні, потребують удосконалення технології та конструкції аерозольних систем. Важливе значення має також пошук і дослідження допоміжних речовин з метою розширення їх асортименту.

1. Мировой рынок противоастматических средств // Хим.-фармац. производство за рубежом: Экспресс-информ.—1986.—В. 20.—С. 3—4; 2. Мнушко З. Н., Башура Г. С. Аерозолі для лікування бронхіальної астми // Фармац. журн.—1985.—№ 6.—С. 34—38; 3. Фармацевтические аэрозоли / Башура Г. С., Неугодов Т. П., Хаджай Я. И. и др.—М.: Медицина, 1978.—272 с.

Надійшла в редакцію 06.02.87.

## PHARMACEUTIC AEROSOL SOLUTIONS AND SUSPENSIONS

G. S. BASHURA, I. G. ZAITSEVA, Z. M. MNUSHKO, O. I. KLIMENKO,  
O. G. BASHURA

All-Union Research Institute of Chemistry and Drug Technology  
Kharkov Pharmaceutical Institute

### SUMMARY

The authors proved positive perspective trends of developing drugs in the form of aerosol-solutions and aerosol-suspensions. Of major significance in the technology of these forms is choice of adjunctive substances, dispersity of aerosol particles, construction of valve-atomizer systems.

УДК 615.4.001.57:614.2

## НАУКОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ АВТОРЕФЕРАТІВ ДИСЕРТАЦІЙ З ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ

Л. П. СМІРНОВА, Т. К. ШУРАЄВА, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, М. В. СЛАБИЙ  
Львівський державний медичний інститут

Союзна проблема «Фармація» наукової ради № 10 «Фармакологія та фармація» АМН СРСР передбачає дослідження з наукових основ організації та економіки фармації — наймолодшої профільної фармацевтичної дисципліни. У цій галузі сформувалася певна методологія, в тому числі запозичена з суміжних наук (економіка, теорія управління, статистика, інформатика) для фармацевтичних об'єктів дослідження, нагромаджений деякий науковий потенціал. За останні 25 років з організації та економіки фармації (ОЕФ) виконано 7 докторських і близько 140 кандидатських дисертацій.

За визначенням А. Г. Бердникової, А. Г. Позднякової (1) дисертація — документальне джерело наукової інформації, яке вміщує обґрунтування, методику і результати досліджень, що провадяться на магістральних перспективних напрямках сучасної науки та практики. Отже, наукометричний аналіз дисертацій з ОЕФ дає можливість вивчити напрямки розвитку цієї дисципліни, її зв'язок з суміжними науками.

Метою нашої роботи було вивчити динаміку показників, які характеризують наукові дослідження в галузі ОЕФ на підставі аналізу авторефератів дисертацій з даної дисципліни за 1963—1985 роки. Питання застосування наукометричних методів для фармацевтичних об'єктів дослідження були висвітлені одним із співавторів (2).

Методика дослідження. Розроблено облікову карту для фіксування в уніфікованій формі для наступного статистичного вивчення таких даних з авторефератів: прізвище дисертанта, назва теми, рік захисту, вчений ступінь керівника (Ів), обсяг дисертації, кількість публікацій, літературних джерел, час від першої публікації до виходу автореферату, перелік використаних методів, предмет та об'єкти дослідження,

вивчені групи лікарських засобів та окремі препарати, дані про форми та рівні впроваджень, перелік цитованих в авторефераті авторів, узагальнений науковий внесок дисертанта, дані про використання при обробці результатів досліджень електронно-обчислювальної техніки. Крім цього, для докторських дисертацій зазначено час, що минув від захисту даним автором кандидатської роботи.

У цьому повідомленні розглянуто результати наукометричного аналізу деяких з зазначених показників.

Таблиця 1

Наукометричні дані про дисертації з ОЕФ за 1963—1985 рр.

Показники	Середні значення наукометричних показників дисертацій по роках:				
	1963—1975	1976—1985	1976—1980	1981—1985	1963—1985
	кандидатських				докторських
1. Питома вага (%) дисертацій, виконаних під керівництвом:					
докторів фармацевтичних наук	42,9	58,3	50,0	65,0	
кандидатів фармацевтичних наук	57,1	41,7	50,0	35,0	
2. Питома вага (%) дисертацій з впровадженнями за максимальним рівнем:					
союзним	35,7	69,4	62,5	75,0	100
республіканським	14,3	25,0	31,3	20,0	
обласним	14,3	2,8	6,2	—	
установи	—	2,8	—	5,0	
3. Сума балів за впровадження					
середня	3,4	14,5	14,8	14,3	60,8
максимальна	12,0	29,0	25,0	29,0	108,0
мінімальна	0	1,0	4,0	1,0	35,0
4. Питома вага (%) дисертацій з використанням ЕОМ	35,7	69,4	56,3	80,0	60,0
5. Обсяг дисертації					
середній	202	158	155	160	288
максимальний	432	273	273	220	310
мінімальний	136	113	113	127	241
6. Кількість публікацій					
середня	8,4	7,9	8,5	7,4	45,4
максимальна	20,0	16,0	13,0	16,0	58,0
мінімальна	3,0	3,0	5,0	3,0	27,0
7. Кількість бібліографічних джерел					
середня	323	203	207	201	368
максимальна	1004	284	284	280	524
мінімальна	120	154	168	154	293
8. Час (роки) від першої публікації до виходу автореферату					
середній	5,3	4,3	5,4	3,3	14,0
максимальний	10,0	12,0	10,0	12,0	24,0
мінімальний	2,0	1,0	2,0	1,0	8,0

«Вагомість» впроваджень у практику охорони здоров'я визначали в умовних одиницях (балах) за таким принципом: за впровадження на союзному рівні, в тому числі у ВНДІ фармації, нараховували 5 балів, на республіканському рівні — 4 бали, обласному рівні — 3, районному — 2, за впровадження на рівні установи (в тому числі у навчальному закладі) — 1 бал.

Зустрічалися випадки, коли дисертанти послідовно впроваджували одні і ті ж самі методичні рекомендації, наприклад, на обласному та республіканському рівнях і подавали в авторефераті відповідні акти впровадження. У цьому разі бали нараховували за впровадження лише на республіканському рівні, тобто зроблене в кількох місцях впровадження враховували один раз на максимальному рівні.

Параметри з кожного проаналізованого автореферату заносили в індивідуальну облікову карту і розраховували суму балів за всі зроблені впровадження.

**Обробка одержаних результатів.** Загалом було проаналізовано 50 облікових карт авторефератів кандидатських дисертацій та 5 — докторських дисертацій, виконаних вітчизняними авторами. Для вивчення динаміки обраних параметрів провели статистичне групування авторефератів. У статистичну групу I включили роботи, які

були захищені за період до 1976 р., тобто до реорганізації ВАКу при Раді Міністрів СРСР. Автореферати статистичної групи II (1976—1985 роки захисту), у свою чергу, ділили на дві однакові за періодом часу підгрупи: 1976—1980 рр. (підгрупа IIa) та 1981—1985 рр. (підгрупа IIб), що дозволило порівняти тенденції досліджень з ОЕФ за останні п'ятирічні періоди.

Статистична група I включала 14 авторефератів, II — 36. У свою чергу, підгрупа IIa складалась з 16, а IIб — з 20 авторефератів. Статистичне групування даних про докторські дисертації не проводилось, оскільки їх кількість є невеликою (загалом 5 авторефератів). Середньостатистичні показники наведені в таблиці 1.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать про постійне зростання питомої ваги дисертацій, виконаних під керівництвом докторів фармацевтичних наук. Характерно, що результати всіх докторських дисертацій впроваджені на союзному рівні, а питома вага кандидатських дисертацій з таким рівнем впровадження у статистичній підгрупі II порівняно з статистичною групою I зросла більш як у два рази. Слід відмітити, що більше третини дисертацій статистичної групи I взагалі не мали впроваджень у практику. Позитивним є те, що значно зросла середня «вагомість» (сума балів) впроваджень результатів кандидатських дисертацій. «Вагомість» впроваджених результатів докторських дисертацій закономірно більша, ніж кандидатських. Заслуговує також на увагу факт систематичного зростання питомої ваги досліджень з використанням ЕОМ. Отже, динаміка найважливіших кількісних параметрів свідчить про постійне зростання науково-практичного рівня дисертацій з ОЕФ.

Показники, які характеризують (табл. 1) обсяг дисертацій і т. д. (№ 5—8), з часом суттєво не змінилися. Можна відмітити відносно зменшення обсягу дисертацій та кількості бібліографічних джерел у статистичній групі II у порівнянні з статистичною групою I.

Таблиця 2

Показники впровадження результатів дисертаційних робіт у фармацевтичну практику

Форми впровадження	Питома вага впроваджень у дисертаціях по роках				
	1963—1975	1976—1985	1976—1980	1981—1985	1963—1985
	кандидатських				докторських
Наказ	25,0	10,5	20,0	2,9	12,7
в т. ч. за рівнем:					
союзним	—	7,3	12,7	2,9	11,3
республіканським	25,0	3,2	7,3	—	1,4
Методичні рекомендації	58,4	68,5	78,2	65,2	73,2
в т. ч. за рівнем:					
союзним	41,6	35,5	43,6	25,9	28,2
республіканським	8,4	24,2	25,5	23,2	39,4
обласним	8,4	6,5	5,5	7,3	2,8
установи	—	4,8	3,6	5,8	2,8
Інформаційний лист	—	4,0	—	7,3	1,4
Свідцтво про раціоналізаторську пропозицію	8,3	—	—	—	5,6
Інші	8,3	14,5	1,8	24,6	7,1

Було вивчено динаміку структури форм впровадження результатів докторських та кандидатських дисертацій з ОЕФ за 1963—1985 рр. і проаналізовано форми впровадження, які передбачені для організаційних досліджень наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 1695 від 30.12.85 «Про заходи по дальшому удосконаленню системи впровадження досягнень науки у практику охорони здоров'я». Не передбачені зазначеним наказом форми впровадження, що вказуються в авторефератах (нормативи, положення, технічні завдання і т. д.), відмічені в таблиці 2, як «інші».

Таким чином, основною формою впровадження у практику розробок докторських та кандидатських дисертацій з ОЕФ є методичні рекомен-

дації. При цьому ефективність впровадження має соціальний характер. Майже відсутні роботи, які б мали виражений економічний ефект. Оскільки форми впровадження дисертаційних робіт безпосередньо пов'язані з організаційно-методичним забезпеченням управління аптечними установами, закономірно виникає питання про залучення до процесу планування наукових досліджень з ОЕФ практичних працівників, що вже здійснюється в республіканському науково-практичному об'єднанні «Фармація» Міністерства охорони здоров'я УРСР.

Середній час від захисту кандидатської до захисту докторської дисертації становить 14 років (мінімально — 6, максимально — 25).

Слід зазначити, що співвідношення між кількістю захистів докторських та кандидатських дисертацій з ОЕФ становить 1:20, тоді як таке співвідношення для всіх спеціальностей в нашій країні — 1:10. Отже, необхідно звернути увагу на дуже малу кількість захистів докторських дисертацій з даної дисципліни.

## В и с н о в к и

1. За останніх 25 років виконано 7 докторських та близько 140 кандидатських дисертацій з організації та економіки фармації. Результати наукометричного аналізу авторефератів за 1963—1985 роки свідчать про систематичне зростання науково-практичного рівня дисертацій.

2. На союзному рівні впроваджено результати 100% докторських та від 35,7% у 1963—1975 до 75% у 1981—1985 роках кандидатських дисертацій. Основною формою впровадження у практику результатів дисертаційних робіт з організації та економіки фармації є методичні рекомендації.

1. Бердникова А. Г., Позднякова А. Г. Проблемы организации и использования диссертационного фонда // НТИ. Сер. 1.—1985.— Вып. 10.— С. 7—11; 2. Шуряева Т. К. Наукометрический анализ и моделирование фармацевтической науки: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук.— Х., 1984.— 24 с.

Надійшла в редакцію 10.03.87.

## SCIENTIFICOMETRIC ANALYSIS OF AUTHORS' SUMMARIES OF DISSERTATIONS ON ORGANIZATION AND ECONOMICS OF PHARMACEUTICS

L. P. SMIRNOVA, T. K. SHURAYEVA, B. L. PARNOVSKY, M. V. SLABYI  
*Lvov Medical Institute*

### SUMMARY

Results of a scientificometric analysis of authors' summaries of dissertations on the organization and economics of pharmaceuticals defended in 1963 through 1985 indicate systematic growth of the scientific level and practical value of investigations in the domain of pharmaceuticals.

УДК 614.27

## ПРО НЕОБХІДНІСТЬ АНАЛІТИЧНОГО ПІДХОДУ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ В УМОВАХ АПТЕК

І. М. ГУБСЬКИЙ, Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, В. В. ОГОРОДНІК,  
М. С. ПОНОМАРЕНКО

*Київський державний інститут удосконалення лікарів*

Завдання, що стоять перед аптечними працівниками з питань поліпшення медичної допомоги населенню, вимагають більш відповідального ставлення до організації забезпечення аптек лікарськими засобами. Значною мірою вирішення цього питання залежить від ґрунтованого визначення аптеками потреби в лікарських засобах, від уміння проконтролювати об'єктивність замовлень, що надходять від лікарських закладів (3).

На рівні аптечних управлінь в Українській, Латвійській, Білоруській та інших республіках протягом останніх років значно ширше-

використовуються моделі розрахунку потреби в лікарських засобах з використанням обчислювальної техніки. Це значно поліпшило якість заявок-замовлень, що подаються аптечними управліннями, проте участь кожної аптеки у вивченні потреби в ліках, в обґрунтуванні замовлень на них конкретними розрахунками лишається необхідною. Інтуїтивне вирішення керівниками аптек цього важливого питання негативно відбивається на організації забезпечення ліками населення та лікувально-профілактичних закладів. Низька якість річних замовлень, кварталних та разових вимог на лікарські засоби в ряді випадків спричиняють безпідставні відмови та обмеження у відпуску хворим навіть тих ліків, які надходять в аптечну мережу на рівні замовлень (3). В іншому разі в результаті надмірних замовлень створюються наднормативні запаси лікарських засобів, що призводять до примусової їх реалізації, а нерідко до псування невикористаних ліків, і негативно впливає на господарсько-фінансову діяльність аптек. Крім того, недоліки у плануванні потреби в лікарських засобах та порушення ритмічного їх споживання в кожній окремій аптеці негативно впливають на точність обґрунтування прогнозу на планований рік по аптекоуправлінню в цілому. Значною мірою це пов'язано з необ'єктивністю відображення в основних розрахункових показниках середньої витрати ліків та їх лишків, на підставі яких складаються прогнози потреби в більшості лікарських засобів.

При розрахунку потреби в ліках в умовах аптеки методичне вирішення обґрунтування потреби неоднозначне. Це пояснюється різноманітністю лікарських засобів за груповою структурою з урахуванням фармакологічної дії ліків, їх токсичності, в окремих випадках здатності викликати звикання до ліків та інших особливостей. З ними пов'язана наявність вихідної розрахункової інформації, на якій базується прогноз потреби на поточний та планований роки. Найдоступнішими для використання в умовах аптек є методи розрахунку, в основу яких покладено норми витрати, затверджені на окремі лікарські засоби.

Ряд авторів пропонує методи розрахунку потреби в ліках певних фармакологічних груп (1, 2, 4). Є пропозиції будувати прогноз потреби в ліках та інших лікарських засобах за встановленими коефіцієнтами приросту основного розрахункового показника: кількістю лікарських ліжок, поліклінічних відвідувань та ін. (5).

Проте і досі при визначенні потреби в ліках найширше використовується метод балансового розрахунку. Вихідними розрахунковими показниками при цьому є відомості про витрату кожного з лікарських засобів за кілька попередніх років (не менше трьох) та дані про наявність лишків лікарських засобів на початок та кінець року.

### Експериментальна частина

При побудові прогнозу потреби в лікарських засобах з використанням методу балансового розрахунку слід брати до уваги, що при плануванні потреби в ліках, відомості про їх витрату за один рік не дають об'єктивної інформації про фактичну потребу в них. Як правило, на формування попиту мають вплив випадкові фактори, характерні для певного періоду: непередбачене збільшення деяких сезонних захворювань (гострих респіраторних, грипу, шлункових та ін.), порушення ритму відвантаження деяких лікарських засобів, надходження нових більш ефективних ліків, мода на них тощо. Аналіз матеріалів про витрату ліків за кілька років дає можливість об'єктивніше визначити фактичний показник потреби в них на планований рік.

На вірогідність показників витрати лікарських засобів можна розраховувати за умови повного задоволення потреби аптеки в них без примусового надсилання ліків в аптеку понад замовлення.

Для одержання інформації про динаміку витрати ліків необхідно в аптеці мати копію замовлень, які подаються на аптечний склад (базу), з позначкою про їх задоволення, зробленою на підставі рахунків-фактур, що супроводжують відвантажені лікарські засоби.

При визначенні фактичної реалізації аптекою лікарських засобів необхідною інформацією є також відомості про наявні лишки їх на початок та кінець звітного

року, які аптека одержує на період інвентаризації. Фактична витрата препарату визначається за наведеним рівнянням

$$P = O_n + P_p - O_k - B, \text{ де}$$

$P$  — витрата препарату за рік,

$O_n$  — лишок препарату на початок року,

$P_p$  — надходження препарату протягом року з аптечної бази,

$O_k$  — лишок препарату на кінець року,

$B$  — будь-які інші витрати препарату, що виходять за межі попиту: списання за непридатністю, повернення на базу або реалізація організаціям інших відомств.

Нагромадження відомостей про витрату ліків доцільно вести за три роки на картах обліку руху лікарських засобів наведеного нижче зразку. Систематизацію карт доцільно вести за фармакологічними ознаками лікарських засобів. У графах «надходження лікарських засобів помісячно» і «замовлення та витрата за рік» у верхній частині рядка відмічається замовлена кількість лікарського засобу.

Рік	Назва лікарського засобу	Залишок на початок року	Надходження лікарських засобів помісячно				Залишок на кінець року	Витрата за межі потреб	Замовлення та витрата за рік	Примітка
			I	II	...	XII				

Якщо протягом року був період, в який не одержували замовлених ліків, в інформацію про їх витрату доцільно внести коректив на підставі експертної оцінки, даної працівниками аптеки, що відпускають ліки населенню та лікувально-профілактичним закладам та інформують лікарів про наявність ліків. Кількісним обґрунтуванням незадоволеного попиту є облік можливої витрати ліків за період їх відсутності в аптеці. Наприклад, витрата препарату за рік становила 800 упаковок. Проте відмічалось, що протягом двох місяців цей препарат був відсутній. Отже, середня витрата препарату за місяць дорівнювала:  $800 \text{ уп.} : 10 \text{ міс.} = 80 \text{ уп.}$ . Це дає підставу припустити, що при наявності препарату протягом року його витрата становила б:  $80 \text{ уп.} \times 12 \text{ міс.} = 960 \text{ уп.}$  Цей показник фіксується на карті обліку лікарського засобу у графі «примітки». Його слід використати як розрахунковий.

При експертній оцінці попиту на лікарські засоби та їх витрати слід звертати увагу на особливості сезонного попиту на певні групи ліків: протигрипозні, жарознижувальні, дезінфекційні та ін., витрата в певні періоди року зростатиме. У цьому випадку при тимчасовій відсутності ліків їх можливу витрату визначають, орієнтуючись на аналогічний період планового або минулого року. Крім того, необхідна корекція експертів на рівень задоволення попиту за період надходження цих ліків в аптеку. При цьому експертна оцінка формується на логічних висновках, підкріплених розрахунками частоти призначення засобу та середніми річними розрахунковими дозами споживання засобу одним умовним хворим.

На основі показників витрати лікарського засобу ( $P$ ) за кілька років ( $P_1, P_2, P_3, \dots, P_n$ ) можна визначити очікувану потребу в ньому на планований рік. Вибір підходу до визначення потреби на підставі одержаних розрахункових показників витрати ліків за попередні роки залежатиме від їх динаміки. Якщо спостерігається стабільне збільшення або зменшення реалізації препарату, що визначається розрахованими процентами динаміки реалізації, то за вихідний розрахунковий показник слід брати витрату останнього року ( $P_n$ ) з внесенням поправки за встановленим процентом динаміки попиту. Наприклад, витрата лікарського засобу становила 10, 11, 11,5, 12,5 одиниць (кг, тис. упаковок та ін.).

Визначаємо динаміку попиту у процентах:

$$\frac{11 \times 100}{10} = 110\%; \quad \frac{11,5 \times 100}{11} = 104,5\%; \quad \frac{12,5 \times 100}{11,5} = 108,7\%.$$

Зважаючи на розбіжність показників динаміки приросту, доцільно визначити середній показник, який становитиме

$$\frac{110\% + 104,5\% + 108,7\%}{3} = 107,7\%,$$

тобто середній приріст попиту дорівнює 7,7% за рік.

У нашому прикладі показник витрати препарату за останній рік становив 12,5 од. На планований рік потреба в ньому буде визначена за пропорцією

$$\begin{aligned} 12,5 & - 100\% \\ X & - 107,7\% \end{aligned}, \text{ звідки } X = \frac{12,5 \times 107,7}{100} = 13,5 \text{ од.}$$

На практиці може спостерігатися і спад попиту на деякі лікарські засоби. Розглянемо приклад на тих же вихідних величинах із зворотною динамікою: 12,5; 11,5; 11; 10 од. виміру. У процентах зміна попиту відповідно визначиться величинами: 92, 95,65, 90,9%. Середній процент дорівнюватиме 92,85%. Тобто в середньому зменшення попиту становитиме 7,15% за рік ( $100 - 92,85 = 7,15$ ). Тенденція стабільного зменшення витрати препарату у цьому випадку дає підставу за вихідний розрахунковий показник брати дані про витрату за останній рік — 10 од. Потреба становитиме

$$\frac{10 \times 92,85}{100} = 9,3 \text{ од.}$$

Якщо аналіз матеріалів про витрату ліків свідчить про відсутність певної залежності в динаміці витрати їх за попередні роки, припустимо, з тими ж показниками у послідовності 11,5, 10, 12,5, 11 (що може бути свідченням як помилок у плануванні потреби, так і інших причин, які призводять до порушення ритму витрати ліків), підхід до розрахунку потреби буде таким: визначаємо середню витрату препарату за рік:  $11,5 + 10 + 12,5 + 11 = 45$  од. Розраховуємо процент зміни витрати препарату за рік. У нашому прикладі він становитиме 86,95, 125, 88%. Середній показник дорівнює 100%, тобто по відношенню до показника середньої витрати — 11,25 од. зміни не передбачаються.

Як видно з наведених прикладів, залежно від динаміки показників витрати ліків розбіжність результатів розрахунку досить значна — 13,5, 9,3, 11,25, що стверджує необхідність такого аналізу.

#### В и с н о в к и

1. Запропоновано форму карти обліку руху лікарських засобів в умовах аптек.

2. Показано необхідність доповнення інформації про динаміку витрати ліків даними експертних оцінок та незадоволеного попиту.

3. На конкретних розрахунках показана необхідність аналітичного дослідження динаміки витрати лікарських засобів за три і більше років з метою обґрунтування прогнозу на планований рік.

1. Дятлова Н. С., Жук Н. А. К вопросу о расчете потребности в противотуберкулезных препаратах // *Метод. основы планирования потребности в медикаментах, рациональное использование лекарств.*— М., 1982.— С. 55—56; 2. Загоровская Л. Т., Янишевская Н. А. Методические рекомендации о прогнозировании потребности в лекарственных средствах психотропной группы в Украинской ССР. — К.: КИУВ, КНИИФТ, 1975.— С. 1—17; 3. Клюев М. О. Правильне визначення потреби в лікарських засобах — важливий фактор дальшого поліпшення лікарського забезпечення населення // *Фармац. журн.*— 1982.— № 4.— С. 6—10; 4. Методика определения потребности в новых препаратах (на примере желчегонных средств полифенольного состава / Загоровская Л. Т., Губский И. М., Янишевская Н. А. и др. // *Деп. в МРЖ.*— 1982.— Т. XXII.— № 9.— Публ. 1520; 5. Чирков А. И. Организация и механизация работ в аптеках лечебно-профилактических учреждений.— М.: Медицина, 1981.— С. 42—45.

Надійшла в редакцію 25.12.86.

#### ON THE NECESSITY OF AN ANALYTICAL APPROACH IN DETERMINING REQUIREMENTS IN DRUGS OF A PHARMACY

I. M. GUBSKY, L. T. ZAGOROVSKAYA, V. V. OGORODNIK, M. S. PONOMARENKO  
*Kiev Institute of Postgraduate Medical Training*

#### SUMMARY

The necessity of perfecting planning of requirements in drugs demands direct participation of pharmacies in investigation of the dynamics of drug movements directly at the stage of realization.

A system of drug movements is proposed with an analysis of failed demands in drugs as well as an analytical evaluation of the dynamics of drug expenditures for a certain period of years enables to adequately determine requirements in drugs.

УДК 615.281:547.857.4:547.293

СИНТЕЗ ІЗАТИНОВИХ ПОХІДНИХ

3-МЕТИЛ-7-(3'-ХЛОРОБУТЕН-2'-ІЛ-1')-8-ГІДРАЗИНОКСАНТИНУ

М. І. РОМАНЕНКО, І. В. ФЕДУЛОВА, Б. О. ПРИЙМЕНКО, Л. П. ОРЕСТЕНКО  
Запорізький медичний інститут

Відомо (1—3), що гідразони, оксими, тіо-семікарбазони ізатину та його N-алкілзаміщених похідних мають досить високу антибактеріальну та антивірусну активність. Введення в положення 3 ізатинів 8-гідразиноксантинового залишку може привести до посилення або послаблення їх протимікробних властивостей.

Для розширення спектра потенціальних протимікробних сполук ми синтезували ряд 2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3 похідних 3-метил-7-(3'-хлоробутен-2'-іл-1')-8-гідр аз и н о к с а н т и н у (II—IX), які утворюються при короткочасному нагріванні гідразину (I) з ізатином та його заміщеними в суміші вода — n-пропанол — оцтова кислота (див. схему). Іліденопохідні I (II—IX) являють собою яскраво забарвлені речовини, нерозчинні у воді, спиртах, ефірі, діоксані.

В ІЧ спектрах сполук II—IX присутні смуги вбирання амідних карбонілів у ді-

лянці 1680—1705 см<sup>-1</sup>. Валентні коливання зв'язку C=N відбуваються при 1640—1660 см<sup>-1</sup>. У спектрах присутні також смуги вбирання при 3040—3060 см<sup>-1</sup> (Снаром.).

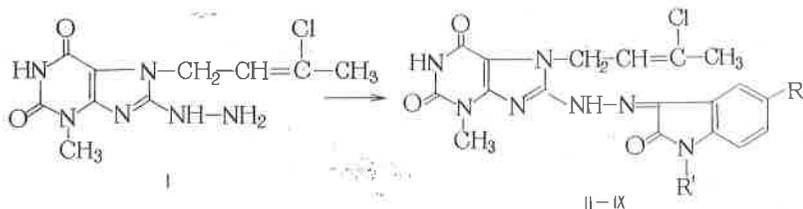
Мікробіологічні дослідження показали слабку протимікробну дію синтезованих сполук. Найбільшу активність виявив гідразон VI, який затримує ріст і розмноження *Trichophyton mentagrophytes* IM-124763 та *Microsporum lanosum* 257 у концентраціях 250 мкг/мл і 125 мкг/мл відповідно.

ІЧ спектри знято на приладі UR-20 у вазеліновому маслі.

Іліденопохідні 3-метил-7-(3'-хлоробутен-2'-іл-1')-8-гідразиноксантину (II—IX). Суміш 0,28 г (1 ммол) сполуки I, 1 ммол відповідного ізатину, 5 мл n-пропанолу, 5 мл води і 1 мл оцтової кислоти кип'ятять 10 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізу-

Іліденопохідні 3-метил-7-(3'-хлоробутен-2'-іл-1')-8-гідразиноксантину (II—IX)

Сполуки	R	R'	Вихід, %	Т. топ., °C	Знайдено, %	Емпірична формула	Виразувано, %
II	H	H	96	328—329	C 52,1 H 3,7 Cl 8,3 N 23,5	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 52,2 H 3,9 Cl 8,6 N 23,7
III	H	—CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69	283—284	C 59,7 H 4,5 Cl 7,2 N 19,9	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 59,6 H 4,4 Cl 7,0 N 19,5
IV	H	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	81	254—256	C 55,2 H 4,7 Cl 7,5 N 21,2	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 55,3 H 4,9 Cl 7,8 N 21,5
V	Cl	H	78	330	C 48,2 H 3,3 Cl 15,6 N 21,6	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 48,2 H 3,4 Cl 15,8 N 21,9
VI	H	—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	79	255—257	C 55,4 H 4,2 Cl 7,4 N 21,4	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 55,6 H 4,4 Cl 7,8 N 21,6
VII	H	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —Br	67	265—267	C 46,2 H 3,8 Br 15,0 Cl 6,5 N 18,7	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 46,1 H 3,7 Br 15,3 Cl 6,8 N 18,8
VIII	—CH <sub>3</sub>	H	75	327—328	C 53,2 H 4,5 Cl 8,1 N 23,1	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 53,3 H 4,2 Cl 8,3 N 22,9
IX	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	75	307—309	C 54,2 H 4,2 Cl 8,2 N 22,7	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	C 54,4 H 4,6 Cl 8,0 N 22,2



ють з ДМФА. Дані про сполуки II—IX наведені в таблиці.

похідних 3-метил-7-(3'-хлоробутен-2'-іл-1')-8-гідразиноксантину.

#### Висновки

2. Вивчено антимікробну дію синтезованих сполук.

1. Розроблено спосіб синтезу ізатинових

1. Журигету Г. И., Рехгер М. А. Изатин и его производные.— Кишинев: Штиинца, 1977.— 240 с.; 2. Координационные соединения меди [2+] и никеля [2+] с β-семикарбазонами изатина и 5-бромизатина и их противомикробная активность / Салусь Н. М., Шляхов Э. И., Бурденко Т. А. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1985.— № 6.— С. 705—709; 3. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XXVI. Строение и противотуберкулезная активность тиосемикарбазонов гетероциклических дикетонів / Иоффе И. С., Томчин А. Б., Доброго В. А. и др. // Там же.— 1973.— № 8.— С. 2—7.

Надійшла в редакцію 10.11.86.

УДК 547.944-945+543.422

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СФЕРОФІЗИНУ БЕНЗОАТУ ЗА РЕАКЦІЮ З АЛОКСАНТИНОМ

В. Д. ЯНЧУК, О. І. ПЕРЕДРІЙ, В. В. ПЕТРЕНКО

Запорізький медичний інститут

Підвищення вибірковості кількісного визначення є одним з найважливіших завдань фармацевтичного аналізу. Застосування кольорових реагентів на окремі функціональні угруповання і створення оптимальних умов реакцій забезпечують вирішення цього завдання.

Методи аналізу сферофізину бензоату, використовуюваного як засіб, що блокує н-холінорецептори гангліїв (4), малочисленні і переважно ґрунтуються на використанні основних властивостей (1, 2) залишку гуанідину, який дає кольорову реакцію з алоксаном (5). Зазначені методи є мало-вибірковими, а в деяких випадках і мало-чутливими.

Метою нашого дослідження було підвищення вибірковості визначення сферофізину бензоату.

На основі реакції алоксантину і застосування диметилсульфоксиду (ДМСО) як розчинника нами розроблено кількісне визначення сферофізину бензоату. На відміну від відомого способу (5) проведення

реакції у середовищі ДМСО виключає можливість взаємодії лікарських речовин з первинною аліфатичною аміногрупою з алоксантином. Тим самим підвищується селективність розробленого способу.

Для підвищення чутливості визначення, репрезативності результатів застосовували катіони деяких елементів у вигляді водних розчинів відповідних солей, які вводили в реакційну суміш.

У табл. 1 наведені аналітичні показники чутливості реакції, розраховані за відомими формулами (3) при  $\lambda_{\text{макс.}}$  525 нм (продукт реакції алоксантин—сферофізину бензоату), 480 нм (з приєднанням катіонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  і  $\text{Mn}^{2+}$ ), 465 нм (з приєднанням катіонів  $\text{Cu}^{2+}$ ).

Дані, наведені в табл. 1, показують, що у випадку застосування катіонів чутливість реакції підвищується у 1,8—1,3 раза.

Розроблена реакція була використана для кількісного визначення сферофізину бензоату.

Точну наважку препарату в межах

Таблиця 1

Аналітичні показники чутливості реакції алоксантин—сферофізину бензоату

Аналітичний показник	Числові значення				
	сферофізін + алоксантин	+Ca <sup>2+</sup>	+Cd <sup>2+</sup>	+Mn <sup>2+</sup>	+Cu <sup>2+</sup>
Молярний коефіцієнт вбирання	4840	8750	7730	6490	7310
Питоме вбирання	0,0110	0,0198	0,0175	0,0147	0,0165
Коефіцієнт Сендела	0,0913	0,0505	0,0572	0,0681	0,0605
Відкривальний мінімум, мкг/мл	4,57	2,53	2,82	3,41	3,02

0,014—0,024 г розчиняли в ДМСО у мірній колбі місткістю 100 мл, цим же розчинником доводили до мітки. До 2 мл розведення додавали 0,5 мл 1% розчину алоксантину в ДМСО і реакцію проводили протягом 7 хв при температурі киплячої води водяного олівника. Після охолодження в реакційну суміш додавали 1 мл 5% водного розчину кальцію хлориду (для розрахунку показників чутливості 1 мл 5% розчину кадмію хлориду, марганцю II-хлориду, міді ацетату) й одержаний забарвлений розчин кількісно переносили в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили до мітки ДМСО. Паралельно ставили дослід з 0,02% стандартним розчином препарату і розчинном-фоном. Оптичну густину вимірювали за допомогою СФ-26 при 480 нм.

Розрахунок процентного вмісту сферофізину бензоату проводили за формулою

$$C, \% = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot C_0}{D_0 \cdot p \cdot 2}, \text{ де}$$

$D$  — оптична густина досліджуваного розчину,

$D_0$  — оптична густина стандартного спектрофотометрованого розчину,

$C_0$  — концентрація стандартного спектрофотометрованого розчину (0,0016 г у 100 мл),

$p$  — наважка, г.

Результати кількісного визначення наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення сферофізину бензоату

Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,0146	100,87	$\bar{X} = 100,25$
0,0198	99,36	$S = 0,6713$
0,0245	100,78	$Sr = 0,0067$
0,0183	100,11	$St = \pm 1,73$
0,0218	100,81	
0,0235	99,57	

Як показують дані, наведені в табл. 2, результати кількісного визначення характеризуються високою точністю. Відносно стандартне відхилення при цьому не перевищує 0,0067.

Розроблену методику можна застосовувати в контрольно-аналітичних лабораторіях аптекоуправління для аналізу препаратів, що містять сферофізину бензоат.

#### Висновок

Розроблена методика спектрофотометричного визначення сферофізину бензоату за реакцією з алоксантином при застосуванні ДМСО як розчинника характеризується чутливістю, високою точністю, вибірковістю визначення препарату.

1. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С. 643; 2. Зоря Б. П. Спектрофотометрическое определение сферофизина бензоата по реакции с динитробиндоном // Химия природ. соединений.— 1983.— № 2.— С. 206—207; 3. Марченко З. Фотометрическое определение элементов.— М.: Мир, 1971.— С. 21; 4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т.— М.: Медицина, 1985.— Т. 1.— С. 528; 5. Петренко В. В. Количественное определение сферофизина бензоата // Химия природ. соединений.— 1979.— № 2.— С. 238—239.

Надійшла в редакцію 14.11.86.

УДК 615.281.074.535

#### ВИЗНАЧЕННЯ ІЗОНІАЗИДУ ТА РИФАМПЦИНУ В СУПОЗИТОРІЯХ

В. С. СВИНЧУК, З. А. ВОЙТЮК, Л. П. РИБЧИЧ

Львівський державний медичний інститут

В медичній практиці широко використовують ізоніазид разом з рифампіцином в різних лікарських формах, в тому числі і в супозиторіях.

Визначення ізоніазиду та рифампіцину описано в ряді робіт (1—9). Проте даних про визначення цих препаратів при їх наявності в одній лікарській формі в доступній літературі нами не знайдено. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету розробити методики кількісного визначення ізоніазиду та рифампіцину в супозиторіях при одночасній наявності цих препаратів в одній лікарській формі без попереднього їх розділення.

**Методика визначення.** Наважку супозиторіїв вносять у колбу на 100 мл, додають 50 мл дистильованої води і нагрівають на водяному олівнику до повного розтоплення основи при 40°C, періодично збовтуючи на протязі 15 хв. Суміш охолоджують до

кімнатної температури і фільтрують. До одержаного фільтрату додають таку кількість води, щоб в 1 мл одержаного розчину містилося близько 0,3 мг ізоніазиду та рифампіцину.

У ділячку лійку з притертою пробкою вносять 1 мл одержаного розчину, додають 4 мл води і збовтують. До одержаної рідини додають 1 мл 0,1% розчину амонію ванадату\*, збовтують, додають 2 мл хлороформу, закривають пробкою, знову старанно збовтують протягом 1 хвилини і залишають до розділення шарів, після чого хлороформовий шар відокремлюють. Цю

\* Для виготовлення розчину амонію ванадату 0,1 г його змішують з 2 мл концентрованої сірчаної кислоти. До одержаної суміші додають 4 мл концентрованої оцтової кислоти, перемішують і поступово додають воду до 100 мл.

Визначення ізоніазиду та рифампіцину в супозиторіях

Взято ізоніазиду, мг	Знайдено ізоніазиду		Взято рифампіцину, мг	Знайдено рифампіцину	
	мг	%		мг	%
1,0	0,97	97,0	2,0	2,07	103,5
1,5	1,52	101,3	2,5	2,56	102,4
2,0	2,08	104,0	3,0	3,09	103,0
2,5	2,46	98,4	1,5	1,41	94,0
3,0	3,07	102,3	3,5	3,43	98,0

Статистична обробка експериментальних даних

$$\begin{aligned} \bar{X} &= 100,6, \sigma = 2,89, \\ \sigma_{\bar{X}} &= 1,28, I_{0,95} = 3,56, \\ A &= \pm 3,54\%, \\ a &= \text{від } 97,06\% \text{ до } 104,14\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \bar{\lambda} &= 100,18, \sigma = 4,09, \\ \sigma_{\bar{\lambda}} &= 1,83, I_{0,95} = 5,09, \\ A &= \pm 5,08\%, \\ a &= \text{від } 95,1\% \text{ до } 105,26\% \end{aligned}$$

операцію екстрагування хлороформом повторюють тричі. Хлороформові витяжки з'єднують. Водний і хлороформовий розчини переносять у центрифужні пробірки, доводять їх об'єми відповідно водою і хлороформом до 6 мл і центрифугують при 3000 об/хв протягом 5 хв. Оптичну густину водного розчину з забарвленим продуктом взаємодії ізоніазиду з амонію ванадатом вимірюють на фотоелектроколориметрі ФЕК-56 при довжині хвилі 400 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, оптичну густину хлороформового розчину, що містить рифампіцин,—при тій самій довжині хвилі у кюветі з шаром завтовшки 5 мм.

Для побудови калібрувального графіка готують стандартний розчин зазначених препаратів, для чого в мірну колбу на 100 мл вносять по 0,1 г ізоніазиду і рифампіцину, додають 50 мл води і перемішують до розчинення препаратів, а потім об'єм рідини в колбі доводять водою до мітки (розчин А). В мірну колбу на 50 мл вносять 5 мл розчину А і доводять об'єм рідини в колбі до мітки. В 1 мл стандартного розчину міститься по 0,1 мг ізоніазиду і рифампіцину.

У ряд пробірок вносять по 0,1, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 і 5,0 мл зазначеного вище стандартного розчину. Об'єм рідини в перших 10 пробірках доводять водою до 5 мл і збовтують. Після цього до рідини в усі пробірки додають по 1 мл розчину амонію ванадату, старанно перемішують і додають по 2 мл хлороформу. Пробірки щільно закривають пробками з етиленовими плівками, попередньо промитими хлороформом, збовтують протягом хвилини і залишають для розділення шарів. Хлороформові шари відокремлюють. Операцію екстрагування хлороформом повторюють по три рази і хлороформові витяжки об'єднують. Хлороформові і водні шари з усіх пробірок переносять у центрифужні пробірки і доводять об'єми

рідин у пробірках відповідно водою і хлороформом до 6 мл, а потім центрифугують при 3000 об/хв на протязі 5 хв, після чого вимірюють оптичну густину водних і хлороформових розчинів, як зазначено вище.

Розчином порівняння для водного розчину є суміш, що складається з 5 мл води і 1 мл розчину амонію ванадату, обробленого хлороформом тричі по 2 мл, розчином порівняння для хлороформового розчину є хлороформ.

Наведена методика дає можливість визначити ізоніазид та рифампіцин в межах від 0,01 до 0,5 мг препарату у пробі.

Для розрахунку кількості речовин в досліджуваних пробах також можна використати рівняння

$$C_x = \frac{D_x C_{ст}}{D_{ст}}, \text{ де}$$

$C_x$  — невідома концентрація речовини у пробі,  
 $D_x$  — оптична густина досліджуваної проби,  
 $C_{ст}$  — концентрація стандартного розчину,  
 $D_{ст}$  — оптична густина стандартного розчину.

Статистична обробка одержаних експериментальних даних наведена в таблиці.

З даних, наведених в таблиці, можна зробити висновок, що відносна помилка методу для визначення ізоніазиду становить 3,54%, а для визначення рифампіцину — 5,08%.

Висновок

Запропоновано методику кількісного визначення ізоніазиду, рифампіцину в супозиторіях фотоелектроколориметричним методом без попереднього розділення зазначених препаратів, яка дає можливість визначити препарати в межах від 0,01 до 0,5 мг у пробі.

1. Алиева А. М., Бейсенбеков А. С. Спектрофотометрическое определение гидразида изоникотиновой кислоты и его производных в лекарственных смесях // Фармация.— 1973.— № 4.— С. 35—38; 2. Ёрьоміна З. І., Антошук І. А. Ванадатометричне визначення ізоніазиду // Фармац. журн.— 1972.— № 3.— С. 79—81; 3. Лайпансв А. Х., Шудьєв Т. А., Обухова Т. В. Определение изониазида в фармацевтических препаратах и биологических объектах // Фармация.— 1983.— № 2.— С. 33—35; 4. Свинчук В. С. Количественное определение изониазида, циклосерина и этионамида в супозиториях // Там же.— 1984.— № 2.— С. 64—65; 5. Свинчук В. С. Фотоколориметрическое

определение противотуберкулезных препаратов 1 ряда в биологических средах организма: *Метод. рекомендації*.— К., 1986.— С. 2—5.

6. *Devani M. B., Shishoo C. J.* Differential nonaqueous titration of isoniazid and sodium p-aminosalicylate-mixtures // *J. Pharm. Sci.*— 1970.— Vol. 50, N 1.— P. 90—92;  
 7. *Dymond L. C., Russel D. W.* Rapid determination of isonicotinic acid hydrazide in whole blood with 2, 4, 6-trinitrobenzenesulphonic acid // *Clin. chim. acta.*— 1970.— Vol. 27, N 3.— P. 513—520; 8. *Eidus Leslie, Hornanansingh Anita M. T.* A more sensitive spectrophotometric method for determination of isoniazid in serum or plasma // *Clin. Chem.*— 1971.— Vol. 17, N 6.— P. 492—494; 9. *Georgescu P., Museteanu R., Zaharescu C.* Metodă pentru dozarea Rifampicinei in urina // *Ftiziologia (Buc.)*.— 1971.— Vol. 29, N 1.— P. 93—96.

Надійшла в редакцію 09.10.86.

УДК 615.262.2:547.979.8.012.6

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФОТОДЕСЕНСИБІЛІЗУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАЗЕЙ З МІКРОБІОЛОГІЧНИМ КАРОТИНОМ

Г. Н. КОВАЛЬСЬКА, І. О. МУРАВЬОВ, Н. Ф. ҚОНОНІХІНА,  
 А. Н. СТАЧИНСЬКИЙ

П'ятигорський фармацевтичний інститут

Препарати каротинів зайшли широке застосування для лікування багатьох захворювань, зв'язаних з проявленням авітамінозу і гіповітамінозу А. Особливий практичний інтерес являє їх використання при різних захворюваннях шкіри і слизових покривів організму людини. Масляні розчини каротинів широко використовуються при лікуванні дерматозів, трофічних виразок, обморожень, променевих та інших уражень шкіри (1—3), при аномаліях пігментації (5), лікуванні фотодерматозів (6, 9, 10), поліморфного висипу, викликаного сонячним світлом (8), як фотозахисний агент при еритропоетичній протопорфірії (7), сонячній еритемі (4).

В СРСР організовано промислове виробництво мікробіологічного каротину, який використовується у сільському господарстві як кормові добавки, а також у харчовій промисловості.

У завдання наших досліджень входило визначення можливості використання фотодесенсibilізуючого ефекту мікробіологічного β-каротину для його можливого застосування у вигляді фотозахисних мазей, проведення дослідження у порівнянні з іншими дерматологічними засобами і сонцезахисними кремами.

### Експериментальна частина

Досліджували зразки мазей на вазеліні з включенням різних кількостей масляного розчину каротину (230 мг%) у співвідношеннях 1:2, 1:4, 1:10, 1:1000, 1:50 000. Для порівняння в експеримент були включені 5% мазі на вазеліні з препаратами жовтих відтінків—синтетичним барвником тартразином, етакридину лактатом, дерматолом, ксероформом, ртуті окисом жовтим, сонцезахисні косметичні креми «Луч» і «Phas» (Італія), вазелін.

Оцінку протизахисного ефекту проводили за розробленою нами методикою. Кювета для нанесення зразків мазей була виготовлена з полістиролу з глибиною матриці 3,1 мм (3×3). Засвічування фотоплівки ФТ-41 УФ-світлом проводили протягом 2 сек при її прямому контактуванні з заповненою зразками кюветою. Джерело випромінювання—лампа для флюоресцентного аналізу Л-80 400 вт була розташована на відстані 1 м.

Порівняльну оцінку ступеня засвічування (процент пропускання УФ-світла) проводили на фотоелектроколориметрі КФК-2 у видимій ділянці при червоному світлофільтрі і довжині хвилі 590 нм шляхом фотометру-

Ступінь пропускання УФ-світла досліджуваними зразками дерматологічних мазей та її компонентами

Досліджуваний об'єкт	Пропускання, X %	S $\bar{X}$	ε <sub>0,95</sub>	A
Вазелін	83,06	0,2946	0,70	±0,84
Каротин в маслі — вазелін 1:50 000 (0,0046 мг%)	80,52	0,3820	0,99	±1,24
Каротин в маслі — вазелін 1:100 (2,3 мг%)	69,56	0,2514	0,59	±0,85
Каротин в маслі — вазелін 1:10 (23 мг%)	61,00	0,1791	0,43	+0,72
Каротин в маслі — вазелін 1:4 (57,5 мг%)	59,64	0,3042	0,67	±1,12
Каротин в маслі — вазелін 1:2 (115 мг%)	54,18	0,2115	0,49	±0,90
Мазь ртуті окису жовтого 2% (ДФХ)	23,51	0,1017	0,23	±0,97
Мазь з дерматолом 5%	23,10	0,0911	0,21	±0,91
Мазь з ксероформом 5%	44,26	0,0490	0,12	±0,27
Мазь з етакридину лактатом 5%	59,50	0,2612	0,61	+1,03
Мазь з тартразином 5%	29,16	0,1193	0,26	±0,89
Крем «Луч»	65,34	0,2217	0,52	±0,94
Крем «Phas»	54,58	0,0386	0,09	±0,16

вання відрізків плівки. Контролем аналогічно розчину порівняння була плівка, яка відповідала незаповненій матриці. В таблиці наведені одержані результати, які дозволяють, не вдаючись в механізм біохімічних процесів, дати оцінку «фільтруючому ефекту» досліджуваних проб.

Аналіз одержаних даних дає підставу зробити висновок, що при введенні у вазелін мікробіологічного каротину інтенсивність засвічування фотоплівки знижується. Фотозахисний ефект знаходиться у прямій залежності від концентрації препаратів. У досліджуваних інтервалах вдалося знизити процент пропускання УФ-світла у порівнянні з вазеліном до 29%.

У той же час мазі з дерматологом і ртуті окисом жовтим підвищували ефект фотозахисту майже на 60%, з тартразином — більше як на 50%, з ксероформом — на

39%. Косметичні сонцезахисні креми вітчизняного і зарубіжного виробництва практично однаковою мірою пропускали УФ-промені — 54,5—55%. Цей же рівень фотозахисту відмічався в мазі з мікробіологічним каротином з вмістом препарату 115 мг%.

#### Висновки

1. Встановлений фотозахисний ефект мікробіологічного каротину в мазях. Мазі з вмістом препарату 115 мг% за ступенем пропускання УФ-світла відповідають косметичним сонцезахисним кремам. Зниження інтенсивності засвічування фотоплівки прямо пропорційно концентрації препарату.

2. Відмічений високий фотозахисний ефект тартразиону і дерматологічних препаратів жовтих відтінків.

1. Воробьева Л. И. Микробиологический синтез витаминов.— М.: Изд-во Моск. гос. ун-та, 1982.— 166 с.; 2. Дремова Н. Б., Кобзарь Л. В. Основные тенденции применения витаминных препаратов // Фармация.— 1978.— № 2.— С. 69—74; 3. Марафонов И. И. Облепиха.— Новосибирск: Наука, 1983.— 165 с.; 4. Пат. 2 392 673 Франция, А 61, К 33/34, 31/07, 31/465, 33/10. Оpubл. 29.12.78 // РЖ Фармакол. Химотерапевт. средства.— 1980.— 1. 54. 822П;

5. Bech-Pietzeker V., Pietzeker F.  $\beta$ -carotin bei Pigmentanomalien // Arztl. Kosmetol.— 1980.— Bd. 10, N 4.— S. 250—253; 6. Jansen Christer T.  $\beta$ -carotene treatment of polymorphous light eruptions // Dermatological.— 1974.— Vol. 149, N 6.— P. 363—373; 7. Matheus Roth Michelline M., Pathok Madhu A., Fitzpatrick Thomas B., Marber Leonard C., Kass Edward M.  $\beta$ -carotene as an oral photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria // Jama.— 1974.— Vol. 228, N 8.— P. 1004—1008; 8. Parrish J. A., Vine M. J., Morison W. L., Gonzales F., Fitzpatrick T. B. Comparison of PUVA and  $\beta$ -carotene in the treatment of polymorphous light eruption // Brit. J. Dermatol.— 1979.— Vol. 100, N 2.— P. 187—191; 9. Pazzoglia A., Donadini A., Desirello G. У каротиноиди nelle fotodermatosi meconismo d'azione // Chron. dermatol.— 1980.— Vol. 11, N 5—6.— P. 689—697; 10. Pollitt Norman.  $\beta$ -carotene and the photodermatoses // Brit. J. Dermatol.— 1975.— Vol. 93, N 6.— P. 721—724.

Надійшла в редакцію 22.11.86.

УДК 547.926+615.711.5

### ПРО ФЕРМЕНТНИЙ ГІДРОЛІЗ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ У ПРОЦЕСІ ЕКСТРАКЦІЇ ЇХ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ СПИРТО-ВОДНИМИ РОЗЧИННИКАМИ

І. Ф. МАКАРЕВИЧ, Ю. А. ЧЕРНЯЄВ, М. С. ВОРОБИЙОВ,  
Л. В. ЄВСЄВА, А. І. АЛІСТРЕНКО

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Відомо, що більшість глікозидоносних рослин містить активні ферменти — глюкозидази і естерази, які гідролізують у водних середовищах D-глюкозні, D-ксилозні, D-фукозні ланки й ацильні групи глікозидів. Наявність таких ферментів використовується в технологічних процесах при виробництві так званих вторинних глікозидів — дигоксину, дигітоксину, кордигіту, гітоксину, еризиміну-стандарту та ін. (1, 2). При одержанні первинних глікозидів, наприклад, ланатозидів А, В, С, К-строфантинину- $\beta$ , еризимозиду, ерихрозиду ферментативний гідроліз необхідно виключати. З цією метою рослинну сировину екстрагують органічними розчинниками, найчастіше спиртами різної міцності. А при виробництві настоек відповідно до Державної фармакопеї СРСР (3) рекомендується застосовувати 70° і 40° етиловий спирт.

Беручи до уваги потреби виробництва, ми провели дослідження по збереженню пер-

винних глікозидів у процесі їх екстракції спиртом різної концентрації, використовуючи як об'єкт вивчення наперстянку шорстку (*Digitatis lanata Ehrh.*).

Несподівано для себе ми виявили, що ферментативний гідроліз може значною мірою проходити в таких міцних спиртах, як 70°, 80° і навіть 90° етанол. При настоюванні сировини в 70° спирті протягом 7 діб гідроліз ланатозиду С досягає 50%, в 80° — 40%, в 90° — 25% за той же час. При менших концентраціях спирту ступінь ферментативного процесу різко зростає. Так, при 4-добовому настоюванні наперстянки в 50° етанолі гідроліз ланатозиду С проходить на 90° (див. рис.).

Одержані результати дають підставу зробити висновок про те, що стосовно до виробництва первинних глікозидів при використанні як екстрагенту спирту міцність останнього має бути не нижче 80°, а час перебування рослинної сировини в екстрак-

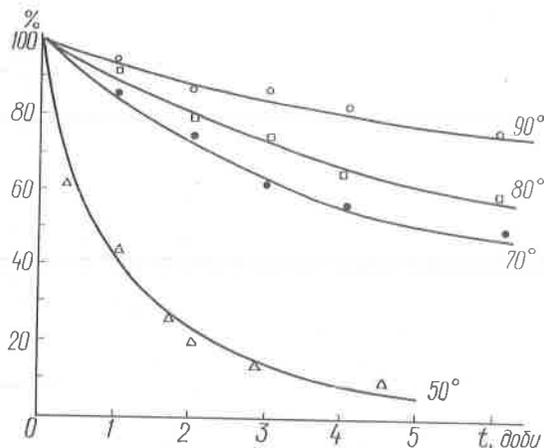
торах не повинен бути багатодобовим. Що ж до виробництва настоек, то в тих випадках, коли передбачається одержання негативних діючих речовин, технологічний процес у вигляді багатодобового настоювання в 40° або 70° спирті, як це рекомендується ДФХ (3), слід визнати невиправданим.

**Методика аналізу.** Наважку листа наперстянки (5 г) заливали 10 мм спирту певної концентрації (50, 70, 80 90°), щільно закривали і витримували при 40–42° від 7 годин до 7 діб. Досліджувану суміш розводили 150 мл 70° спирту, кип'ятили 1 год у колбі із зворотним холодильником, відбирали проби в кількості 5 мл, вміщували в ділянну лійку, додавали 20 мм 20% спирту й екстрагували сумішню хлороформ–метанол (3:2) по 10 мм 5 раз протягом 3 хв. Хлороформово-метанольні витяжки збездволювали безводним сульфатом натрію і фільтрували в колбу місткістю 50 мм, об'єм доводили до мітки хлороформово-метанольною сумішню. На пластинку силуфол наносили по 0,01 і 0,02 мл одержаного розчину і ряд точок розчину стандартного зразка ланатозиду С з відомою концентрацією (0,15, 0,10, 0,08, 0,07, 0,05, 0,03, 0,02, 0,01 мкг). Як рухому фазу використовували суміш розчинників хлороформ — метанол — вода (85:15:0,5). Після хроматографування пластинку обприскували 25% розчином трихлорцтової кислоти у спирті, який містив 0,2% хлораміну Б, нагрівали 15 хв у сушильній шафі при температурі 110 °С й розглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 360 нм.

Кількісну оцінку проводили шляхом порівняння інтенсивності світіння плям ланатозиду С в досліджуваних та стандартних пробах. Розрахунок проводили за формулою

$$X = \frac{C \cdot V_2}{V_1 \cdot V_3}, \text{ де}$$

X — концентрація ланатозиду С в досліджуваному спирто-водному розчині, мкг/мл, C — кількість ланатозиду С у стандартній пробі, яка за інтенсивністю світіння плями аналогічна світінню ланатозиду С у досліджуваній пробі, мкг, V<sub>1</sub> — кількість досліджуваного розчину, нанесеного на пластинку, мл, V<sub>2</sub> — об'єм хлороформово-метанольної витяжки, мл (50 мл), V<sub>3</sub> — об'єм взятого для визначення досліджуваного спирто-водного розчину (5 мл).



Вплив концентрації спирту на ферментативний гідроліз ланатозиду С.

тозиду С в досліджуваних та стандартних пробах. Розрахунок проводили за формулою

1. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— 1080 с.; 2. Карденолиды и буфаденолиды: Методы установления строения и справочные данные / Макаревич И. Ф., Кемергелдизе Э. П., Кисличенко С. Г. и др.— Тбилиси: Мецниереба, 1975.— 228 с.; 3. Макаревич И. Ф., Кемергелдизе Э. П. Трансформированные сердечные гликозиды и агликоны и их биологическая активность.— Там же, 1984.— 254 с.

Надійшла в редакцію 08.10.86.

УДК 581.4:582.739

## АНАТОМО-МОРФОЛОГІЧНІ ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНИХ ОРГАНІВ КВАСОЛІ ЗЛОТИСТОЇ

Н. М. ТКАЧЕНКО, Л. С. КАРТМАЗОВА, Л. П. ГОРБАЧ, Л. М. ВОЛОШИНА,  
В. М. КОВАЛЬОВ, А. Б. СЕДОВА

Харківський державний фармацевтичний інститут

Квасоля золотиста (*Phaseolus aureus* Roxb.), або маш, родини бобових (*Fabaceae*) є основною зернобобовою культурою середньоазійських республік нашої країни і займає площу близько 15 тис. га (3). Цінністю цієї культури є те, що в її насінні знаходяться такі незамінні амінокислоти, як лізин (до 8%) та аргінін (до 7%). У країнах Азії маш широко використовується як лікарська рослина при шлункових захворюваннях, поліпшує дихальні і травні функції, в Індії та Китаї — як

засіб, що заспокоює нервову систему і зменшує спрагу в жаркий період. Є вказівки (2) на те, що густий відвар машу позитивно впливає на роботу печінки і нирок; шкірка насіння рекомендується при захворюванні очей, мука з насіння — для лікування опіків і ран, а сухе листя — для лікування гострих шлункових захворювань.

Проведеними нами дослідями в маші встановлено наявність біологічно активних речовин гіпоглікемічної дії, що дозволило

нам почати розробку препарату. У зв'язку з тим що маш може бути використаний як лікарська сировина, ми провели його анатомо-морфологічне дослідження з метою встановлення мікроскопічних діагностичних ознак та складання технічної документації на лікарську сировину.

Зрізи вегетативних органів вивчали за допомогою мікроскопів МБІ-1 та МБІ-6. Фотографували препарати фотоапаратом ФЕД-3 на мікроскопі МБІ-6, плівка — мікрат-200. Хімічний склад клітинних структур встановлювали загальноприйнятими реакціями (2). Результати морфолого-анатомічного дослідження вегетативних органів показали, що корінь має непучкову будову. Вкритий він небагатшаровою перидермою. Корова частина кореня невелика, складається з 4—5 шарів клітин; вторинна флоема поділяється 1—5-шаровими злегка ліквидно розширеними серцевинними променями на окремі ділянки, розташовані кільцем. Особливістю флоєми є наявність в ній луб'яних волокон та молочників з коричнево-червоним вмістом (рис. 1). Основну масу кореня займає вторинна ксилема. Її особливістю є те, що судини порівняно малочисленні, розташовані радіальними ланцюжками й оточені звичайною механічною тканиною і реактивною деревиною. Ксилема поділяється 1—5-шаровими серцевинними променями на вузькі сегменти. Первинна ксилема тетрархна. Стебло перехідної будови, покрито м'яким опушенням. Епідерма табличчасто чотиригранна у верхній частині стебла і видовжена — в нижній. Продихи малочисленні з двома біляпродиховими клітинами. Щілини їх орієнтовані поперек стебла. Трихоми епідерми в основному прості одноклітинні на багатоклітинній підставці або без неї і головчасті з 2—4-клітинною головкою і 3—4-клітинною ніжкою. Кутова коленхіма у верхній частині стебла одношарова, нижче — 2—3-шарова. Корова паренхіма 1—4-шарова. Між невеликими клітинами корової паренхіми знаходяться пігментовані групи клітин і великі клітини типу ідіобластів. Ендодерма одношарова, дрібноклітинна, іноді з поодинокими кристалами оксалату кальцію. Луб'яні волокна у верхній зоні стебла входять до складу судинно-волокнистих пучків, нижче — створюють суцільне кільце. На поперечному розрізі вони мають потовщену оболонку з добре помітними порами і досить велику порожнину. Між луб'яними волокнами і тонкостінним лубом розміщені великі, округлі, тонкостінні клітини основної паренхіми. Особливістю флоєми є наявність у ній, крім ситовидних трубок з клітинними-супутницями і луб'яної паренхіми, молочників з червонувато-коричневим вмістом, які звичайно краще помітні в нижній частині стебла.

Ксилема верхньої зони стебла входить до складу судинно-волокнистих пучків, нижче — утворює кільце. Судини ксилеми спіральні та пористі. В ксилемі знаходиться реактивна деревина (рис. 2), що взагалі характерно для представників родини бобових (1, 4, 5). Серцевина стебла у верхній і середній зонах однорідна, великоклітинна з щільно розміщених і тонкостінних клітин; у нижній зоні стебла вона частково руйнується. Листки машу трійчасті, череш-

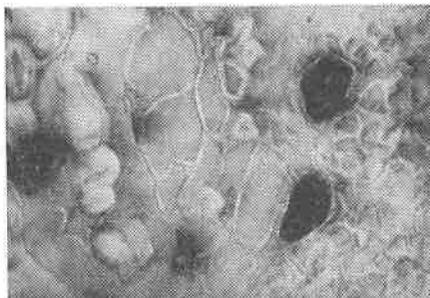


Рис. 1. Молочники та луб'яні волокна у флоємі кореня машу.

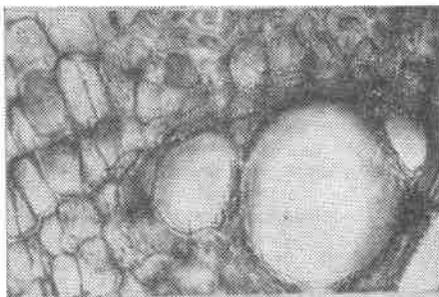


Рис. 2. Реактивна деревина в ксилемі стебла машу.

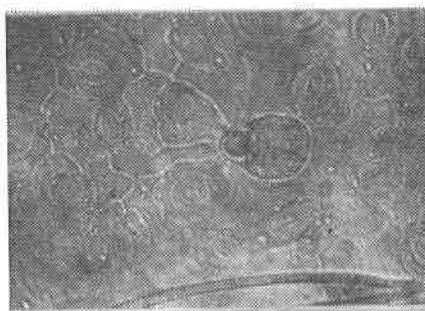


Рис. 3. Епідерма листка машу з головчастою трихомою.

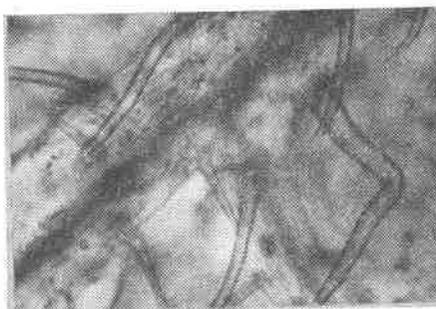


Рис. 4. Прості одноклітинні трихоми машу.

кові, чергові. Рахіс 10—20 см завдовжки пучкової будови. Він округлочотиригранний з двома поздовжніми виростами, вкритий товстостінною епідермою. Коленхіма кутова 2—3-шарова. Корова паренхіма відсутня або 1—3-шарова. Ендодерма іноді з поодинокими ромбічними кристалами. Су-

динно-волокнисті пучки коллатеральні, розташовані в ребрах, між ребрами та у виростах рахісу. Ті пучки, що знаходяться в ребрах рахісу, більших розмірів, ніж пучки, що розташовані між ребрами та у виростах. Характерно, що на периферії пучка, який розташований між виростами рахісу, знаходяться не луб'яні волокна, а склеренхіматозна тканина з поодинокими луб'яними волокнами.

Між клітинами тонкостінного лубу, як і в осьових органах, проходять молочники. Пучки в рахісі об'єднуються механічною тканиною. Серцевина однорідна великоклітинна, тонкостінна. Пластинка листка дорзивентральної будови. Верхня епідерма її лише злегка звивистостінна, нижня — звивистостінна з багаточисленними продихами, щільні яких орієнтовані в різні напрями (рис. 3). На епідермі знаходяться одноклітинні і головчасті трихоми (рис. 3, 4). Одноклітинні трихоми розміщуються на великій або на багатоклітинній підставці, що складається з колєнхіматозних клітин. У головну жилку листка входить один кол-

латеральний судинно-волокнистий пучок, у флоємі якого знаходяться невеликі молочники з коричневим вмістом. Навколо головної жилки знаходиться кристалоносна обкладка з поодиноких шестигранних кристалів.

Відмічені анатомічні особливості вегетативних органів машу можуть бути діагностичними особливостями сировини з цієї рослини.

#### Висновки

1. Вивчено анатомо-морфологічні вегетативні органи квасолі золотистої.

2. Діагностичними ознаками є:

— наявність у флоємі луб'яних волокон та молочників з коричнево-червоним вмістом;

— наявність реактивної деревини у вторинної ксилеми;

— наявність в епідермісї листків машу одноклітинних простих та головчастих трихом;

— присутність кристалоносної обкладки навколо головної жилки.

1. Анатомо-гістологічне дослідження вегетативних органів сої щетинистої / *Картмазова Л. С., Ткаченко Н. М., Сіра Л. М. та ін.* // Фармац. журн.— 1982.— № 5.— С. 53—56; 2. *Дубянская Е. А.* Руководство к практическим занятиям по ботанике.— М.: Медгиздат, 1956.— С. 315—317; 3. *Культурная флора СССР.*— М.; Л., 1937.— С. 573—601; 4. Морфолого-анатомічне вивчення трави квасолі звичайної / *Козлова Е. П., Ткаченко Н. М., Ковальов В. М. та ін.* // Фармац. журн.— 1984.— № 6.— С. 49—53; 5. Порівняльна анатомічна характеристика вегетативних органів вовчугів польового, колючого: Повідомл. 1 / *Ткаченко Н. М., Картмазова Л. С., Козлова Е. П. та ін.* // Там же.— 1984.— № 6.— С. 59—62.

Надійшла в редакцію 15.10.86.

УДК 614.27

## АНАЛІЗ ПОМИЛОК, ЩО ЗУСТРІЧАЮТЬСЯ ПРИ ВИПУСУВАННІ РЕЦЕПТІВ

*Н. І. БРИЛЬОВА, З. І. ГЛОНЬ, Р. І. ПОДКОЛЗІНА*

*Харківський державний фармацевтичний інститут*

Рецепт у медичній та фармацевтичній практиці є документом, згідно з яким провадиться виготовлення ліків та їх відпуск хворому. Виписування кожного рецепта вимагає від лікаря глибоких знань усього арсеналу лікарських засобів, правил складання пропису й оформлення рецептів, доз і сумісності лікарських речовин, максимальної уважності, оскільки неправильно виписаний рецепт при відсутності належного контролю з боку фармацевта може призвести до важких наслідків.

Помилки в рецептах, які допускають лікарі, утруднюють роботу провізорів по прийому рецептів, збільшують час, який хворий витрачає на одержання ліків, бо йому доводиться вдруге звертатися до лікаря і в аптеку, а головне, підривають віру хворого в ліки та в лікаря. Це порушує основні принципи лікувальної та фармацевтичної етики і деонтології.

Завдяки чіткій організації контролю рецептів, що надходять в аптеку, глибоким знанням провізорів та фармацевтами діючих наказів, регламентуючих правила прийому рецептів, в аптеках виявляються випадки неправильно виписаних рецептів. Провізори провадять велику роботу щодо профілактики лікарських помилок, доводять

до відома лікарів усі випадки порушення правил при виписуванні рецептів, знайомлять їх з положеннями нових наказів. Однак, незважаючи на заходи, спрямовані на попередження помилок, не виключені випадки надходження в аптеки неправильно виписаних рецептів.

Нами проведений аналіз помилок, що зустрічаються в рецептах, виписаних в лікувальних закладах окремих областей України: Київській, Харківській, Чернігівській, Чернівецькій, Полтавській, Ворошиловградській, Черкаській, Херсонській — на основі обліку помилок, фіксованих у спеціальних журналах.

Усі помилки можна поділити на неправдані, в результаті яких хворому необхідно повторно звертатися до лікаря, і правдані, коли провізор з урахуванням правил відпуску ліків може прийняти рішення про можливість виправлення допущеного лікарем порушення і видати хворому лікарський засіб. Найчастіше зустрічаються такі порушення:

1. В оформленні рецептів: відсутність штампа лікувального закладу, не зазначено прізвище або вік хворого, не зазначено прізвище лікаря, відсутній його підпис, особиста печатка або печатка лікувального

Питома вага помилок, які допускаються при виписуванні рецептів по окремих областях України, %

Характер помилок	Питома вага помилок в рецептах по областях України, %:							
	Київ-ський	Харків-ський	Полтав-ський	Ворошиловград-ський	Черка-ський	Херсон-ський	Черні-гів-ський	Черні-вець-кий
1. Порушення в оформленні рецептів:								
немає штампа лікувального закладу	—	7,7	—	3,44	—	—	4,13	12,50
не зазначено прізвище або вік хворого	—	0,97	—	—	—	—	3,30	—
не зазначено прізвище лікаря, відсутній його підпис, особиста печатка лікаря або лікувального закладу	42,85	18,99	—	6,89	9,09	—	14,87	35,00
не зазначений спосіб застосування ліків	—	6,79	—	13,79	18,20	—	7,40	—
рецепт виписаний не латинською мовою	14,28	4,85	—	6,89	36,36	—	6,60	5,00
рецепт виписаний не на відповідному бланку	14,28	3,39	—	6,89	—	—	5,78	—
минув строк дії рецепта	—	0,48	—	3,44	—	—	5,78	—
2. Помилки у пропису:								
завищена вища разова добова доза або доза одноразового відпуску	14,28	24,27	—	13,79	18,20	25,00	22,30	27,50
помилково прописані ліки, назва яких співзвучна з тими, які лікар хотів виписати хворому	—	5,83	—	3,44	—	16,66	5,78	—
недописані терміни, допущені граматичні помилки у назві препаратів	—	3,88	—	17,24	—	33,34	10,74	—
3. Нераціональні і несумісні прописи:								
фізичні несумісності	—	9,22	23,50	6,89	9,09	25,00	3,30	12,50
хімічні несумісності	—	9,22	47,05	3,44	—	—	4,95	2,50
фармакологічні несумісності	14,01	3,88	25,50	13,79	—	—	4,95	6,00
4. Інші помилки	0,30	0,43	3,95	0,07	9,06	—	0,12	—
Усього:	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

закладу, не наведений спосіб застосування ліків, рецепт виписаний не латинською мовою, не на відповідному бланку, минув строк дії рецепта.

2. Помилки в пропису: завищена вища разова, добова або одноразова доза відпуску; помилково прописані ліки, що мають назву, співзвучну з тими, які лікар хотів виписати хворому; недописані терміни; допущені граматичні помилки у назві препаратів, які викликають сумніви при читанні пропису.

3. Нераціональні і несумісні прописи: фізичні, хімічні, фармакологічні несумісності.

4. Інші помилки: неприйнятні скорочення, назва лікарської речовини виписана у вигляді хімічної формули та ін.

На підставі проведених досліджень розраховано питому вагу кожного виду помилок (див. табл.).

Як видно з наведених в таблиці даних, найрізноманітніші порушення і помилки зареєстровані у Харківській, Ворошиловградській та Чернігівській областях. Завищення вищої разової і добової дози найчастіше зустрічається у прописах в Чернівецькій (27%), у Херсонській (25%), у Харківській (24,27%) областях.

У значній кількості випадків у рецептах не зазначено прізвище лікаря, відсутній його підпис, особиста печатка або печатка лікувального закладу: 42,85% у Київській області, 35% у Чернівецькій області, не зазначений спосіб застосування ліків: 18,20% у Черкаській області, 13,79% у Ворошиловградській області, що змушує хворого додатково звертатися за роз'ясненням.

Найбільша кількість фізичних несумісностей зустрічається в рецептах у Херсонській (25%), Полтавській (23,5%), Чернівецькій (12,5%) областях, хімічних та фармакологічних — у Полтавській області (25,5%).

Слід відмітити, що не в усіх областях аптечні працівники реєструють рецепти, виписані з порушенням правил. Так, у Полтавській області у відповідну облікову документацію заносять лише нераціональні та несумісні прописи, у Херсонській — не враховують порушення в оформленні рецептів.

Виявлення помилок та їх суворий облік мають велике значення, оскільки сприяють попередженню порушень встановлених правил прописування рецептів лікарями. Щоб запобігти надходженню неправильно виписаних

саних рецептів, провізорам слід активізувати інформаційну роботу серед лікарів в напрямі роз'яснення положень наказів Міністерства охорони здоров'я СРСР і союзних республік про правила виписування рецептів та строків їх дії:

— розглядати кожний випадок порушення правил виписування й оформлення рецептів,

— створити наочні посібники, які відбивають фізико-хімічні та фармакологічні несумісності інгредієнтів у прописах,

— проводити роботу серед населення по додержанню строків придбання ліків відповідно до строку дії рецепта.

#### Висновок

Для попередження порушень установлених правил виписування рецептів необхідний суворий їх облік в аптеках і проведення систематичної інформаційної роботи з лікарями.

Надійшла в редакцію 26.11.86.

## **У науковому товаристві фармацевтів. З'їзди. Симпозіуми. Конференції. Семінари.**

УДК 614.27

### **КОНФЕРЕНЦІЯ З НАГОДИ 20-РІЧЧЯ ЗАСНУВАННЯ МУЗЕЮ-АПТЕКИ м. ЛЬВОВА**

*Л. Т. ХОДОСЕВИЧ, Ю. Р. САЙКОВСЬКА*

*Львівське відділення Наукового товариства фармацевтів УРСР*

У грудні 1986 р. в старовинному залі Львівського історичного музею відбулася науково-практична конференція, присвячена 20-річчю заснування аптеки-музею.

Відкрила конференцію секретар партійної організації аптек Ленінського району м. Львова Л. Я. Солнцева, яка, привітавши присутніх, звернулася з подякою до організаторів конференції — провізорів аптеки-музею. Це вони поряд з виконанням своїх основних обов'язків по забезпеченню населення ліками здійснюють величезну роботу в музеї: розробляють та оформляють експозиції музейних залів аптеки, вивчають експонати, здійснюють їх облік і описання, читають лекції з історії фармації, проводять екскурсії.

Л. Я. Солнцева згадала той далекий вже 1966 рік, коли на базі невеликої старовинної аптеки № 15, розташованої на розі середньовічної площі Ринок, почали створювати музей. Багато зусиль для його створення було докладено начальниками Львівського обласного аптекоуправління В. М. Васильовою, Л. С. Криловим, а також завідуючою аптеки С. В. Гургулою. В 1972 році аптеці присвоєно звання Народного музею.

З 1981 року робота музею активізувалася: значно розширено експозиційну площу, приєднано до музею і відреставровано флігель будинку — унікальну пам'ятку архітектури XVI—XVII століття. Площа аптеки збільшилася втричі, кількість експозиційних залів — з чотирьох до чотирнадцяти, в них оживає історія розвитку фармації та досягнення аптечної справи в радянський період.

Завідуюча центральною аптекою № 24 Н. П. Шароватова ознайомила слухачів зі станом аптечної служби Ленінського району м. Львова та завданнями, поставленими перед аптечними працівниками на дванадцять п'ятирічку. В найближчі роки буде значно розширено, реконструйовано та спеціалізовано аптечні установи, поліпшено

умови праці та побуту аптечних працівників.

Н. П. Шароватова відзначила, що праця в аптеці є багатогранною: це і виробництво, і управління, і заготівля, постачання та реалізація ліків, створення та удосконалення матеріально-технічної бази аптек; це, нарешті, добір, розподіл та виховання кадрів. Але якою б досконалою не була техніка, як багато не було б в аптеці знарядь і апаратів, які б не застосовувалися ліки, головними в охороні народного здоров'я лишаються люди — лікар та фармацевти. Успіх справи вирішують їх досвід, їх умілі руки, їх добрі серця.

В доповіді завідуючої аптекою-музеєм провізора Л. Т. Ходосевич розглянуто питання фармацевтичної музеології. Детально зупинившись на діяльності Львівської аптеки-музею, Л. Т. Ходосевич висловила думку, що у фармацевтичних музеях поряд з експозиціями старовинного аптечного начиння слід показувати динамічний, суперечливий, нескінченний шлях пошуків продовження життя і здоров'я людини. В цьому аспекті охарактеризовано діяльність Ризького музею історії медицини та фармації ім. П. Страдіня, музею фармації Литви в м. Каунасі, старовинної Аптеки магістрату в м. Талліні та ін. Цікаві відомості були наведені про музеї фармації, що зараз організовуються в Києві, Краснодарі, Мінську.

Характеризуючи діяльність зарубіжних музеїв, доповідач розповіла про музей історії фармації у польському місті Кракові, з яким налагоджено зв'язки по обміну досвідом. Працівники Краківського музею передали Львівській аптеці-музею книги і буклети з описанням експонатів та діяльності заснованого ще в 1947 році музею.

В доповіді «Роль аптекарів-більшовиків у становленні радянської фармації» З. М. Паньків розповіла про велику роль, яку відіграли в організації радянської охорони здоров'я більшовики-ленінці, які свій тру-

довий шлях розпочали як працівники аптек. Це, наприклад, Я. М. Свердлов (1885—1919 рр.), який у 1900 р. поступив учнем в аптеку, де зазнав всіх труднощів, що випадали на долю аптечних працівників,—необмежений час праці, жалюгідна плата. У 1901 р. він вступив до соціал-демократичної партії і все своє життя віддав революційній справі. З середовища фармацевтів виїшов і видатний діяч КПРС і Радянської влади Є. І. Квіринг (1888—1937 рр.), який почав свою трудову діяльність у 1906 р. з посади аптекарського учня в одній з аптек Саратова. Спочатку він вчився на фармацевтичних курсах, щоб здобути звання аптекарського помічника, і одночасно вивчав марксистську літературу. У цей час Є. І. Квіринг приєднується до революційного руху і стає одним з найактивніших організаторів профспілки аптечних працівників. Комуністична партія доручала йому відповідальні завдання, а після перемоги Жовтневої соціалістичної революції він виявив себе як енергійний керівник на відповідальних урядових посадах: у 1923 р. — перший секретар ЦК КП(б) України, у 1926 р. — заступник голови Держплану СРСР, згодом — голова правління Дніпробуду. Є. І. Квіринг відіграв велику роль у виконанні планів першої п'ятирічки.

Виходцем з середовища фармацевтів був видатний діяч КПРС О. М. Ярославський, який здобув звання аптекарського помічника у 1898 р. і одночасно брав активну участь у революційних подіях, неодноразово зазнавав арештів і заслань. Після перемоги Великого Жовтня О. М. Ярославський широко розгорнув партійну діяльність. Він був одним з організаторів Червоної Армії. У 1921 році його обрано членом ЦК і секретарем ЦК ВКП(б). Свою партійну роботу він поєднував з великою науковою роботою в Інституті Леніна і Академії наук СРСР як дійсний член Академії.

Доповідь провізора А. А. Шарاپової «Джерела фармації» розгорнула перед слухачами широку картину розвитку фармацевтичної професії, починаючи від лікувальних засобів та способів виготовлення ліків ведунами та знахарями Київської Русі. А. А. Шарاپова цікаво розповіла про торгівлю лікарськими рослинами та лікарськими засобами у «москательних рядах» та «зелених лавках» Москви і старовинного Львова. Маловідомі імена та деталі діяльності Євпраксії Мстиславівни, Іон-Сіни (Авіценни), Юрія Дрогобича та інших лікарів, відомих з історії, знайшли відображення в доповіді. Доповідач розповіла про рукописні зільники та «Лічебники», травники-гербарії, фотокопії яких демонструються в аптеці-музеї, про великі огороди Аптекарського приказу, засновані ще при Івані Грозному, в яких вирощувалися численні лікарські рослини. З ними пов'язані імена перших російських фармацевтів Василя Шилова і Тихона Ананьєва. Зупинилася А. А. Шарاپова і на указах Петра I, що піднесли на вищий рівень медицину та лікувальну справу в країні, на діяльності М. В. Ломоносова, який вказав на провідну роль хімії у розвитковій фармації та медицині.

Серед експонатів аптеки-музею є фотографії, книги та інші документи про першу

жіночу аптеку, про боротьбу жінок за рівноправність. Це дало поштовх працівниці аптеки-музею провізору Х. О. Субтельній зайнятися глибше даним питанням і підготувати доповідь «Перша жіноча аптека». Засновницею її у Петербурзі була Антоніна Лесневська — перша жінка-магістр фармації у царській Росії. Діяльність А. Лесневської припадає на час, коли однією з основних суспільно-економічних проблем Європи кінця XIX ст. була проблема рівноправності жінок. Проблема допуску жінок до професії фармацевта зустріла опір вищих державних та певних професійних кіл. Невтомна діяльність А. Лесневської, яка мала ступінь магістра фармації, привела до відкриття у 1901 р. в Петербурзі першої аптеки, де працювали виключно жінки. Прагнучи загострити увагу перш за все на професійному навчанні жінок, Лесневська організувала при аптеці фармацевтичну школу для жінок. Програма наук була наближена до університетської. Теоретичні та практичні заняття відбувалися в аптеці у спеціально пристосованих лабораторії та аудиторії. Після закінчення курсу кандидатки на провізорів складали екзамени при Військово-медичній академії у Петербурзі.

Провізор Л. Н. Роздобудько в доповіді «Теодор Торосевич» ознайомила слухачів з атмосферою та працею у приватних аптеках Галичини середини XIX ст. Аптеки того часу являли собою приватні підприємства, діяльність яких була спрямована лише на одержання прибутків. Тому при вивченні історії фармації необхідно згадати тих небагатьох людей, які на базі аптек того часу займалися наукою не для заробітку і прибутку, а цікавилися, шукали, збирали знання по зернах для користі інших. Автором багатьох робіт, які мали безпосереднє відношення до фармації, а також інших наукових досліджень, здійснених на базі аптеки, був львівський аптекар Теодор Торосевич (1789—1876). При своїй аптеці, названій «Під римським імператором Тітом» (нині аптека № 12), заснований у 1819 р., Торосевич створив лабораторію, яка стала базою його досліджень у галузі хімії, фізики, технології ліків, аналізу харчових продуктів. Великий вклад Т. Торосевича у вивчення та пропаганду лікувальних властивостей мінеральних джерел Галичини. В його ґрунтовній монографії «Мінеральні джерела у Галичині та Буковині», виданій у 1849 р., вміщено зроблені ним повні фізико-хімічні аналізи води цих джерел, а також порівняльні таблиці складу і властивостей прикарпатських мінеральних вод з відомими зарубіжними джерелами. Своїми роботами Торосевич довів, що прикарпатські мінеральні води нічим не поступаються, а іноді і перевершують за своїми лікувальними властивостями води відомих закордонних курортів. Т. Торосевич був вченим з широкими громадськими інтересами, приділяв багато уваги пропаганді наукових знань і вихованню молоді. Бажаючих проходити практику в його аптеці було багато, причому він не тільки ділився з учнями своїми знаннями, але і намагався матеріально допомагати їм. Його девізом було: «Єдиним засобом, який може задовольняти і робити щасливим, є праця». Т. Торосевич

опублікував понад 100 робіт. Частина з них становлять монографії, решта — статті в різних наукових журналах Галичини, Австрії, Росії.

Цікавою була доповідь провізора аптеки-музею Т. Н. Перун «Вклад львівських фармацевтів у розвиток нафтової промисловості». «Олеум петре» називали нафту греки, «нуфта» — римляни. На початку XIX ст. у багатьох країнах з'являються спроби використати нафту. Досліджували нафту і львівські вчені. У 1853 р. в аптеці П. Миколяша «Під золотою зіркою» (нині аптека № 24) зайнялися вивченням нафти два провізори — Іван Зех і Ігнатій Лукасевич. У лабораторії аптеки спочатку перетворили нафту в білу скельну олію (*Oleum Petrae album*). Цей препарат раніше імпортували з Італії, як дуже потрібний складник різноманітних ліків. Крім того, був виданий патент, в якому стверджувалося, що І. Зех і І. Лукасевич винайшли спосіб очищати хімічним шляхом нафту, придатну для технічних цілей. І. Лукасевич намагався знайти більш широке застосування цього продукту, зокрема застосувати його для освітлення. Перші досліди з газовими лампами приводили до небезпечних вибухів. За допомогою бляхара А. Братківського була сконструйована безпечна дешева газова лампа, яка світила без кіптяви. Резервуар лампи був зроблений з товстої бляхи, а верхня частина — із слюди. У березневі вечори 1853 р. така лампа освітлювала вітрину аптеки «Під золотою зіркою», а вже в липні того ж року нафтові лампи застосовували у львівському госпіталі і лікар Заорський зробив першу термінову операцію при штучному освітленні.

Досліджували нафту й інші вчені. Б. Сіліман працював над дослідженням нафти і поділом її на фракції, що вдалося йому зробити в 1854 р. незалежно від львівських вчених. Але його не цікавив газ як джерело освітлення.

Провізор Ю. Р. Сайковська розповіла про західноукраїнську фармацевтичну пресу XIX ст. У другій половині XIX ст. фармацевти Західної України прагнуть до об'єднання. У 1869 р. створюється Аптека-рське товариство Галичини, яке у 1871—1939 рр. видає щомісячний «Журнал аптекарського товариства», редакторами журналу були магістри фармації, вчені. З часом пріоритет у товаристві одержали власники аптек, але завдяки своїм редакторам журнал зберігав високий науково-про-

фесійний напрямок. У ньому друкувалися статті з технології ліків, фармакогнозії, хімії, повідомлення про нові препарати, про винаходи та удосконалення в аптечній справі.

З 1878 р. Аптека-рське товариство Галичини видає «Календар для фармацевтів та хіміків», в якому друкувалися інформаційні матеріали, рекламні повідомлення, різноманітні офіційні розпорядження. Редакція «Календаря» намагалася довести до читачів дані про досягнення в галузі фармації, хімії та споріднених наук. Так, вже у 1878 р. в ньому була надрукована таблиця періодичної системи Менделєєва.

Важливу роль у розвитку прогресивного світогляду українських фармацевтів мало наукове товариство ім. Т. Г. Шевченка, яке видавало свої «Записки», а з 1897 р. — «Збірник математично-природничої та лікарської секції». Журнал не мав чіткої періодичності, видавався в міру нагромадження матеріалів. Редагували журнал І. Верхратський та В. Левицький.

З 1876 по 1936 рік у Львові видається щомісячник «Космос» — орган товариства натуралістів ім. Коперника. Його засновником та багаторічним редактором був проф. Б. Радзишевський. Численні статті з хімії, ботаніки, біології та споріднених наук мали значний вплив на формування наукової фармацевтичної думки. На сторінках «Космосу» вміщено багато статей російських вчених: Д. І. Менделєєва «Походження нафти», «Нафта для освітлення», «Способи дистиляції нафти»; С. Гулішамбарова «Озокеритна промисловість Галичини», В. В. Марковнікова і Оглобліна «Дослідження кавказької нафти» та ін.

Наприкінці XIX ст. у Львові з'являються різноманітні періодичні видання, які фінансувалися приватними особами: були серед них і фармацевтичні. З 1878 р. виходив «Кур'єр аптекарський», редактором і видавцем якого був магістр фармації Я. Піпес-Поротинський. Журнал мав інформаційно-комерційний напрямок. У невеличкому містечку під Львовом — Золочеві з 1894 р. виходив журнал «Кур'єр аптекарський II».

Учасники конференції, присвяченої 20-річчю існування аптеки-музею, довідалися з доповідей і повідомлень про цікаві і корисні дані з історії нашої професії.

В обговоренні доповідей взяли участь працівники Львівського медичного інституту.

Надійшла в редакцію 15.04.87.

## **Шановні читачі!**

*З 1 серпня розпочалася передплата на „Фармацевтичний журнал“ на 1988 рік.*

*Журнал виходить раз на два місяці і розсилається тільки передплатникам. Передплатна ціна на рік — 3 крб. 60 к. Індекс 74522.*

*Не забудьте своєчасно передплатити „Фармацевтичний журнал“ на 1988 рік!*

РЕДАКЦІЯ

УДК 615.2/3.012/014

## УТРУДНЕНІ ВИПАДКИ ПРИГОТУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ МАЗЕЙ З РІДКОЮ ФАЗОЮ

П. П. БАЛАНДА

Київський державний інститут удосконалення лікарів

### ПОВІДОМЛЕННЯ І

#### Мазі з настоянками

Численні спостереження показали, що при виготовленні і збереженні мазей, складовою частиною яких є рідка фаза (спиртові настоянки, соки, рідкі екстракти, бальзами, жири та ефірні олії, вапняна вода та інші), виникає ряд утруднень. Значна кількість таких мазей вже при виготовленні в аптеках дає ознаки фізичної несумісності рідких компонентів з мазевою основою. Зменшення кількості прописаних рідких компонентів погіршує лікувальний ефект мазі, тому для збереження її повноцінної біологічної активності необхідно без зміни кількості та якості діючих речовин одержати стабільну у процесі виробництва і збереження прописану лікарську форму. Отже, виготовлення таких лікарських форм вимагає розробки раціональної технології.

Застосування різних технологічних прийомів і максимальне використання допоміжних речовин, доступних в аптечній мережі, дали можливість провести численні експерименти по виготовленню і збереженню мазей з рідкою фазою, а також установити оптимальний варіант раціональної технології ряду м'яких лікарських форм, прописи яких наведено нижче.

1. Димедролу 0,5  
Цинхофену 8,0  
Цинку окису 20,0  
Тальку 5,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 25,0  
Мазі нафталанної 15,0  
Ланоліну безводного 10,0

Мазь виготовлена за прописом 1, розширюється після її приготування. Одержати стабільну мазь можна лише в тому випадку, якщо ланолін безводний замінити на основу складу: вазеліну 7 г і аеросилу 3 г. Заміну основи слід погодити з лікарем.

Технологія. Спочатку подрібнюють і змішують порошки тальку, цинку окису, цинхофену й аеросил. Димедрол розчиняють в суміші настоянок валеріани і конвалії і додають при перемішуванні до суміші порошків. В одержану суспензію при розтиранні вводять послідовно вазелін і нафталанну мазь до одержання однорідної мазі.

2. Цинхофену  
Цинку окису по 10,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 8,0  
Мазі нафталанної 25,0  
Ланоліну безводного 10,0

3. Димедролу 1,5  
Цинку окису  
Тальку по 25,0  
Настойки валеріани 50,0  
Мазі нафталанної 15,0
4. Димедролу 0,5  
Цинхофену 5,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 2,5  
Мазі нафталанної 3,0  
Ланоліну безводного 10,0  
Мазі цинкової 20,0
5. Цинхофену 10,0  
Цинку окису  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 5,0  
Мазі нафталанної 20,0  
Вазеліну 10,0
6. Цинхофену 10,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 7,5  
Мазі нафталанної 15,0

При приготуванні мазі за прописом 2 для забезпечення адгезії компонентів доцільно застосувати емульгатор № 1 або аеросил, яких слід взяти по 1,5 г, зменшивши відповідну кількість ланоліну безводного.

Приготувати стабільну мазь за прописом 3 можна в тому випадку, якщо до її складу ввести 2 г емульгатора № 1 або 2 г аеросилу.

Стабільну мазь за прописом 4 можна приготувати, використовуючи складові частини мазі цинкової. При цьому слід дотримуватися послідовності введення лікарських речовин при технологічних операціях.

Для забезпечення стабільності мазі за прописом 5 в систему необхідно ввести 0,5 г аеросилу.

Запобігти розшируванню мазі можна шляхом введення до її складу 1,5 г аеросилу і 2 г ланоліну безводного.

7. Цинхофену 6,0  
Олії рицинової 50,0  
Пасту цинкової до 300,0  
Мазі нафталанної 30,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 15,0

Виготовлення мазі відноситься до утруднених випадків, оскільки настоянки не змішуються з рициновою олією і цинковою

пастою. Якісну мазь можна одержати, додержуючись певної послідовності введення лікарських речовин. При цьому необхідно використати складові частини цинкової пасти.

Технологія. Спочатку подрібнюють і змішують порошки цинхофену, цинку окису і крохмаль. До суміші порошоків додають прописану кількість спиртових настоек і диспергують їх до одержання тонкої суспензії. Потім до суспензії примішують частинами 122 г вазеліну і після ретельного змішування компонентів додають рицинову олію і нафтаганну мазь до одержання однорідної маси.

8. Цинхофену  
Тальку по 10,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 5,0  
Нафти нафтаганської 3,0  
Ланоліну безводного 10,0

Проніс несумісний — виділяється рідка фаза, оскільки ланолін безводний не спроможний заемальгувати спиртові настойки. Для одержання однорідної і стабільної мазі до її складу необхідно ввести 5 г 5% розчину метилцелюлози, зменшивши відповідну кількість ланоліну безводного.

Технологія. У ступці подрібнюють і змішують порошки цинхофену і тальку, додають суміш настоек валеріани та конвалії і продовжують їх диспергувати. До подрібнених порошоків одночасно примішують ланолін безводний, 5% розчин метилцелюлози і нафту нафтаганську до одержання однорідної мазі.

9. Димедролу 1,0  
Мазі нафтаганної  
Тальку по 3,0  
Цинхофену  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 5,0  
Ланоліну безводного 8,0  
Мазі цинкової 40,0

10. Димедролу 0,5  
Цинхофену  
Тальку по 5,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 2,5  
Мазі нафтаганної 1,5  
Ланоліну безводного 10,0  
Мазі цинкової 20,0

Після змішування компонентів мазі (проніс 9) спостерігається поступове розшарування системи. Стабільну мазь можна приготувати, якщо до її складу ввести 1 г аеросилу, а замість цинкової мазі використати при технологічних операціях її складові частини.

Технологія. Спочатку подрібнюють і змішують порошки окису цинку, тальку, цинхофену і аеросил. Димедрол розчиняють в суміші настоек, додають до подрібнених порошоків до одержання тонкої суспензії і в останню чергу примішують напівохолоджений сплав складу: мазі нафтаганної — 3 г, ланоліну безводного — 8 г, вазеліну — 35 г до одержання однорідної мазі.

Якісну мазь за прописом 10 можна одержати, якщо додержуватись певної послі-

довності введення лікарських речовин, без додаткового введення допоміжних речовин.

11. Атропіну сульфату 0,05  
Димедролу 0,3  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 2,5  
Мазі нафтаганної 1,5  
Пасти цинкової 30,0

Паста цинкова важко змішується з настойками валеріани і конвалії. Для рівномірного диспергування лікарських речовин необхідно додержуватись послідовності технологічних операцій, а в разі потреби використати складові частини цинкової пасти.

Технологія. В суміші настоек розчиняють атропіну сульфат і димедрол. Одержаний розчин невеликими порціями примішують до цинкової пасти і в останню чергу додають мазь нафтаганну до одержання однорідної мазі.

У випадку великого строку збереження пасти цинкової, а також збільшення кількості прописаних настоек значно погіршуються умови змішування інгредієнтів. У цьому випадку необхідно використовувати складові частини цинкової пасти.

12. Цинхофену  
Цинку окису по 5,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 4,0  
Ланоліну безводного  
Вазеліну по 5,0  
Мазі нафтаганної 10,0

13. Цинхофену  
Цинку окису по 10,0  
Настойки валеріани  
Настойки конвалії по 5,0  
Мазі нафтаганної 30,0

При виготовленні мазі необхідно додержуватись певної послідовності технологічних операцій.

Технологія. Спочатку подрібнюють і змішують порошки цинку окису з цинхофеном. До подрібненої суміші порошоків додають настойки валеріани і конвалії, а потім напівохолоджений сплав ланоліну безводного, вазеліну та мазі нафтаганної до одержання однорідної мазі.

Технологія мазі за прописом 13 аналогічна технології мазі за прописом 12.

14. Кислоти борної 0,5  
Настойки нагідків 8,0  
Олії рицинової  
Ланоліну безводного по 10,0  
Мазі синафлану 15,0

Мазь розшаровується після її виготовлення. Усунути явище несумісності можна шляхом введення до складу мазі 2 г аеросилу.

Технологія. У ступці ретельно подрібнюють борну кислоту, додають настойку нагідків, перемішують до розчинення порошку борної кислоти і до одержаного розчину примішують 2 г аеросилу до одержання гелю. Потім до гелю додають при ретельному розтиранні напівохолоджений сплав ланоліну безводного з рициною олією та мазь синафлану до одержання однорідної і стабільної при зберіганні мазі.

Надійшла в редакцію 03.04.87.