

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6

Двомісячний
науково-практичний журнал
Міністерства охорони здоров'я
УРСР

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.
ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ
КИЇВ
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»
1987

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Конєв В. Ф., Самура Б. А., Падалко В. І., Чубарєва О. Є., Козлова Е. В.	
Синтез і властивості солей сульфамідних препаратів антимікробної та гіноглікемічної дії	26
Рибаченко А. Г., Георгієвський В. П., Пікальов О. М. Флуоресцентний аналіз препарату «кверсалін»	29
Міхно В. В., Луцько П. П., Постригань І. Г. Ідентифікація та кількісне визначення папаверину і дібазолу в біологічному матеріалі	32
Фартушний А. Ф., Мужановський Е. Б., Седов А. І. Експрес-метод ідентифікації «металевих» отрут в мінералізатах	35
Сур С. В., Тулюпа Ф. М., Мілокін М. В. Кількісне визначення l-ментолу, l-ментилацетату та l-ментону в лікарській рослинній сировині, ефірній олії та настоїці м'яти холодної за допомогою газорідинної хроматографії	38
Дусев О. В., Головкін В. О., Кніши Є. Г. Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм	41
Печерський П. П. Вивчення закономірності росту міцності лікарських порошків при їх ущільненні	45
Западник В. Г., Купраш Л. П., Зайка М. У., Оранська С. О., Шарабура Л. Б. Особливості фармакодинаміки та фармакокінетики калію глутамінату у віковому аспекті	48
Городинська В. Я., Гусєв Г. Ф., Юга О. Й. Алкогольний наркоз в експериментальній оцінці дії зиксерину у профілактиці гострої алкогольної інтоксикації	51
Пономаренко М. С. Визначення потреби в післядипломній підготовці провізорських кадрів	54

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Черних В. П., Грищенко І. С., Князь О. М., Березнякова А. І., Самура Б. А.	
Синтез та біологічна активність похідних арилсульфонідразидів малонової кислоти	57
Адеїшвілі Л. В. Мас-спектрометричне дослідження лікарських речовин, що відносяться до гідрохлоридів оксизаміщених третинних амінів	59
Мінка А. Ф., Шкафова А. І., Огурцов В. В., Калашников В. П. Фотоелектроколориметричне визначення ганглерону в лікарських формах	60
Дергачіна Л. І., Петренко В. В. Використання біндону для кількісного визначення сульфапіридазину	62
Бейкін С. Г., Гапоненко Я. С. Ідентифікація β-адреноблокаторів та деяких інших ліків аналогічної дії	63
Тихонов О. І., Рогожин Б. А., Порохняк Л. А., Мамонтова Н. С., Ярніх Т. Г., Будникова Т. М., Явтушенко С. В. Вплив різних лікарських форм прополісу на показники проникності мембрани	65
Фурса М. С., Горовой П. Г., Іванова Л. Г. Склад флавоноїдів надземних органів валеріан зняської та валеріан пучкової	66
Білан В. Ю. Динаміка нагромадження каротину у плодах обліпіхих, інтродукованої на Поділлі	67
Гром О. Л., Ярко Н. Б. Експертна оцінка факторів, що впливають на продуктивність праці аптечних працівників	68
ЮВІЛЕЙ	70
КОНСУЛЬТАЦІЇ	
Баландя П. П. Утруднені випадки приготування комбінованих мазей з рідкою фазою	71
ЮРИДИЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ	72

Показчик статей, надрукованих у «Фармацевтичному журналі» за 1987 рік 74

СОДЕРЖАНИЕ

ВО ИСПОЛНЕНИЕ РЕШЕНИЙ ХХVII СЪЕЗДА КПСС. ПЕРЕСТРОЙКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ. Безуглый П. А., Винник Л. М., Хохлова Т. А. Подготовку кадров фармации — на уровень современных требований. 3. Гирин В. Н., Борзунов Е. Е., Гриценко Е. Н., Загоровская Л. Т., Максютина Н. П., Пономаренко Н. С. Усовершенствование последипломного образования на этапе перестройки. 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ. Георгиевский В. П. Оптимизация фармацевтического анализа лекарственных препаратов. 10. РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО В ФАРМАЦИИ. Каменецкий В. Т. Биологически активные соединения и лекарственные препараты как объекты правовой защиты. 13. ЭКОНОМИКА ПРОИЗВОДСТВА. Вишневский О. В., Васильченко А. Г., Межебовская К. М. Резервы повышения производительности труда на фармацевтических фабриках системы ГАПУ МЗ УССР. 17. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ. Дроговоз С. М., Богуцкая Е. Е., Яковлева Л. В., Зупанец И. А., Порохняк Л. А., Кабачный В. И. Усложнение фармакотерапии нестероидными противоспалительными препаратов. 19. Дихтярев В. И., Седова А. Б., Ковалев В. Н., Малоштан Л. Н., Комиссаренко Н. Ф., Полянская Л. И. Биологически активные соединения растений рода Фасоль. 22. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Конев В. Ф., Самура Б. А., Падалко В. И., Чубарева Е. Е., Козлова Э. В. Синтез и свойства солей сульфамидных препаратов антимикробного и гипогликемического действия. 26. Рыбаченко А. И., Георгиевский В. П., Пикалев О. М. Флуоресцентный анализ препарата «кверсалин». 29. Михно В. В., Луцко П. П., Постригаль И. Г. Идентификация и количественное определение папаверина и дигазола в биологическом материале. 32. Фартушный А. Ф., Мухановский Э. Б., Седов А. И. Экспресс-метод идентификации «металлических» ядов в минерализатах. 35. Сур С. В., Тулюпа Ф. М., Милюкин М. В. Количественное определение l-ментола, l-ментилацетата и l-ментона в лекарственном растительном сырье, эфирном масле и настойке мяты перечной с помощью газожидкостной хроматографии. 38. Дуева О. В., Головкин В. А., Кныш Е. Г. Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм. 41. Печерский П. П. Изучение закономерности роста крепости лекарственных порошков при их уплотнении. 45. Западнов В. И., Купраш Л. П., Зашка М. У., Оранская С. А., Шарабура Л. Б. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики калия глутамината в возрастном аспекте. 48. Городинская В. Я., Гусев Г. Ф., Юга Е. И. Алкогольный наркоз в экспериментальной оценке действия эноксипина в профилактике острой алкогольной интоксикации. 51. Пономаренко Н. С. Определение потребности в последипломной подготовке провизорских кадров. 54. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Черных В. П., Грищенко И. С., Князь Е. М., Березнякова А. И., Самура Б. А. Синтез и биологическая активность производных арилсульфонгидразидов малоновой кислоты. 57. Адешвили Л. В. Масс-спектрометическое исследование лекарственных веществ, относящихся к гидрохлоридам оксизимезениных третичных аминов. 59. Мынка А. Ф., Шкадова А. И., Огурцов В. В., Калашикова В. П. Фотоэлектроколориметрическое определение ганглерона в лекарственных формах. 60. Дерюгина Л. И., Петренко В. В. Использование биндона для количественного определения сульфапиридазина. 62. Бейкин С. Г., Гапоненко Я. С. Идентификация β-адреноблокаторов и некоторых других лекарств аналогичного действия. 63. Тихонов А. И., Рогожин Б. А., Порохняк Л. А., Мамонтова Н. С., Ярных Т. Г., Будникова Т. М., Явтушенко С. В. Влияние разных лекарственных форм прополиса на показатели проницаемости мембранных. 65. Фурса Н. С., Горовой П. Г., Иванова Л. Г. Состав флавоноидов надземных органов валерианы аянской и валерианы пучковой. 66. Билан В. Е. Динамика накопления каротина в плодах облепихи, интродуцированной на Подольшине. 67. Гром О. Л., Ярко Н. Б. Экспертная оценка факторов, влияющих на производительность труда аптечных работников. 68. ЮБИЛЕИ. 70. КОНСУЛЬТАЦИИ. Баланда П. П. Затруднительные случаи приготовления комбинированных мазей с жидкой фазой. 71. ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ. 72. Перечень статей, напечатанных в «Фармацевтическом журнале» за 1987 год. 74.

Фармацевтический журнал, № 6, ноябрь—декабрь 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 «Полиграфкнига», 252030 Киев 30, Ленина, 19.

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

Здано до набору 16.10.87. Підписано до друку 10.12.87. БФ 27703. Формат 70×108^{1/16}. Вис. друк. 7. Ум. друк. арк. 7. Ум. фарбо-відб. 7,35. Обл.-вид. арк. 8,8. Тираж 11722 пр. Зам. 0-147.

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

Журналльне виробництво РВО «Поліграфкнига», 252030 Київ 30, вул. Леніна, 19.

«Перебудова охорони здоров'я, підвищення її ролі в житті радянського суспільства ставлять нові вимоги до професійної майстерності, морального обличчя і організації роботи медичних та фармацевтичних кадрів».

Основні напрями розвитку охорони здоров'я населення і перебудови охорони здоров'я СРСР у дванадцятій п'ятирічці і на період до 2000 року.

З метою удосконалення вищої фармацевтичної освіти з 1 вересня 1987 року на базі Харківського фармацевтичного інституту проводиться експеримент по перебудові навчального процесу і переходу на новий учебний план, за яким передбачається спеціалізація при підготовці випускників по п'ятьох спеціальностях: провізор-технолог, провізор-організатор, провізор-аналітик, провізор-фармакогност, провізор-інформатор.

Необхідність скорочення строків професійної адаптації випускників вузів на робочих місцях і прискорення оволодіння практичними навичками висуває нові завдання перед вузами, а також аптечними установами щодо створення навчально-виробничих та базових аптек, в яких мають бути зосереджені висококваліфіковані провізорські кадри, сучасне оснащення робочих місць відповідним обладнанням, електронно-обчислювальною технікою і створені оптимальні умови для проходження стажування випускників.

Беручи до уваги важливість проблеми, редакція «Фармацевтичного журналу» просить викладачів провідних профільних дисциплін фармацевтичних вузів, а також практичних працівників аптечних установ взяти участь в обговоренні шляхів реалізації перебудови і пошуку шляхів прискорення процесу підготовки висококваліфікованих спеціалістів, здатних ефективно розв'язувати сучасні завдання, що стоять перед охороною здоров'я по лікарському обслуговуванню населення.

Нижче в порядку обговорення публікуємо статтю П. А. Безуглого, Л. М. Винника, Т. А. Хохлової з досвіду роботи Харківського фармацевтичного інституту.

УДК 614.27:615.19:152.32

ПІДГОТОВКУ КАДРІВ ФАРМАЦІЇ — НА РІВЕНЬ СУЧASNIX ВИМОГ

П. А. БЕЗУГЛИЙ, Л. М. ВИННИК, Т. А. ХОХЛОВА

Харківський державний фармацевтичний інститут

Перебудова всієї системи охорони здоров'я, підвищення її ролі у житті суспільства висуває нові вимоги до кадрів охорони здоров'я та їх підготовки.

У постанові ЦК КПРС та Ради Міністрів СРСР «Основні напрями розвитку охорони здоров'я населення і перебудови охорони здоров'я СРСР у дванадцятій п'ятирічці і на період до 2000 року», в урядових документах по перебудові вищої школи визначені стратегічні напрямки якісних перетворень у вищій медичній освіті. Це — перевідгляд учебних планів і змісту дисциплін, поліпшення організації учебової і виробничої практики, зміна співвідношения між різними видами заняття на користь самостійної роботи студентів, удосконалення контролю знань, максимальне наближення процесу на-

вчання до умов майбутньої професіональної діяльності. Особливе значення ці документи мають для удосконалення вищої фармацевтичної освіти, в системі якої за останні десятиліття нагромадилося багато нерозв'язаних проблем.

На спільному засіданні колегій Мінвузу СРСР і Міністерства охорони здоров'я СРСР відмічено, що у підготовці кадрів для народної охорони здоров'я спеціальність «фармація», як і раніше, лишається «вузьким» місцем. Науковий та методичний рівень навчального процесу з цієї спеціальності, його забезпеченість висококваліфікованими кадрами, учебними площами і обладнанням істотно відрізняються від рівня, якого досягли у вищій медичній школі.

Практична охорона здоров'я вважає, що основним недоліком

молодих спеціалістів є відрив від практичної діяльності, неготовність їх до самостійної, творчої праці.

Як можна подолати негативні тенденції в розвитку фармацевтичної освіти, як підвищити якість підготовки спеціалістів і здійснити на ділі інтеграцію освіти, науки і виробництва, що викладати і як викладати, якою має бути профілізація — ось ті питання, що стоять нині перед працівниками вищої школи. Відповідь на них може дати лише перебудова навчально-виховного процесу вищої школи на основі уточнення кваліфікаційних характеристик спеціальностей і переходу на нові учебові плани.

Сучасний стан аптечної служби і перспективи її розвитку вимагають підготовки і виховання творчо мислячого спеціаліста, здатного швидко опанувати обчислювальну техніку, методи математичного моделювання, найновіші фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів і технології лікарських форм.

Наказ Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти СРСР № 660 закріпив право вузів на творчість, на пошук і експеримент у перебудові навчального процесу для одержання якісних результатів.

Розробка і створення нових учебових планів стали результатом розвитку ініціативи науково-педагогічних колективів вузів без регламентуючих вказівок зверху.

В основу нового учебового плану за спеціальністю «фармація», затвердженого 29 липня 1987 р. Міністерством охорони здоров'я СРСР, покладено працю педагогічних колективів Харківського і П'ятигорського фармацевтичних інститутів, головних аптечних управлінь СРСР і союзних республік, ураховані пропозиції ряду фармацевтичних факультетів країни.

Створенню нового учебового плану передувала велика і копітка робота по вивченю досвіду підготовки фармацевтичних кадрів у соціалістичних країнах — Польщі, НДР, Угорщині, Чехословаччині, Болгарії, по відбору найбільш раціональних елементів попередніх учебових планів (1972 і 1982 рр.)

і реалізації замовлення практичної фармації на певного спеціаліста.

Слід відмітити, що педагогічний колектив Харківського фармацевтичного інституту у пошуках нових форм оптимізації навчального процесу відразу ж після виходу наказу Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти СРСР № 660 створив експериментальний варіант учебового плану, в якому передбачалось скорочення обов'язкових аудиторних занять за рахунок заміни цих занять самостійною роботою студентів під керівництвом викладачів. Кафедрам було надано право планувати самостійну роботу в тих формах, які вони вважали найбільш оптимальними і результативними з точки зору розвитку творчого мислення студентів як основи підготовки сучасного провізора. У кінці 1986/87 учебового року було проведено учебово-методичну конференцію, яка підбила підсумки проведеної роботи і виробила рекомендації для нового учебового плану на користь збільшення частки самостійної праці студентів.

З 1 вересня 1987 року I курс Харківського фармацевтичного інституту перейшов на новий учебний план. IV курс займається за перехідним учебним планом, а II і III — навчаються за попереднім учебним планом до 1988—1989 року.

Які особливості нового учебового плану, чи є в ньому передумови якісної підготовки спеціалістів, здатних розв'язувати відповідальні завдання надання лікарської допомоги населенню і забезпечити прогрес галузі? Насамперед слід відмітити, що у плані знайшли відображення всі положення наказу Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти СРСР № 660 по перебудові навчально-виховного процесу вищої школи. Структура і зміст плану спрямовані на підготовку спеціалістів, які б відповідали вимогам сьогоднішнього і завтрашнього дня. Спеціаліст фармації повинен мати ґрунтовну марксистсько-ленинську підготовку, сучасне економічне мислення, навички управлінської і організаторської роботи, володіти активними методами використання електронно-об-

числювальної техніки, високою загальною культурою. Його повинні вирізнати ініціатива і відповіальність, потреба у постійному поновленні і збагаченні своїх знань, вміння приймати самостійні рішення і проводити їх у життя.

Однією з головних особливостей нового учебового плану є активізація самостійної роботи студентів, яка досягається за рахунок скорочення обов'язкових аудиторних занять. На I—III курсах тижневе навантаження студентів становить за новим планом 26 годин, на IV і V — 24 години. Обсяг лекційного матеріалу в новому плані від загальної кількості учебових годин (5238) становить 21 %. Решта часу відводиться для практичних, лабораторних, семінарських занять і на самостійну роботу студентів.

Одним з найпоширеніших недоліків у підготовці провізорів минулих років є низький рівень фундаментальної підготовки майбутніх спеціалістів у галузі фізики, математики, хімії, біології. У новому учебовому плані зроблені спроби виправити таке положення: розширено програму з математики, введено курс основ програмування й обчислювальної техніки. Математика стала більш прикладною, сучасною, враховуючи всезростаючу технізацію аптечної служби, перспективи насичення її автоматизованими системами управління і обчислювальною технікою.

У курсі латинської мови читається фармацевтична і медична термінологія. Необхідність введення цього курсу зумовлена тим, що у підготовці сучасного провізора стали займати більше місця такі чисто медичні дисципліни, як фізіологія і анатомія, патологія, фармакотерапія, фармакологія.

Для скорочення багатопредметності в новому учебовому плані курси біофармації, стандартизації лікарських засобів, лабораторного експрес-аналізу, гострих інтоксикацій, ресурсознавства лікарських рослин, управління фармацевтичною службою і фармацевтичною інформацією введені в загальний курс кожної з профільних дисциплін. Виділення цих курсів раніше створювало штучне подрібнення матеріалу цих предметів і

призводило до перевантаження учебового плану.

Формування марксистсько-ленинського світогляду майбутніх спеціалістів досягається на основі послідовного (протягом п'яти років) вивчення суспільних дисциплін — історії КПРС, філософії, політичної економії, наукового комунізму, наукового атеїзму, етики і естетики і завершується державним комплексним екзаменом з марксизму-ленинізму.

Одне з головних місць у новому учебовому плані займає питання практичної підготовки. Якщо раніше студенти I, II, III курсів проходили практику в аптеках за рахунок власного часу і цей процес було важко регламентувати і регулювати, то тепер відразу ж після I семестру і першої екзаменаційної сесії студенти протягом тижня знайомляться з аптекою. Відповіальність за проведення цієї практики покладається на кафедру організації та економіки фармації.

Після закінчення I курсу, як і раніше, планується проведення польової практики з ботаніки, а після II курсу замість медичної ознайомчої практики введено пропедевтичну практику з технології лікарських форм.

У попередньому учебовому плані введення медичної ознайомчої практики було цілком виправдано, оскільки життям підказано, що приде час, коли лікар і провізор працюватимуть у тісному контакті. Однак проходження практики було заплановано раніше, ніж студенти повністю вивчили всі дисципліни медичного профілю, тому медична ознайомча практика перенесена на п'ятий семестр після закінчення вивчення анатомії, фізіології, патології, першої долікарської допомоги, мікробіології та гігієни.

Проведення учебової практики з фармакогнозії заплановано після закінчення III курсу. Виробнича практика з технології лікарських форм аптечного виробництва перенесена з восьмого семестру на сьомий, а учебова практика з технології ліків заводського виробництва — на восьмий семестр, що дасть можливість забезпечити наступність викладання основної профільної дисципліни.

На п'ятому курсі тривалість виробничої практики збільшена з 18 до 21 тижня і введено 10 тижнів виробничої практики по спеціалізації.

З метою підвищення вимог до якості знань і професіональної підготовки майбутніх спеціалістів вводиться поетапна атестація практичних навичок на II і IV курсах, а також комплексна атестація їх готовності до самостійної професіональної діяльності як умова допуску до державних екзаменів.

У новому учебному плані визначили за доцільне збереження такого виду самостійної роботи студентів, як написання курсових робіт у період проходження виробничої практики по профільних дисциплінах. Повернення до такого завершального виду навчання провізорів, як спеціалізація, продиктовано потребами практичної фармації та її готовностю прийняти спеціаліста певної кваліфікації на відповідні посади.

Проведення спеціалізації на V курсі планується в обсязі 516 годин по п'ятьох спеціальностях — технологія лікарських форм, організація і економіка фармації, фармацевтична хімія, фармакогнозія, фармацевтична інформація. Однак така форма підготовки не може мати довгочасного характеру, оскільки у вищій освіті переважає тенденція підготовки спеціалістів широкого профілю. Уже в 1988/89 рр. Харківський фармацевтичний інститут здійснить випуск спеціалістів, що пройшли спеціалізацію, і зможе дати висновок про доцільність такої завершальної стадії підготовки провізорів. При цьому велике значення матиме думка практичної фармації (Головного й обласних аптечних управлінь), яка дає замовлення на спеціалістів і здійснює прогнозування потреби галузі у провізорських кадрах. Крім того, щоб спеціалізація не перетворилася у профанацию, як це було в попередньому досвіді, необхідно спільними зусиллями вузів і Головного аптечного управління розв'язати ряд правових питань. Якщо теоретичну частину спеціалізації ведуть викладацькі колективи вузів, то практикою по спеціалізації видають аптечні працівники. Студент, що проходить спеціалізацію, вже може бути використаний в аптекі як спеціаліст, що визнано наказом Міністерства вищої і середньої спеціальної освіти СРСР № 660. Неминуче виникнуття питання про оплату праці, організацію робочого дня студента тощо. Ці питання мають бути скоординовані Головним аптечним управлінням з обласними управліннями.

Відмітною особливістю нового учебового плану є також скорочення загальної кількості екзаменів з 33 до 22 і введення перевідних і державних екзаменів на II, III, IV курсах.

Після II курсу введено державні екзамени з фундаментальних дисциплін — органічної та аналітичної хімії, що є базисом до освоєння профільних дисциплін, після III курсу — державний екзамен з фармакогнозії, після IV — державні екзамени з технології лікарських форм, фармацевтичної хімії, організації та економіки фармації. Це викликано тим, що після V курсу студент складатиме комплексний екзамен з марксистсько-ленінських дисциплін і за спеціальністю, а атестація знань з решти профільних дисциплін провадиться у формі державного екзамену після закінчення їх вивчення.

Форми організації і проведення державних екзаменів вимагають методичного обґрунтування і вироблення відповідного положення. Одним з шляхів широкого прилучення студентів до наукової творчості є виконання і захист дипломних робіт. У новому учебному плані виділено час для їх виконання й оформлення.

Перебудова вищої фармацевтичної освіти передбачає здійснення з 1988 року на базі Харківського фармацевтичного інституту експерименту з організації продовження на один рік строків поглибленої підготовки 15—20% випускників по перспективних напрямах фармації по заявках НДІ і аптечних управлінь. Нині ведеться підготовча робота з організації навчально-го процесу для цього контингенту. Індивідуальні учебові плани груп VI курсу повинні передбачати не

більш вільний, пільговий режим заняття, а цілеспрямоване вивчення майбутніми спеціалістами учебних курсів та розділів фармації, що виходять за межі типових учебних планів та програм і визначають перспективи розвитку професії та галузі.

Невідкладним завданням є забезпечення плану типовими учебними програмами дисциплін і за спеціалізацією. Оперативне розв'язання цього питання великою мірою залежить від координуючої ролі Центрального методичного кабінету Міністерства охорони здоров'я СРСР, який має реалізувати ідею конкурсної системи створення учебних програм, регулярного їх поновлення з урахуванням

найновіших досягнень науки і сучасних вимог практики.

Новий учебний план створено, затверджено, за ним уже працюють колективи вузів. В його змісті знайшов відображення основний принцип перебудови вищої школи — інтеграція освіти, виробництва і науки, нові форми їх взаємодії.

Здійснення вузами спеціалізації на завершальній стадії формування провізорських кадрів, поглиблена підготовка частини випускників за заявками практичної фармації у тісному зв'язку з корінним поліпшенням їх використання гарантує вихід нашої галузі на передові рубежі науково-технічного і соціального прогресу.

Надійшла в редакцію 13.10.87.

УДК 614.27-51:65.012.2

УДОСКОНАЛЕННЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ НА ЕТАПІ ПЕРЕБУДОВИ

В. М. ГИРИН, Є. Є. БОРЗУНОВ, О. М. ГРИЦЕНКО, Л. Т. ЗОГОРОВСЬКА,

Н. П. МАКСЮТИНА, М. С. ПОНОМАРЕНКО

Київський державний інститут удосконалення лікарів Міністерства охорони здоров'я СРСР

Стратегія прискорення, вироблена ХХVII з'їздом КПРС, передбачає здійснення ряду програмних завдань у галузі охорони здоров'я. Іх розв'язання за умови прискорення соціально-економічного розвитку країни вимагають корінного поліпшення професіональної підготовки та ідеологічного виховання спеціалістів. Разом з тим, реконструкція народного господарства висвітлила істотні недоліки в системі освіти та післявузівського навчання, в тому числі в підготовці та перепідготовці лікарів та провізорів.

Основні напрямки перебудови вищої та середньої спеціальної освіти передбачають шляхи удосконалення системи підготовки спеціалістів.

Проблеми поліпшення післявузівського навчання провізорів обговорювались на Всесоюзній нараді завідуючих кафедрами, що проходили в грудні 1986 р. в м. Харкові. Ряд пропозицій з цього питання було внесене на Всесоюзну нараду по перебудові системи підвищення кваліфікації спеціалі-

стів охорони здоров'я у вересні 1987 р. в м. Мінську.

Узагальнюючи матеріали цих нарад, з метою підвищення ефективності післядипломного навчання необхідно зосередити увагу на таких проблемних напрямках, як

— створення матеріальної бази для навчання з оснащенням на рівні вимог часу і з урахуванням науково-технічного прогресу в системі. У цьому рівното мірою мають бути зацікавлені як інститути, так і замовники,

— забезпечення високого рівня професорсько-викладацького складу з теорії і практики предмета, що може бути досягнуто організацією системної підготовки викладачів з питань дидактики і спеціальності, а також постійним зв'язком з виробничими базами системи,

— перегляд змісту і технології навчання; відповідність програмного матеріалу потребам практики не лише сьогоднішнього дня, а і перспективному розвитку системи,

— формування принципів і практики об'єктивного визначення

засвоєння слухачами програмної інформації,

— розробка та впровадження у практику Положення про базову аптечну установу для проведення занять з курсантами-провізорами інститутів та факультетів підвищення кваліфікації.

Зміст і технологія навчання, як і рівень підготовки слухачів з питань теорії і практики спеціальності, значною мірою залежать від змісту навчальної програми. Програми післявузівської підготовки провізорів усіх спеціальностей насамперед передбачають засвоєння та удосконалення практичних навичок з кожної спеціальності. Цим визначається і співвідношення лекційних та практичних занять на користь удосконалення практики. Крім того, передбачено удосконалення виробничих навичок за рахунок самостійної роботи слухачів.

Практика розробки уніфікованих програм для післядипломного навчання провізорів усіх спеціальностей свідчить про доцільність прийнятої форми програми. Конкретне зумовлення переліку навчальних циклів, в основі яких передбачено системне планування післявузівського удосконалення (спеціалізація, загальне і тематичне удосконалення) дає можливість формування поточних та перспективних планів удосконалення провізорів-організаторів з питань заготовки лікарської сировини та дії ліків. Або, наприклад, кафедрам технології та фармацевтичної хімії, де необхідно обов'язково знання як технології ліків, так і їх аналізу і т. д. Така структура програми більш зручна і для практичної фармакії.

При розробці поточних та перспективних планів удосконалення провізорів зручніше брати до уваги показники спеціальності, види та строки удосконалення.

Як і раніше, проектом нової програми передбачено три етапи післядипломного навчання: спеціалізація, загальне і тематичне удосконалення з урахуванням посадових особливостей спеціалістів.

Цикли спеціалізації є первістком післядипломного навчання, який ставить за мету освоєння

спеціальності після закінчення вузу або у зв'язку з переведенням на іншу роботу.

На циклах спеціалізації передбачено засвоєння сучасних теоретичних основ практичних навичок з певної спеціальності: провізор-організатора, технолога, аналітика. На цикли спеціалізації відряджують спеціалістів з мінімальним стажем роботи (2–5 років). Це найбільш подовжені за строком цикли: для провізорів-організаторів — 5 місяців, для провізорів-технологів та аналітиків — 4 місяці. На циклах спеціалізації на основну дисципліну відводиться 60% учбового часу. Цей вид післядипломної підготовки забезпечує оволодіння певним фахом на рівні, що дає можливість самостійного якісного виконання спеціалістом своїх обов'язків.

Слід відмітити, що в останні роки цей вид післядипломної підготовки рідко практикувався інститутами та факультетами удосконалення. Це негативно відбилося на якості професіональної підготовки молодих спеціалістів. Так, лише на Україні за останні п'ять років почали свою виробничу діяльність понад 5 тисяч провізорів, які мали пройти підготовку на циклах спеціалізації. Виконали цю вимогу лише близько 3%.

Другий етап післядипломного навчання — це загальне удосконалення. Цикли загального удосконалення передбачають розширення кругозору провізорів як з основної, так і з суміжної дисципліни, а тому співвідношення часу, відведеного для їх викладання, становить по 50%. Основна увага на циклах загального удосконалення приділяється удосконаленню практичних умінь спеціалістів. За віковою та стажовою характеристиками це найперспективніші працівники аптечної системи. Середній вік слухачів має бути 35–40 років, стаж провізора — в середньому 10 років. Певна кількість їх уже може мати атестаційні категорії. Характерною особливістю циклів загального удосконалення має бути підготовка перспективного спеціаліста, який потенційно може передбачатись у планах на підготовку резерву для заміщення певної ке-

рівної посади. Однак більшість інститутів та факультетів післядипломного навчання не планують підготовку провізорів на циклах загального удосконалення, чим порушується етапність післядипломної освіти і дискредитується система післявузвіського навчання.

Найоперативнішою формою підвищення кваліфікації провізорів з конкретних розділів роботи в аптечних установах є цикли тематичного удосконалення. Це третій етап навчання. Іх завдання — дати найповнішу інформацію з конкретного розділу роботи аптечних установ: з організації роботи та керівництва в аптечній системі, технології та аналізу лікарських засобів; з питань фармацевтичної інформації і використання лікарської рослинної сировини. На спеціальні курси цих циклів відводиться 70% учебового часу. Строк навчання на тематичних циклах — 2—2,5 місяця.

Проектом нової програми передлив циклів тематичного удосконалення погоджено з посадово-професіональними вимогами до провізорів.

Загальноприйнятий строк до повторного навчання п'ять років. Проте можуть бути і винятки. При зміні спеціальності можна відряджувати на навчання, виходячи з принципу доцільності, з інтервалом п'ять років.

Додержання етапності перших двох видів удосконалення (спеціалізації та загального удосконалення) дає можливість розширити форми тематичного удосконалення, зокрема, в рамках роздрібленої програми передбачати виїзni моно- або біотематичні цикли з одного або двох курсів програми певного тематичного циклу: організації та економіки (для провізорів-організаторів), технології лікарських засобів або технології та аналізу лікарських засобів (для провізорів-технологів) та ін. У цьому випадку замовлення на проведення виїзних циклів для провізорів певних спеціальностей можуть подавати аптечні управління, гарантуючи комплектацію контингенту слухачів, місце для проведення навчання та оплату відрядження викладачів.

У перспективі в аспекті розробленої програми можна передбачати самопідготовку спеціалістів-провізорів з забезпеченням відповідними кафедрами контролю за освоєнням учебного матеріалу.

Виїзni цикли та контролювана самопідготовка може передбачатися для спеціалістів, що пройшли курси спеціалізації та загального удосконалення. Вони не можуть порушувати системний підхід в післядипломній підготовці спеціалістів. Таке порушення негативно вплинуло б на якість підготовки провізорських кадрів. Винятком можуть бути особи з фізичними недоліками або багатодітні матері, що не мають можливості залишити сім'ю на період відрядження на навчання.

Додержання системної послідовності післядипломної підготовки відповідає завданням, що стоять перед вищою школою з питань посилення вимог щодо рівня кваліфікації спеціалістів на етапі перебудови.

Значно поліпшилась в порівнянні з попередньою структура програми. У програмі з курсу «Організація та економіка фармації» з урахуванням науково-технічного прогресу введено розділ «Основи медичної інформатики та обчислювальної техніки». Цим забезпечено перспективу підготовки спеціалістів на етапі більш широкого використання в аптечній системі обчислювальної техніки.

Зважаючи на необхідність підвищення ідеологічного рівня спеціалістів, глибокого розуміння марксистсько-ленінських концепцій і політики партії та уряду на різних етапах економічного і соціального розвитку, на всіх циклах із строком навчання 2,5 місяця і більше вводиться курс соціально-філософської тематики. Самостійним розділом виділено теми професіональної деонтології.

В новій редакції пропонується тематика з питань управління. Узагальнено деякі елементи у програмній тематиці, що розкриває простір для творчої ініціативи викладачів. Програма передбачає і використання в учебному процесі нових нормативних матеріалів, інструкцій, наказів, вимог нового ви-

дання Державної фармакопеї СРСР та ін.

Динаміка науково-технічного прогресу в усіх галузях народного господарства потребує постійного підвищення професіональної майстерності спеціалістів. Найефективніший до цього шлях — курси післядипломного навчання. Учбовий план і програми, за якими здійснюється навчання на таких курсах, вимагають удосконалення. В них в обов'язковому порядку повинні знайти відображення матеріали щодо професіонально-посадових вимог до спеціалістів різного профілю.

Вагомим резервом поліпшення професіональної майстерності спеціалістів є наставництво, як безперервний процес навчання в період трудової діяльності. Слід подумати і про передбачення циклу тематичного удосконалення або семінару для провізорів-організаторів по підготовці наставників з навичками педагогів.

Комплексне виконання системи післявузівського удосконалення провізорів забезпечить систему висококваліфікованими спеціалістами.

Надійшла в редакцію 12.10.87.

Удосконалення якості ліків

УДК 615.4:001.5

ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

ВНДІ хімії і технології лікарських засобів, м. Харків

Фармацевтичний аналіз як розділ аналітичної хімії є наукою про хімічну характеристику і зміни біологічної активності речовин на всіх стадіях виготовлення лікарських форм: від сировини, етапів виробництва до вивчення стабільноти і встановлення строків придатності. Тому, як і в аналітичній хімії, простежується три основних періоди його розвитку. Перший — на рубежі XX ст. характеризувався введенням основних понять фізичної хімії, які перетворили аналітичну хімію з мистецтва в науку. Для другого періоду, після другої світової війни, характерним було різке збільшення різних типів і складності вимірювальних пристрій для аналітичних дослідів. Тепер ми свідки третього, основного періоду розвитку, який є наслідком наших досягнень у минулому.

Можна виділити напрямки, що склалися у фармацевтичному аналізі і характеризують науково-технічний прогрес у цій галузі фармації. Перший напрямок — це потріба у більш детальній інформації про об'єкт, що аналізується.

Якщо раніше об'ємні або електрохімічні методи давали можливість встановити вміст суми важких металів, то нині все більшого визнання набувають методи, за допомогою яких можна визначити вміст кожного з важких металів у природних водах, не загальний вміст солей у крові, а, наприклад, солей калію (13). Це вимагає створення високочутливих і вибіркових методик аналізу (4, 15, 17), до яких насамперед слід віднести флуорометрію, яка дає можливість розв'язувати питання проникнення ліків через біологічні мембрани.

Другий напрямок — вивчення складних сумішей, таких, як лікарська рослинна сировина, біологічні рідини, аналіз біологічно активних речовин на всіх стадіях їх виділення, синтезу аж до аналізу стічних вод і атмосфери. Якщо раніше застосовувані аналітичні методи здебільшого приводили до руйнування проби, отже, не несли інформації про справжній вміст біологічно активних речовин, то сьогодні перед аналізом поставлено завдання визначити вміст кож-

ної з них у нативній формі. Так, наприклад, аналіз флавоноїдів або похідних антрахіону, терпеноїдів у рослинній сировині проводили після переведення глікозидів в аглікони з наступним визначенням їх суми у випадку флавоноїдів нагідків у перерахунку на кверцетин, а антрахіонів — на хлорид кобальту, аналіз суми алантолактонів оману — за надлишком лугу, що не вступив у реакцію розщеплення лактонного кільца.

Цієї інформації для проведення фітохімічних і фармакологічних досліджень нині замало. Тому спочатку було зроблено спроби створення методик, основаних на вимірюванні оптичних властивостей окремих біологічних груп під впливом реагентів. Прикладом може бути аналіз кверцетину в гранулах «флакарбін», кумаринів у препараті «пастинацин», окремих груп флаванонів і халконів у препараті «ліквіритон» (3). Але це було лише рішення половини поставленого завдання. Більш повну відповідь одержали при використанні комбінованих методів аналізу — хромато-потенціометрії, хромато-полярографії, хромато-спектрофотометрії, які полягають у попередньому хроматографічному розділенні речовин з наступним визначенням кожного з компонентів електрохімічним або оптичним методом. Ілюстрацією цього напрямку може бути аналіз корглікону, флакарбіну, фламіну, ліквіритону та інших фітохімічних препаратів і рослинної сировини, що йде на їх виготовлення. Велика інформативна здатність цих методів на деякий час відсунула питання про їх точність та експресність. Але, як показала практика, ці методики, маючи великі переваги у вибірковості, чутливості, не змогли задовольнити вимоги технологів до аналізу, тому що на їх проведення вимагалось до 2—5 годин при відносній помилці визначення від 2 до 6% (3, 4).

Вихід з цієї ситуації було знайдено при переході на інструментальне узагальнення комбінованих методів аналізу і створення методів газорідинної (ГРХ) та високо-ефективної рідинної хроматографії (ВРХ). Прикладом, що ілю-

струє високу інформативність, вибірковість, чутливість зазначених методів аналізу, є аналіз суми терпеноїдів оману і фітохімічного препарату «алантон» методом ГРХ (4, 5) і розчину фенобарбіталу для дітей (10), флавоноїдів препарату «фламін» методом ВРХ (12).

Третій напрямок полягає у використанні поєднання комплексу методів для розв'язання поставленого перед аналітиком завдання. На перший погляд може здатися парадоксальним, але саме фармацевтичний аналіз вперше узаконив поєднання кількох методик аналізу, кожна з яких окремо є відносно невибірковою, але в комплексі вони дають особливо цінну інформацію. Це комплекс аналітичних прийомів, що закладаються у фармакопейні статті (ФС) (4, 15). Кожний окремий показник ФС малоінформативний. Вимірювання ж, взяте у сукупності з іншими, дасть повну інформацію. І в цьому випадку лише найбільш правильний вибір методик контролю може дати найбільш об'єктивні дані про якість лікарського препарату. Оптимальні набори методів контролю пропонують і нові видання державних фармакопей США, Великої Британії, Японії, Франції.

У перший випуск Державної фармакопеї СРСР XI видання включено такі нові методи аналізу, як радіоактивність, амперометричне титрування, метод фазової розчинності. Доповнено загальні статті з хроматографії з введенням ГРХ, ВРХ та електрофорезу; визначення, що ґрунтуються на вимірюванні вбирання електромагнітного випромінювання: ЯМР, емісійної і атомно-абсорбційної полум'яної спектрофотометрії, диференціальної спектрофотометрії та фотоспектрометрії.

Для успішного виконання наведених вище трьох напрямків необхідно реалізувати дві тенденції. Перша — все зростаючий ступінь співробітництва між аналітиком і особою, яка заінтересована у застосуванні вимірювання,— технологом та фармакологом. Починаючи з питань стабільності лікарських форм, їх біодоступності і

кінчаючи питаннями строків придатності в різноманітних упаковках, усі технологічні розробки без наявності об'єктивних, високочутливих і достатньо експресивних методик аналізу нині неможливі (15).

Для фармакологічних досліджень необхідне вивчення метаболізму, транспортування і нагромадження біологічно активних речовин в організмі, що може бути вирішеним знов-таки тільки з застосуванням сучасних методів контролю (4, 9, 13, 17).

Зростаюче співробітництво між фарманалітиком, технологом і фармакологом породжує питання про правильний розподіл співвідношення спеціалістів, що працюють у галузі створення лікарських засобів.

Зростаючі вимоги до якості лікарських засобів неможливо задовільнити без обсягу аналітичних досліджень. У цьому зв'язку співвідношення спеціалістів, що працюють у галузі фармацевтичної технології і аналізу, в тому числі і фармакокінетики, слід збільшити з 1:2 до 1:4 і навіть до 1:6, тобто на одного спеціаліста технолога (або синтетика) у комплексній бригаді має бути 4—6 спеціалістів аналітиків, фармакокінетиків і фармакологів.

Необхідна також реалізація другої тенденції, яка полягає в усі зростаючій ролі удосконалення методів одержання та обробки даних (8, 17). Прикладом удосконалення існуючих методів аналізу біологічно активних сполук є використання похідної спектрофотометрії. Роботи в цьому напрямку виконані у П'ятигорському фармацевтичному інституті (1, 2). Перспективним є застосування методу спектральних відношень при контролі якості багатокомпонентних таблетованих лікарських форм (7, 14) та медичних аерозолів (6). При цьому усунуто недоліки, зв'язані з похибкою визначення питомих показників вибрання на різ-

них приладах. Одночасно виключена необхідність вимірювання розчинів кожного із стандартних зразків, бо як стандартний використовується один багатокомпонентний розчин.

Методика аналогічна звичайному однокомпонентному аналізу методом стандарту і полягає в паралельному вимірюванні оптичних щільностей досліджуваного і стандартного розчинів при вибраних довжинах хвиль. Розрахунок проводиться за формулою, де розрахункові коефіцієнти залежать від інформаційних коефіцієнтів і визначаються попередньо один раз при розробці методик. За даними методиками проконтрольовано якість 19 багатокомпонентних лікарських засобів. Методики відрізняються достатньою точністю, дають можливість скоротити час проведення повного аналізу комбінованих препаратів з 20—26 до 1—2 годин. Нині вони впроваджені на Таллінському хіміко-фармацевтичному заводі, Львівському та Ленінградському хіміко-фармацевтичних об'єднаннях і включені в НТД (4, 7, 14).

Для прискорення та оптимізації вимірювань необхідна автоматизація (8, 11, 17). Застосування автоматичних методів контролю, наприклад ГРХ, при аналізі легколетких компонентів ін'єкційних лікарських форм або фітохімічному виробництві дає можливість не тільки скоротити час проведення аналізу, що є важливим фактором у контролі виробництва, а і автоматично включатися в регулювання процесу виробництва таких препаратів, як вітамін А (16), алантон (5).

Зростає значення методів обробки даних, введення їх у банк для одержання інформації щодо розпізнавання новоодержаних сполук.

Отже, без створення нових об'єктивних методик аналізу оптимізація технологічних процесів і підвищення якості готової продукції неможливи.

1. Беликов В. Г., Коковкін-Щербак Н. И. Математические методы планирования эксперимента в фармацевтическом анализе // Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов : Тез. докл.—Львов, 1987.—С. 16—17; 2. Беликов В. Г., Вергейчик Е. Н. Использование ортогональных полиномов при спектрофотометрическом определении лекарственных веществ в смесях // Там же.—С. 55—57; 3. Георгевский В. П., Казаринов Н. А., Кар-

рыев М. О. Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения.—Ашхабад : Ылым, 1976.—236 с.; 4. Георгиевский В. П. Фармацевтический анализ в условиях оптимизации технологических процессов и повышение качества готовых лекарственных средств // Научно-технический процесс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов : Тез. докл.—Львов, 1987.—С. 13—14; 5. Гризодуб А. И., Георгиевский В. П. Определение содержания алантон- и изоалантонолактонов в корнях и препаратах девясила высокого // Прикладная газовая хроматография (медицина, фармация, продукты питания, виноделие, хроматографические материалы).—Тбилиси, 1985.—С. 18—21; 6. Гризодуб А. И., Левин М. Г., Георгиевский В. П. Контроль качества препарата Ингалипт // Хим.-фармац. журн.—1985.—Т. 19, № 2.—С. 242—244; 7. Гризодуб А. И., Левин М. Г. Оценка условий спектрофотометрического анализа многокомпонентных лекарственных средств модифицированным методом Фирордта // Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов : Тез. докл.—Львов, 1987.—С. 76; 8. Дубровкин И. М., Лозовицкий А. С. Обработка результатов спектрофотометрического анализа лекарственных препаратов с помощью микро-ЭВМ «Электроника Д3-28» // Там же.—С. 103; 9. Жиглявская О. А., Новиков Ю. А., Батаев Т. И. Количественная оценка концентрации лекарственных средств в крови на основании их фармакокинетических зависимостей // Там же.—С. 86; 10. Зинченко А. А., Токкова Т. В., Резниченко А. А. Применение комплекса физико-химических методов контроля качества и стабильности 0,2% раствора фено-барбитала для детей // Там же.—С. 74—75; 11. Каленюк Т. К. Оптимизация спектрофотометрического анализа многокомпонентных лекарственных средств с помощью методов планирования эксперимента // Там же.—С. 58—59; 12. Колесник Ю. Л., Руцкін В. Е., Тюкавкина Н. В. Применение метода математической статистики в количественном анализе фламина // Там же.—С. 119; 13. Купраш Л. П., Шарабура Л. Б. Фармакокинетика калия у молодых и старых животных // Там же.—С. 112—113; 14. Левин М. Г., Гризодуб А. И., Георгиевский В. П. Применение метода спектральных отношений при спектрофотометрическом контроле качества таблеток «теодибаверин» // Там же.—С. 54—55; 15. Лепахин В. К., Рябцева И. М., Нечайева Е. Б. Повышение качества лекарственных средств — основная задача фармации в период научно-технического прогресса // Там же.—С. 4—5; 16. Фалалеєва Н. К., Векслер М. А., Янотовский М. У. Оптимизация методик аналитического контроля производственных процессов // Там же.—С. 63—64; 17. Хаджай Я. И., Камышан А. В. Математические методы и автоматизация научных исследований в области экспериментальной фармакологии // Там же.—С. 6.

Надійшла в редакцію 10.09.87.

Рационалізація та винахідництво у фармациї

УДК 608.3.61

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУКІ І ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ ЯК ОБ'ЄКТИ ПРАВОВОГО ЗАХИСТУ

В. Т. КАМЕНЕЦЬКИЙ

Київський НДІ фармакології і токсикології Міністерства охорони здоров'я УРСР

Введена в нашій країні правова охорона нових хімічних сполук значною мірою сприяє розширенню пошуку біологічно активних хімічних речовин і захищає авторське право хіміків та фармакологів. Зростання кількості хімічних сполук з біологічною активністю сприяє збільшенню експериментальних досліджень по синтезу нових ефективних лікарських препаратів. Нині заявліки на нові хімічні сполуки з біологічною активністю оформляються як заявліки на речовини і клінічна апробація їх не вимагається.

В останнє десятиріччя в ряді країн вступили в дію патентні за-

кони про захист хімічних сполук або прийняті до них доповнення. Це значно сприяло розширенню кількості патентноздатних об'єктів і, зокрема, нових хімічних сполук. У 1981 р. у ФРН прийнято закон, який вносить зміни у патентне право країни, зокрема законом введено три критерії патентноздатності: промислова застосуваність, абсолютно світова новизна, винахідницький рівень, а також по-новому визначено види непатентноздатності об'єктів, встановлено особливі правила для визначення новизни хімічних речовин та сумішей. В Японії почав діяти закон, за яким охороні підлягають

нові хімічні речовини, лікарські суміші та фармацевтичні композиції.

До категорії патентноздатних речовин у практиці застосування патентного права США зараховуються будь-які нові хімічні речовини, а також способи їх одержання. Нова хімічна речовина характеризується особливостями хімічної будови, яка розглядається у поєданні з властивостями даної речовини. Для патентування в США може бути запропоновано не тільки певна індивідуальна хімічна речовина, а і цілий клас хімічних речовин, що охоплює безліч сполук.

У соціалістичних країнах за останні роки прийнято нові закони про винаходи, які є дальшим кроком по шляху удосконалення законодавства в галузі винахідництва. Згідно з ними в країнах — членах РЕВ одержані хімічним шляхом речовини визнаються винаходами. Однак у Польській Народній Республіці захисту підлягають тільки способи одержання хімічних, лікувальних, смакових і харчових речовин, а не самі речовини.

При оцінці охороноздатності хімічної сполуки цілком неприйнятними при експертизі є методи порівняльного аналізу, тому що хімічні сполуки характеризуються структурною формулою, яка сама по собі є тільки символом. Це примусило зарубіжні країни піти шляхом пошуку непрямих методів оцінки патентноздатності хімічних сполук. У результаті нині при розгляді заявок на нові хімічні сполуки патентноздатність оцінюється залежно від їх властивостей, які дають можливість використовувати ці сполуки за певним призначенням.

За діючими нормативними актами в СРСР об'єктами винаходу є три основних види: спосіб, пристрій, речовина, включаючи нові біологічно активні хімічні сполуки, а також застосування раніше відомих способів, пристройів і речовин за новим призначенням.

Розглянемо деякі об'єкти винаходів в галузі медицини: а) нові хімічні сполуки з біологічною активністю, б) лікарські препарати і фармацевтичні композиції, в)

способи одержання лікарських препаратів, способи приготування їх лікарської форми та способи їх аналізу.

Процес створення нового лікарського засобу складається з кількох послідовних циклів:

— синтез нової хімічної сполуки новим або відомим способом,

— експериментальне вивчення біологічної активності нової хімічної сполуки і представлення її на підставі одержаних даних у Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я СРСР для одержання дозволу на клінічне вивчення як нового лікарського засобу,

— проведення клінічної апробації, по завершенню якої вирішується питання про медичне застосування препарату,

— розробка нормативно-технічної документації і промисловий випуск лікарського препарату.

Весь процес створення нового лікарського засобу триває звичайно більше п'яти років. У зв'язку з цим збільшення кількості охороно-здатних об'єктів в галузі хімії за діючим нині законодавством є важливим фактором у справі винахідництва. Так, за результатами синтезу хімічних сполук та експериментального дослідження їх біологічної активності може бути оформленна заявка на нові хімічні сполуки з біологічною активністю, а потім по закінченню апробації оформляється заявка на лікарські засоби.

У Вказівках по складанню заявки на винахід (ЕЗ-1-74) чітко регламентовані вимоги до описання нових хімічних речовин (пункти 63, 84, 85, 133). Слід зазначити, що, незважаючи на надто детальне викладення вимог до описання нової хімічної речовини, при оформленні заявки є деякі особливості. Це відноситься, насамперед, до порядку викладення описання нової хімічної речовини та її позитивного ефекту, а також до складання висновку (акту) про підтвердження біологічної активності хімічних речовин, що заявляються.

При описанні винаходу має бути чітко викладено, що дані хімічні сполуки є новими, мають істотні відмінності і біологічно активні.

Заявка на біологічно активні сполуки містить ряд конкретних вимог, зокрема, у назві винаходу має бути наведена чітка назва хімічної сполуки (групи сполук) відповідно до прийнятої в хімії номенклатури, наприклад «N-оксикарбметоксисаліцилати нікотинової та ізонікотинової кислот, що мають протизапальну активність». Якщо одночасно захищається і спосіб одержання конкретної хімічної сполуки, назва винаходу формулюватиметься приблизно так: «N-бензоїл-N, N-ди (етилен) тріамід фосфорної кислоти, що має антибластичну активність, і спосіб його одержання».

Детально має бути описана характеристика аналогів винаходу, що зумовить доказ новизни одержаної сполуки. В опису відомих сполук викладаються їх властивості і спосіб одержання, наводяться відомості про порівняння властивостей відомих хімічних сполук з новими, а також характеристика аналогів. Недостатньо чітка характеристика аналогів (у довідці про патентні дослідження) призводить звичайно до недостовірного вибору прототипу, що може поставити під сумнів новизну винаходу.

У заявці чітко викладається мета винаходу та його суть. В розділі «Суть винаходу» наводиться емпірична і структурна формули нової хімічної сполуки, її властивості, які зумовили охороноздатність, описується спосіб одержання нової хімічної сполуки, а в наступному розділі «Описання винаходу» — приклади конкретного виконання запропонованого рішення, детальна таблиця з назвою нових хімічних сполук, характеристикою їх біологічної активності.

Формула винаходу на нову хімічну сполуку з біологічною активністю здебільшого є багатоланковою, містить принаймні два незалежних пункти, а в разі необхідності підлункти. Вона буває в тому випадку, коли нова хімічна сполука є похідним відомого ряду сполук і одержується вже відомим способом.

Формула винаходу на нову хімічну сполуку відрізняється від прийнятої логічної системи побудови формул тим, що не має роз-

ділення на обмежувальну і відмітну частини. Назва нової хімічної сполуки у формулі винаходу пишеться за однією з прийнятих у хімії номенклатур, структурна формула — з розшифровкою значень усіх радикалів і призначенням хімічної сполуки. Крім того, слід зазначити вид біологічної активності, що виявляється.

До матеріалів заявики на біологічно активну сполуку, крім обов'язкових, слід додати такі документи:

а) висновок організації про біологічну активність нових хімічних сполук,

б) довідку про реєстрацію ново-синтезованої сполуки з встановленою структурою, видану НДІ з біологічних випробувань хімічних сполук (Купавна).

Введення правового захисту біологічно активних сполук сприяє значному зростанню якості відбору ефективних лікарських засобів. За останні роки фармакологи України запропонували ряд нових ефективних лікарських засобів — мефенамінову кислоту, етоній, дийодбензотеф, димексид, піриміданта ін., дозволені Міністерством охорони здоров'я СРСР для медичного застосування і промислового випуску, що знайшли широке застосування у практиці охорони здоров'я.

Після фармакологічного дослідження біологічно активної сполуки і встановлення цілеспрямованої її дії та визначення рекомендацій по застосуванню створено новий лікарський засіб, який підлягає обов'язковій клінічній апробації і, безумовно, оформленню заявики на винахід.

В описані винаходу на новий лікарський засіб поряд з фармакологічними властивостями чітко викладається наявність позитивного ефекту і порівняння з відомими засобами аналогічної дії. У характеристиці зазначається специфічна активність, токсичність та інші показники. Новизна в даному випадку підтверджується новою структурою речовини або новим способом її одержання.

Апробація нових лікарських засобів дозволяється тільки Фармакологічним комітетом Міністер-

ства охорони здоров'я СРСР. По завершенню апробації лікарського засобу (через 1—2 роки) Фармакологічний комітет виносить рішення рекомендувати лікарський засіб до медичного застосування і промислового випуску, на підставі якого Державна науково-технічна експертиза приймає рішення про видачу авторського свідоцтва на новий лікарський засіб.

Після рішення Фармакологічного комітету про рекомендацію лікарського препарату до випуску його автори мають провести певну роботу по впровадженню винаходу. Сюди входить:

1. Розробка нормативно-технічної документації (лабораторний регламент, тимчасові фармакопейні статті),
2. Погодження НТД з заводом-виготовлювачем,
3. Розробка рекламних матеріалів, видання наукових статей про новий лікарський препарат,
4. Освоєння випуску препарату на заводі.

Цей етап дуже трудомісткий і займає звичайно не менше двох років.

До цього часу одним з суперечних лишається правовий захист суміші лікарських препаратів. Питання про клінічне вивчення лікарських сумішей на підставі поданих матеріалів по фармакологічному вивченню вирішує Фармакологічний комітет. Однак правовий захист лікарських сумішей не має чітких критеріїв охороноздатності, що значною мірою утруднює експертизу пропозицій по лікарських сумішах.

Слід звернути увагу фармакологів та фармацевтів на можливість правового захисту лікарської форми. При цьому треба пам'ятати, що сама лікарська форма в абсолютній більшості випадків не є винахodom. Однак якщо нова лікарська форма дає новий лікувальний або технічний ефект,

вона може являти собою предмет винаходу. При цьому слід зазначити, що новий лікувальний ефект — це одержання більшої ефективності препарату, здатність його долати природні бар'єри в живому організмі, зменшення токсичності тощо.

До поняття «новий технічний ефект» можна віднести стійкість препарату до зовнішніх факторів діяння, які сприяють руйнуванню або зміні лікарського препарату при зберіганні та ін.

Ще одним розділом правового захисту лікарських засобів, в основному фармацевтичним, є способи їх аналізу.

В контрольно-аналітичних лабораторіях аптекоуправлінь і на фармацевтичних фабриках фармацевтам у повсякденній роботі доводиться провадити кількісне і якісне визначення ліків у препаратах та лікарських сумішах. При цьому застосовуються стандартні методики, в які допитливі новатори вносять зміни або пропонують нові способи.

Прикладом можуть бути такі авторські свідоцтва:

1. Способ кількісного визначення фурациліну (а. с. № 1109609),
2. Способ визначення лікарських препаратів на основі похідних 5-нітрофурану (а. с. № 1154595),
3. Способ визначення етакридину лактату (а. с. № 1168850).

Наведені приклади вказують на можливість фармацевтів та фармакологів розширити свої дослідження при аналізі лікарських препаратів та їх сумішей, що сприятиме правовій охороні новопропонованих способів аналізу у фармацевтичній практиці.

Отже, хіміки, фармакологи та фармацевти нашої республіки мають широку перспективу щодо розширення комплексних досліджень і правового захисту результатів проведених науково-дослідних робіт.

Надійшла в редакцію 23.12.86.

УДК 614.27

**РЕЗЕРВИ ПІДВИЩЕННЯ ПРОДУКТИВНОСТІ ПРАЦІ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАБРИКАХ СИСТЕМИ ГАПУ МОЗ УРСР**

О. В. ВИШНЕВСЬКИЙ, О. Г. ВАСИЛЬЧЕНКО, К. М. МЕЖЕБОВСЬКА

Київський НДІ фармакології і токсикології Міністерства охорони здоров'я УРСР

Організація оптово-виробничих об'єднань обласних аптечних управлінь України є важливим етапом у дальшому поліпшенні роботи фармацевтичних фабрик. В умовах розвитку стандартизації, підвищення вимог до якості та кількості випуску готових лікарських засобів фармацевтичні фабрики стали важливим організаційним підрозділом у виконанні завдань по раціональному і повному забезпеченням лікарською допомогою населення та лікувальних закладів. За нашими підрахунками, кількість фасованих лікарських форм, виготовлених фармацевтичними фабриками Міністерства охорони здоров'я УРСР у 1985 році, становила близько 24% від кількості всіх готових лікарських форм (в умовних одиницях), відпущені аптечною мережею республіки за цей час.

Методикою вивчення економічної ефективності виробництва ліків аптечного виготовлення на фармацевтичних фабриках та підприємствах доведено (2), що виробництво кожних 10 млн. одиниць таких ліків (умовний показник) в умовах фармацевтичної фабрики забезпечує економію аптечній системі в середньому 1,4 млн. карбованців. З цих даних можна зробити висновок, що виробництво фасованих ліків на фармацевтичних фабриках Міністерства охорони

здоров'я УРСР за 1985 рік дало економію по аптечній системі республіки більш як 31 млн. карбованців.

За останні п'ять років проведено комплекс заходів, спрямованих на удосконалення організації праці на фармацевтичних фабриках. Широко застосувалась комплексна система управління якістю продукції. Велику користь принесло поширення досвіду Тернопільської та Артемівської фармацевтичних фабрик з організації комплексних бригад з оплатою праці по кінцевих результатах роботи (1).

Для дальнього підвищення ефективності виробництва і продуктивності праці велике значення має організація нормування праці на фармацевтичних фабриках. З метою пошуку резервів поліпшення організації виробничого процесу нами проведено аналіз нормування праці на фармацевтичних фабриках республіки за 1985 рік, розподілених відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР № 1079 від 13 лютого 1983 року по трьох групах. Дані про фармацевтичні фабрики та відповідні розрахункові коефіцієнти охоплення нормованою працею робітників, а також внесок кожної з професійних груп відрядників у виконання загального трудового процесу наведені в таблиці.

Вихідні дані і коефіцієнти охоплення робітників нормованою працею, а також їх розподіл по професійних групах в залежності від групи фабрик

Групи фармацевтичних фабрик	Загальна кількість робітників	Кількість відрядників	Коефіцієнт охоплення роботників нормованою працею	Кількість відрядників по професійних групах													
				фасувальні		мийники посуду		різальні лікарської рослинної сировини		штампувальні		вантажники		складальники коробок		працівники, зайняті на інших видах робіт	
				Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%		
I	486	282	0,580	220	78,0	44	15,6	5	1,78	5	1,78	6	2,12	1	0,36	1	0,35
II	177	99	0,560	83	83,8	10	10,2	3	3,04	3	3,04	—	—	—	—	—	—
III	688	389	0,565	224	57,6	56	14,4	1	0,25	9	2,30	45	11,56	15	3,86	39	10,03

З даних, наведених в таблиці, видно, що середні коефіцієнти охоплення робітників нормованою працею на фармацевтичних фабриках в залежності від групи відрізняються між собою незначно і становлять відповідно для першої групи 58, для другої — 56, для третьої — 56,5 %. Але треба зазначити, що досвід роботи фармацевтичних фабрик по першій групі (Запорізької, Житомирської), на яких коефіцієнти рівня нормованої праці досягають відповідно 0,73 та 0,71, по другій (Харківської), де коефіцієнт рівня нормованої праці досягає 0,61, і по третій групі (Артемівської) (коефіцієнт 0,60) дає підставу вважати можливим підвищення продуктивності праці за рахунок розширення охоплення робітників нормованою працею на всіх фармацевтичних фабриках в залежності від їх групи до 60—70 %.

Аналіз кількості робітників-відрядників та їх процентного складу по професіях в кожній групі фармацевтичних фабрик показав, що у фасуванні беруть участь 78% відрядників на фармацевтичних фабриках першої групи, 83,3% — у другій групі і 57,6% — у третьій, або у співвідношенні 1,35 : 1,45 : 1,0.

Відрядники, що працюють на дільниці миття посуду, становлять відповідно: по першій групі підприємств — 15,6, по другій — 10,1 і по третій — 14,4 % (1,54 : 1,0 : 1,42).

1. Волох Д. С. Про підсумки діяльності аптечних управлінь в одинадцятій п'ятирічці і завдання по удосконаленню лікарської допомоги населенню республіки у світлі рішень ХХVII з'їзду КПРС і ХХVII з'їзду Компартії України // Фармац. журн.— 1986.— № 4.— С. 3—11; 2. Переверзев В. Г., Сбоева С. Г., Тольцман Т. И. Вопросы экономической эффективности промышленного производства приготовляемых в аптеках лекарств // Фармация.— 1982.— № 1.— С. 38—42.

Наведені розрахунки показують, що основна частина робітників-відрядників зосереджена на двох видах робіт — фасовці та митті посуду (93,6% — по першій групі, 93,9 — по другій та 72% — по третьій), де ручна праця використовується у значній мірі. Це найбільш вузькі місця роботи фармацевтичних фабрик, де продуктивність праці зазнає великого коливання в залежності від її організації на окремих виробничих процесах.

Показовим є співвідношення відрядників на фасовці та митті посуду в залежності від групи фармацевтичних фабрик. Показник наведеного співвідношення для фасувальних робіт на фармацевтичних фабриках третьої групи свідчить про більш високу організацію праці, а також відповідне зменшення застосування ручної праці на цих роботах даної категорії підприємств. На дільниці миття посуду більш висока організація праці відмічається на фармацевтичних фабриках другої групи.

Таким чином, дослідження в межах проведеного аналізу показали, що підвищення продуктивності праці та ефективності роботи фармацевтичних фабрик значною мірою може бути забезпечено за рахунок збільшення рівня охоплення робітників нормованою працею на всіх фармацевтичних фабриках Міністерства охорони здоров'я УРСР і оптимальної організації робочих місць та механізації на дільницях фасовки, миття посуду..

Надійшла в редакцію 25.12.86.

УДК 616-08-06:615.26.2.1

УСКЛАДНЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕСТЕРОІДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

С. М. ДРОГОВОЗ, О. Е. БОГУЦЬКА, Л. В. ЯКОВЛЕВА, І. А. ЗУПАНЕЦЬ,
Л. А. ПОРОХНЯК, В. І. КАБАЧНИЙ

Харківський державний фармацевтичний інститут

Нестероїдні протизапальні препарати є основною групою засобів для лікування гострого ревматизму, ревмакардиту, ревматоїдного поліартриту, інфекційного неспецифічного поліартриту, хвороби Бехтерєва, подагри, вузлової еритеми, артрозів, спондилоартрозів, остеоартриту, бурситу та інших захворювань (10). Крім того, вони широко застосовуються як жарознижуючі та обезболюючі засоби. Разом з тим, за кількістю побічних небажаних ефектів ці препарати займають друге місце після хіміотерапевтичних (29).

Найбільш широко в медичній практиці використовуються нестероїдні протизапальні ліки похідні саліцилової кислоти, піразолону, індолу, а також похідні антранілової та арилалканових кислот.

Ускладнення, викликані похідними саліцилової кислоти, за В. Іонаш поділяються на три групи. До першої групи входять диспесичні зміни шлунково-кишкового тракту та деякі алергічні реакції, які виникають досить часто у відповідь на введення звичайних або малих доз саліцилатів. Це насамперед вазомоторний інжит та різноманітного характеру хворобливі вияви на шкірі: останні еритематозні, папулюзні висипання, ексудативна еритема, крапив'янка, алергічні пурпuri. Інколи при вживанні препаратів цієї групи зустрічаються ангіоневротичні набряки, бронхіальна астма, синдром Стівенса — Джонсона, синдром Лайела (4, 15).

Серед більш серйозних ускладнень, викликаних порушенням функції шлунково-кишкового тракту, зустрічаються геморагічні гастрити, ерозії, виразки, що супроводжуються кровотечами (3, 20, 33). Ультерогенна дія цієї групи пов'язана з її властивістю зменшувати синтез простагландинів, які регулюють мікроциркуляцію у слизовій оболонці шлунка, а також виявляють антисерокреторну дію (17). Крім того, саліцилати, нагромаджуючись у слизовій оболонці шлунка, викликають її пошкодження, збільшують кількість шлункового соку та вільної і зв'язаної соляної кислоти в ньому (20).

Друга група ускладнень включає різні проявлення геморагічного діатезу (кровоточивість ясен і носова кровотеча), причиною яких є вплив саліцилатів на зсідальну систему крові. Вони затримують зсідання крові, знижують кількість тромбоцитів, продовжують час реакції кров'яного згустка, порушують утилізацію вітаміну К в печінці (3, 14).

До третьої групи ускладнень, що виникають при прийманні великих доз саліцилатів, відноситься токсична дія препаратів на центральну нервову систему аж до розвитку «саліцилової сп'яніння» або «салі-

циловоого божевілля». Воно виявляється загальним збудженням, частим диханням, незв'язаною мовою та логореєю, почуттям страху, трепором, маніакальним синдромом, галюцинаціями, конвульсіями, ступором, комою (5). Ці побічні ефекти найбільш небезпечні тому, що часто супроводжуються ацидозом, гіпокаліємією і можуть привести до смерті.

Вживання великих доз препаратів саліцилової кислоти спричиняє порушення обміну речовин: саліцилати посилюють звільнення адреналіну, зменшують запас глікогену у печінці і підвищують рівень цукру у крові. Триває вживання препаратів цієї групи зменшує кількість йоду в організмі, що призводить до гіпофункції щитовидної залози, знижує рівень сироваткового заліза у крові, що може викликати утворення гіпохромних анемій (20). Токсичні дози похідних саліцилової кислоти порушують азотистий обмін і синтез білків, гальмують виникнення АТФ та ліпогенез (5).

В літературі (30) описано негативний вплив саліцилатів на печінку та нирки, який призводить до гепатитів, хронічної нефропатії, ниркових колік. У пізніх стадіях інтоксикації може розвинутися гостра ниркова недостатність, жирова інфільтрація печінки та нирок, капілярний некроз нирок.

Похідні саліцилової кислоти викликають зниження діурезу, зменшення екскреції з сечою натрію, калію, кальцію та хлору, порушують концентраційну здатність нирок (6). Уже в терапевтичних дозах саліцилати збільшують виведення з організму сечової кислоти, що може викликати утворення конкрементів та розвиток ниркової коліки (23).

Для препаратів цієї групи також характерна ембріотоксична і тератогенна дія. Саліцилатерапія призводить до переношування вагітності, маточних кровотеч, підвищення частоти випадків внутрішньочревної смерті плоду, а також аномалій розвитку у плоду центральної нервової системи, черевної стінки тазового відділу та очей. Вони спричиняють розвиток у новонароджених гемофілії, тромбоцитопенії, захворювання Віллебранда (5, 21).

Отже, найчастіше при фармакотерапії саліцилатами виникають ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи та алергічні реакції. Такі ускладнення утруднюють широке використання препаратів даної групи в медичній практиці. Для зменшення випадків їх прояву необхідно додержуватись умов раціонального приймання цих препаратів. Їх рекомендується вживати в подрібненому стані після їжі, запиваючи великою кількістю рідини (10). При тривалому вживан-

ні необхідно контролювати стан органів-мішень.

Токсичні ефекти, викликані похідними піразолону, зустрічаються у 25—50% випадків (23). Препарати піразолонового ряду найчастіше викликають небажані гематологічні реакції, лейкопенію, тромбоцитопенію, агранулоцитоз (9, 10, 19, 32). Крім гематологічних ускладнень, вживання піразолонових препаратів призводить до появи алергічних реакцій (4).

З боку шлунково-кишкового тракту похідні піразолону викликають ті ж небажані ефекти, що і саліцилати — нудоту, блівоту, біль в епігастральній ділянці, збільшення температури, геморагічні гастроити, кровотечі та виразки (1). Ці ускладнення зумовлені підвищеним кислотності шлункового соку, зниженням секреції слизу та вмісту в ньому полісахаридів, порушенням синтезу білка та простагландинів.

В літературі описані випадки розвитку токсичного гепатиту і зобу під впливом похідних піразолону, в тому числі бутадіону (16, 21).

Тривале вживання бутадіону й амідоліну призводить до затримання в організмі натрію, калію і води, що зумовлює розвиток набряків та серцеву декомпенсацію. Бутадіон посилено виводить сечову кислоту, яка може кристалізуватися в ниркових мисках та сечоводах (нефролітаз) (2, 19).

Похідні піразолону викликають також зміни з боку центральної нервоїв системи. У хворих спостерігається дратливість, безсоння, психомоторне збудження, головний біль (16). Препарати піразолонового ряду повільно виводяться з організму, тому ускладнення можуть виникати через кілька днів після закінчення лікування (1).

Аналіз даних літератури показав, що похідні піразолону можуть викликати небажані гематологічні та алергічні реакції, а також порушення функції травлення, нервоїв та екскреторної систем. Через виявлення великої кількості побічних ефектів з їх допомогою, як і з допомогою саліцилатів, не можна вирішити проблеми безпечного лікування запальних захворювань.

У клінічній практиці поряд з «класичними» широко використовуються похідні індолу та карбонових кислот. З похідних індолу як антифлогістик особливий інтерес викликає індометацин. Однак, незважаючи на високу протизапальну активність, препарат викликає багато ускладнень. Вони виникають у 20—30% хворих, які приймають індометацин в дозах, вищих за 100 мг на день.

Найчастіше при лікуванні індометацином зустрічаються побічні ефекти з боку центральної нервоїв системи, шлунково-кишкового тракту та алергічні реакції. Порушення з боку нервоїв системи мають різноманітний характер: від головного болю до психозу. Крім того, індометацин зумовлює зменшення мозкового кровообігу (11).

Вживання препарату негативно відбувається на функції органу зору: зниження гостроти і поля зору, боязнь світла,

дипlopія, порушення пігментного епітелію радужки (25).

За даними літератури шлунково-кишкові порушення (нудота, блівота, біль в епігастральній ділянці, ерозії, виразки), викликані індометацином, зустрічаються досить часто. Для індометацину характерна різна локалізація виразок: слизова оболонка роту, стравоходу, шлунка, кишечника (7, 26).

Підвищення чутливості до індометацину проявляється у вигляді алергічних реакцій: крапив'янки, бронхіальної астми, набряку Квінке (7, 18, 21). У крові препарат викликає лейкопенію, тромбоцитоз, агранулоцитоз, значне підвищення числа моноцитів (13, 21, 27).

Отже, індометацин призводить до серйозних ускладнень з боку різних органів і систем: порушення функції нервоїв системи, зору, шлунково-кишкових змін, алергічних реакцій, що зумовлює зменшення можливостей його використання в медицині.

Похідні антранілової кислоти, а саме мефенамова кислота, відносно добре переноситься хворими. У більших дозах цей препарат може викликати диспепсичні порушення, шкірні висипання, альбумінурію та гематурию (12). В порівнянні з індометацином дана кислота менш токсична, але за протизапальнюю активністю значно поступається перед ним.

Похідні арилалканових кислот є новими нестероїдними протизапальними засобами, антифлогістиками третього покоління. Ускладнення при їх використанні в основному проявляються в порушенні шлунково-кишкового тракту: печі, блівоті, анерексії, болів у животі, діареї (8, 22).

Ібупрофен є похідним пропіонової кислоти. При його використанні також проявляються негативні впливи, а саме — на печінку, підвищується активність трансаміназ, дегідрогенази молочкої кислоти, лужної фосфатази, збільшується кількість білірубіну. Інколи у хворих при вживанні ібупрофену розвивається жовтяниця (23, 24).

Таким чином, аналіз побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів показав, що диклофенак-натрій є найменш токсичним засобом для лікування колагенових захворювань і відносно добре переноситься хворими. Поряд з цим диклофенак-натрій, як і індометацин, входить до списку найактивніших протизапальних препаратів.

Нагромаджений в нашій країні та за кордоном досвід використання нестероїдних протизапальних препаратів свідчить про те, що, незважаючи на широкий їх асортимент, проблема лікування запалення не вирішена. Деякі з існуючих препаратів (амідолін, бутадіон та ін.) недостатньо ефективні і виявляють небажану побічну дію. Найефективніші засоби диклофенак-натрій та індометацин також мають недоліки. Тому пошук нових, менш токсичних і більш ефективних нестероїдних протизапальних препаратів цілком обґрунтовані і лишається актуальним завданням дослідників.

1. Ангелов А. Г., Захаріев З. Гастроуденальнные осложнения в результате применения кортикостероидных и пиранолидиновых препаратов // Вестн. хирургии. — 1971.— Т. 6, № 1.— С. 116—119; 2. Ануфриев Н. Ф. Влияние некоторых С₄-замещенных бутадиона на водный дипурез у крыс // Тр. Перм. мед. ин-та.— 1972.— Т. 100.—

С. 38—39; 3. *Баркаган З. С.* Анализ некоторых сторон терапевтического и побочного действия салицилатов // Неотложные состояния в клинике внутренних болезней : Лекарств. терапия и ее побоч. эффекты.— Барнаул, 1972.— С. 87—94; 4. *Белкин Б. Г., Халлыева Ф. П.* Синдром Стивенса — Джонсона после лечения производными салициловой кислоты и пиразолоном // Здравоохранение Туркменистана.— 1973.— № 3.— С. 25—27; 5. *Василенко В. Х., Цодиков Г. В.* О полнотености действия салицилатов // Клин. медицина.— 1979.— Т. 57, № 4.— С. 14—23; 6. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов индометацина и бруфена на водно-солевой обмен / *И. М. Кутырина, С. О. Андрюсова, Т. А. Никитова и др.* // Терапевт. арх.— 1981.— Т. 53, № 6.— С. 40—45; 7. *Денисов Л. Н., Цодиков Г. В.* Побочное действие индометацина // Сов. медицина.— 1974.— № 12.— С. 70—73; 8. *Денисов Л. Н.* Применение бруфена в ревматологической практике // Терапевт. арх.— 1976.— Т. 48.— Вып. 50.— С. 82—87; 9. Материалы к токсикологии нестероидных противовоспалительных средств / *А. М. Гнездилова, С. З. Просол, В. М. Герман и др.* // III съезд фармакологов УССР : Тез. докл.— Винница, 1977.— С. 41—42; 10. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства : В 2-х ч.— 10-е изд.— М. : Медицина, 1985.— Ч. 1.— 624 с.; 11. Методические рекомендации по расширению показаний и противопоказаний к клиническому применению индометацина / М-во здравоохранения АрмССР. Упр. леч.-профилакт. помощи; Разраб. Э. М. Амоян.— Ереван, 1981.— С. 9—12; 12. Мефенамовая кислота — нестероидное противовоспалительное средство / *Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Л. М. Ягупольский и др.* // Хим.-фармац. журн.— 1977.— № 12.— С. 123—128; 13. *Милюсская Ю. Л.* Применение индометацина во внутренней и гематологической клинике // Терапевт. арх.— 1970.— Т. 42, № 1.— С. 80—83; 14. *Орловская Л. В.* Влияние грязелечения, противовоспалительных препаратов и их сочетания на показатели свертывающей системы крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом // Ревматизм.— 1973.— Вып. 6.— С. 99—103; 15. *Остапчук Н. А.* Аллергия к салицилатам // Салицилаты : Соврем. представления о фармакодинамике и клин. применение.— М., 1975.— С. 181—187; 16. *Павелка К., Войтишек О., Конькова Д.* Нежелательные побочные действия, встречающиеся при клинических испытаниях новых нестероидных противоревматических препаратов // Вопр. ревматизма.— 1978.— Т. 18, № 2.— С. 37—42; 17. Простагландины / Под ред. проф. И. С. Ажихина.— М. : Медицина, 1978.— 406 с.; 18. *Ретермих Н. О.* Наш многолетний опыт лечения индометацином // Вопр. ревматизма.— 1970.— № 1.— С. 42—45; 19. *Руденко В. Г.* Клиническая характеристика противоревматического действия некоторых пиразолоновых производных // Ревматизм.— К., 1970.— Вып. 3.— С. 78—80; 20. *Самаринова В. В., Кашицкий Э. С.* О побочном действии салицилатов // Актуал. пробл. теорет. и клин. медицины.— Минск, 1975.— С. 273—274; 21. *Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М.* Нестероидные противовоспалительные средства.— К.: Здоров'я, 1975.— 239 с.; 22. *Фомина А. А.* О применении вольтарена в ревматологической практике // Врачеб. дело.— 1978.— № 7.— С. 19—23; 23. *Чекман И. С.* Осложнения фармакотерапии.— К.: Здоров'я, 1980.— С. 235; 24. *Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д.* Экспериментальное и клиническое изучение ибупрофена // Хим.-фармац. журн.— 1984.— № 2.— С. 244—248; 25. *Янбаева Х. И., Кушнер Л. Ф., Фридман В. А.* Состояние глазного дна у больных при продолжительном лечении производными индола // Материалы 2 науч.-практ. конф. врачей клин. больницы М-ва здравоохранения УзССР.— Ташкент, 1980.— С. 69; 26. *Ясиновский М. А., Лещинский А. Ф.* Вопросы клинической и экспериментальной фармакологии индометацина // Ревматизм и пороки сердца.— К., 1970.— С. 398—405;

27. *Dahgren K., Nilsson B., Sjesjo B. K.* The effect of indomethacin on cerebral blood flow and oxygen consumption in the rat at normal and increased carbon dioxide tensions // Acta physiol. Scand.— 1981.— Vol. 3, N 4.— P. 475—485; 28. *Halpern G. M.* A propos, du dossier "l'aspirine" // Cah. med.— 1975.— Vol. 1, à 6.— P. 393; 29. *Karsel K.* Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drug // Int. S. Tissue Reach.— 1979.— Vol. 1, N 1—2.— P. 185—197; 30. *Kramer P.* Analgetikanephropathie // Med. Klin.— 1975.— Vol. 70, N 20.— P. 889—895; 31. *Price V. F., Jollow D. J.* Increased resistance of diabetic rats to acetaminophen-induced hepatotoxicity // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1982.— Vol. 220B, N 3.— P. 504—513; 32. Quantitative Untersuchungen zur Hemmung von Granulozyten und Makrophagenfunktionen durch steroidale und nicht steroidale Antirheumatika in vitro / *Matter J., Herzer P., Müller J. u. a.* // Fortschr. Rheumatol. Kongressbd.— 19 Tag. Dtsch. Ges. Rheumatol., Konstanz, 30 Sept.— 4 Okt., 1980.— Darmstadt, 1980.— S. 351—353; 33. *Weber E.* Die Acetulcalicylsäure in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen: Theoretische Erkenntnisse und Perspektiven // Med. Welt.— 1975.— Bd. 26, N 35.— S. 1493—1498.

Надійшла в редакцію 15.06.87.

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ РОСЛИН РОДУ КВАСОЛЯ

В. І. ДІХТЯРЬОВ, А. Б. СЄДОВА, В. Н. КОВАЛЬОВ, Л. М. МАЛОШТАН,
М. Ф. КОМІССАРЕНКО, Л. І. ПОЛЯНСЬКА

Харківський державний фармацевтичний інститут, Всесоюзний НДІ хімії і технології
лікарських засобів, м. Харків, Харківський інститут механізації і електрифікації
рільського господарства

Рід Квасоля (*Phaseolus L.*) родини бобових (*Fabaceae*) об'єднує у світовій флорі від 150 до 240 видів, з яких 20 культивується, а решта — дикорослі, поширені переважно в тропічних країнах (5, 8, 11, 38). На території Радянського Союзу культивується п'ять видів квасолі. Основними районами вирощування її в нашій країні є Україна, Північний Кавказ, Грузія, Вірменія, республіки Середньої Азії, Центральне Чорнозем'я (5, 8).

Основне призначення рослин роду Квасоля — продовольче. Насіння і зелені боби використовуються в їжі у свіжому та консервованому виді і є джерелом необхідних людині амінокислот (23, 38). Представники цього роду запропоновані для використання як зелене добриво, корм для сільськогосподарських тварин, сировина для одержання лимонної кислоти (11). Тому фізіологами та біохіміками вивчаються білковий і амінокислотний склад рослин, активність ферментів та їх інгібіторів, зміна складу і харчових властивостей при консервуванні та зберіганні продуктів з квасолі.

Рослини цього роду вживаються як у народній, так і в науковій медицині. В країнах Азії застосовується кв. золотиста (*Ph. aureus* (Roxb.) *Piper*) і кв. вугласта (*Ph. angullaris* Willd) для поліпшення дихання і травлення, підвищення апетиту. При отруєннях алкоголем використовується суп і сусpenзія з насіння. В Індії та Китаї широко застосовується кв. золотиста як засіб, що заспокоює нервову систему, зменшує спрагу в період спеки, для лікування диспесичних явищ (11). З інших видів використовується кв. звичайна (*Ph. vulgaris* L.) при лікуванні цукрового діабету (7, 23, 31), ревматизму (13, 21), набряків, хвороби нирок (22, 38), у суміші з листом чорниці при панкреатиті та гіпертонічній хворобі (21). Є відомості, що мука зрілого насіння застосовується як присипка для лікування свіжих ран і опіків (16). Оплоднені кв. звичайної входять до складу проптидіабетичного збору «Арфазетин» (6).

Ізофлавоноїдні аглікони рослин роду Квасоля

Назва	Хімічна будова	Емпірична формула	Джерело виділення		Література	
			Молекулярна маса	вид		
Даїдзеїн	7,4'-діоксізофлавон	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	254	золотиста	культура тканини	32
					просорсле	52
					насіння	
2'-Гідроксидаїдзеїн	7,2',4'-триоксізофлавон	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270	»	»	60
Геністейн	5,7,4'-триоксізофлавон	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270	Те ж	Те ж	60
2'-Гідроксигеністейн	5,7,2',4'-тетраоксізофлавон	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286	»	»	34, 61
						34, 61

Назва	Хімічна будова	Емпірична формула	Молекулярна маса	Джерело виділення		Література
				вид	орган	
Фазеолютеон	5,7,2',4'-тетраокси-3-ізопентеніл-ізофлавон	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	354	»	»	34, 61
2,3-Дегідроківітон	5,7,2',4'-тетраокси-8-ізопентеніл-ізофлавон	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	354	»	»	59
2-Гідроксидегідродайдзейн	7,2',4'-тріоксізофлаванон	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	272	»	»	60
5-Дезоксиківітон	7,2',4'-тріокси-8-ізопентеніл-ізофлаванон	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	340	»	»	59
Дальбергіоїдин	5,7,2',4'-тетраоксізофлаванон	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	288	»	»	61
1,2-Дегідроциклоківітон	5,2',4'-тріокси-2,2-диметил-(7,8;5',6')-піраноізофлаванон	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	354	золотиста	проросле насіння	59 44
Ківітон	5,7,2',4'-тетраокси-8-ізопентеніл-ізофлавон	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	356	рисова	проросле насіння	44
				лімська	листя, корені	44
				звичайна	насіння	44
				етильований	зародок	35
					проросле насіння	42
					листя	44
					оплодень	61
					корені	61
					оплодень	60
Дезметилмедикарпін	3,9-діоксиптерокарпан	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	256	звичайна	культура	14, 51
Фазеолін	3-окси-9:10-диметилпіраноптерокарпан	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322	Те ж	тканини	37
					етильований	54
					зародок	42
					проросле насіння	42
					листя	47
					корені	44
					стебло	44
Фазеолідин	3,9-діокси-10-ізопентенилптерокарпан	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324	золотиста	етильований	44
				рисова	зародок	44
					проросле насіння	44
				звичайна	листя, корені	44
					етильований	35
					зародок	42
					проросле насіння	42
					листя	44
					оплодень	52, 53
					корені	44
6- α -Гідроксифазеолін	3,6 α -діокси-9:10-диметилпіраноптерокарпан	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	538	звичайна	оплодень	60
Дезметилвеститол	7,2',4'-тріоксізофлаван	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	258	Те ж	»	44
Фазеолінізофлаван	7,2'-діокси-3':4'-диметилпіраноізофлаван	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	329	»	культура	44
					тканини	35
					пророслий	35
					зародок	42
					проросле насіння	42
					листя	44
					корені	35
2-Метоксифазеолін-ізофлаван	7,2'-діокси-2-метокси-3':4'-диметилпіраноізофлаван	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	338	»	зародок	42
Куместрол	7,12-діоксикуместан	C ₁₅ H ₈ O ₅	268	золотиста	корені	42
				рисова	культура	32, 33
					тканини	42
					насіння	42
					корені	42

Назва	Хімічна будова	Емпірична формула	Джерело виділення		Література	
			Молекулярна маса	вид		
Соягол	7-окси-6',6'-диметил-(12,13:2',3'-хромано)-куместан	$C_{20}H_{16}O_5$	336	»	42 47 60 14	
Псоралідин	6-ізопентеніл-7,12-діоксикуместан	$C_{20}H_{16}O_5$	336	лімська	корені	42

З інших фенольних сполук в листях кв. звичайної ідентифіковані хінна, шкімова, корична і пара-кумарова кислоти (50). Виділені кофеїна, ферулова, хлорогенова і неохлорогенова кислоти (9), а також спирт інозит (55). Кумарин кв. звичайної виявлені як скополетин, ізоскополетин, ескулетин, ескулін, умбеліферон (9, 10). В насінні у значних кількостях є фосфоліпіди і фітил (1, 19). Виявлено і виділено три-терпенові і стероїдні гліказиди (27—30).

Таким чином, в рослинах роду Квасоля є різноманітні групи біологічно активних сполук. Досить великий вміст білків, амінокислот, вітамінів зумовлює харчову і коркову стійкість рослин, а наявність інших груп сполук пояснює їх біологічну дію. Тому наступне хімічне та фармакологічне вивчення представників роду Квасоля є актуальним і дає можливість розширити базу сировини для одержання нових рослинних лікарських препаратів.

- Акбаров Р. Р., Мухамедова Х. С., Акрамов С. П. Фосфоліпіди *Phaseolus aureus* // Хімія природ. соєднинений.—1979.—№ 2.—С. 145; 2. Аллантоїн из травы некоторых видов *Phaseolus* / Дихтарев В. И., Ковалев В. Н., Комисаренко Н. Ф. и др. // Там же.—1983.—№ 5.—С. 655—656; 3. Альтшулер М. А., Алания М. Д. β-систостерин и флавоноїди из стручков *Phaseolus vulgaris* // Там же.—1983.—№ 2.—С. 236; 4. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений.—К. : Наук. думка, 1976.—260 с.; 5. Бобров Е. Г. Род Фасоль — *Phaseolus* // Флора ССР : В 30-ти т.—М. : Л., 1934—1964.—Т. 13.—С. 534—538; 6. ВФС 42-1611-86. Сбор «Арфазетин».—М. : МЗ ССР, 1986.—8 с.; 7. Гарбарець М. О., Задайдюк В. Г. Довідник з фітотерапії.—К. : Вищ. шк., 1981.—200 с.; 8. Декапрелевич Л. Л. Фасоль.—М. : Колос, 1965.—96 с.; 9. Дихтарев В. И., Ковалев В. Н., Комисаренко Н. Ф. Фенольные соединения *Phaseolus vulgaris* // Хімія природ. соєднинений.—1982.—№ 2.—С. 258—259; 10. Дихтарев В. И., Ковалев В. Н., Комисаренко Н. Ф. Оксикумарины *Phaseolus vulgaris* // Там же.—1983.—№ 3.—С. 334; 11. Иванов Н. Р. Фасоль.—М. : Сельхозгиз, 1961.—280 с.; 12. Ингибиторы протеиназ семян некоторых растений, их свойства и влияние на усвоение белков / Черников М. П., Абрамова Е. П., Ляйман М. Э. и др. // Вестн. АМН ССР.—1966.—№ 10.—С. 57—63; 13. Иорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Фитотерапия.—София : Медицина и физкультура, 1969.—318 с.; 14. Клышев Л. К., Бандюкова В. А., Алюкина А. С. Флавоноїди растений.—Алма-Ата : Наука, 1978.—220 с.; 15. Луцник М. Д., Панасюк Е. Н., Луцник А. Д. Лектины.—Львов : Вищ. шк., 1981.—156 с.; 16. Мацку А., Крейча И. Атлас лекарственных растений.—Братислава : Веда, 1981.—464 с.; 17. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2-х ч.—10-е изд.—М. : Медицина, 1985.—Ч. 2.—С. 68—71; 18. Метлицкий Л. В., Озерецковская О. Л. Фитоалексины.—М. : Наука, 1973.—77 с.; 19. Мухамедова Х. С., Акбаров Р. Р., Акрамов С. Т. Содержание фосфолипидов и фитина в семенах различных растений // Хімія природ. соєднинений.—1978.—№ 3.—С. 395—396; 20. Природные и модифицированные изофлавоноиды / Казаков А. П., Хияя В. П., Межерицкий В. В. и др. // Ростов-на-Дону : Изд-во Ростов. ун-та, 1985.—184 с.; 21. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям (фітотерапія).—М. : Медицина, 1984.—464 с.; 22. Скляревский Л. Я. Целебные свойства пищевых растений.—М. : Россельхозиздат, 1972.—271 с.; 23. Туррова А. Д., Сапожникова Э. Н. Лекарственные растения ССР и их применение.—М. : Медицина, 1983.—288 с.; 24. Фенольные и тритерпеновые соединения некоторых видов семейства бобовые / Ковалев В. Н., Дихтарев В. И., Серая Л. М. и др. Основные направления развития фармации : Тез. докл. II съезда фармацевтов ЛатвССР.—Рига, 1984.—С. 338—339; 25. Химический состав пищевых продуктов / Под ред. М. Ф. Нестерина, Н. М. Скурихина.—М. : Пищевая пром-сть, 1979.—247 с.; 26. Черников М. П., Абрамова Е. П. Комплексный препарат ингибиторов протеолитических ферментов, выделенных из семян фасоли и сои // Прикл. біохімія і микробіологія.—1965.—Т. 5.—Вип. 2.—С. 203—206; 27. Чирва В. Я., Кінтя П. К., Крецу Л. Г. β-Д-глюкопіранозид β-систерина из *Phaseolus vulgaris* // Хімія природ. соєднинений.—1970.—№ 4.—С. 491—492; 28. Чирва В. Я., Кінтя П. К., Крецу Л. Г. Тритерпеновые гликозиды бобовых. Строение мінорного гликозида фасоли // Там же.—1970.—№ 5.—С. 563—565; 29. Чирва В. Я., Крецу Л. Г., Кінтя П. К. Строение главного гликозида фасоли //

Там же.—1970.—№ 5.—С. 559—563; 30. Чирва В. Я., Крецу Л. Г., Кинтя П. К. Тriterpenovыe гликозиды бобовых. Химическая характеристика фазеолозида E // Там же.—1970.—№ 3.—С. 377; 31. Шукюров Д. З. Лекарственные растения Азербайджана, применяемые при сахарном диабете.—Баку : Азернешр, 1981.—123 с.; 32. Berlin I., Barz W. Stoffwechsel von Isoflavononen und Gümöstanen in Zell—und Callussuspensionkulturen von Phaseolus aureus Roxb // Planta.—1971.—Vol. 98.—N 4.—P. 300—314; 33. Berlin I., Denwick P. M., Barz W. Biosynthesis of coumestrol in Phaseolus aureus // Phytochemistry.—1972.—Vol. 11.—N 5.—P. 1689—1693; 34. Biggs R. Post-infectional compounds from the French bean Phaseolus vulgaris: isolation and identification of genistein and 2',4',5,7-tetrahydroxyisoflavone // Austr. J. Chem.—1975. Vol. 38.—N 6.—P. 1387—1392; 35. Burden R. S., Bailey I. A., Dawson I. W. Structures of Three new isoflavonoids from Phaseolus vulgaris infected with tobacco necrosis virus // Tetrahedron Lett.—1972.—N 41.—P. 4175—4178; 36. Denwick P. M., Barz W., Griesbach H. Biosynthesis of Coumestrol in Phaseolus vulgaris // Phytochemistry.—1970.—Vol. 9.—N 9.—P. 775; 37. Dewick P. M., Stecde M. J. Biosynthesis of the Phytoalexin phaseollin in Phaseolus vulgaris // Ibid.—1982.—Vol. 21.—N 7.—P. 1599—1603; 38. Duke J. A. Handboock of legumes of world economic importance.—N. Y.: Plenum publ. corp.—1980.—350 P.; 39. Ford C. W. Arabinogalactan from Phaseolus atropurpureus // Phytochemistry.—1972.—Vol. 11.—N 8.—P. 2559—2568; 40. Ford C. W. Flavonoids from Phaseolus atropurpureus // Ibid.—1971.—Vol. 10.—N 11.—P. 2807—2810; 41. Ford C. W. Oligosaccharides from Phaseolus atropurpureus // Austr. J. Chem.—1972.—Vol. 25.—N 4.—P. 889—892; 42. Gnanamanicam S. S. Isolation of Isoflavonoid Phytoalexins from Seeds of Phaseolus vulgaris // Experientia.—1979.—Vol. 35.—P. 323; 43. Head M. K., Giesbrecht F. C. Effect of storage and handling on vitamins in fush Lima beans // J. Amer. Diet Assoc.—1976.—Vol. 69.—N 6.—P. 640—644; 44. Ingham J. L. Naturally occoring Isoflavonoids (1855—1981) // Fortschr. Chem. org. Naturst.—1983.—№ 43.—S. 1—266; 45. Kaneta M., Hikichi H., Endo S. Identification of flavones in sixteen Leguminosae species // Agr. and Biol. Chem.—1980.—Vol. 44.—N 6.—P. 1407—1408; 46. Karrer W. Konstitution und Verkommen der organischen Pflanzenstoffe (exklusive Alkaloide).—2. Aufl.—Basel: Birkhauser-Verlag.—1976.—1205 S.; 47. Lyon F. M., Wood R. K. S. Production of Phaseollin, Coumestrol and Related Compounds in Bean Leaves Inoculated with Pseudomonas spp // Physiol. Plant Pathol.—1975.—Vol. 6.—P. 117; 48. Marsh C. A. Quercetin glucosiduroic acid from French bean // Nature.—1955.—Vol. 176.—P. 176—177; 49. Matsuura Y., Hatanaka C., Ozava J. Pectic polysaccharides in cotyledons of kidney beans // Ber. Chart. Inst. Landwirt. Biol. Okayama Univ.—1974.—Bd. 16.—N 2.—S. 57—64; 50. Mossor-Pietrasewsk T., Schramm R. W., Pientko H. Separation and identification by thyn-layer chromatography of chicimic, quinic and cinnamic acids from legumes // Acta physiol. plant.—1981.—Vol. 3.—N 2.—P. 69—75; 51. Perrin D. R. The structure of Phaseollin // Tetrahedron Lett.—1969.—N 38.—S. 29; 52. Perrin D. R., Biggs D. R., Grulckshand I. A. M. Phaseollidin, a new Phytoalexin from Phaseolus vulgaris: Isolation, Physicochemical Properties and Antifungal Activity // Austr. J. Chem. 1974.—Vol. 27.—P. 1607; 53. Perrin D. R., Grulckshand I. A. M. The structure of Phaseollidin // Tetrahedron Lett.—1972.—N 41.—S. 1673; 54. Rhatwell W. G., Bendall D. S. Phenolic Compounds in Relation to Phytoalexin Biosynthesis in Hypocotyls of Phaseolus vulgaris // Physiol. Plant Pathol.—1971.—Vol. 1.—P. 351; 55. Schramm R. W. Sugar acids of the legumenous planta // Biochem. and Physiol. Blant.—1979.—Bd. 174.—N 5—6.—S. 398—403; 56. Sharma K. D. Effect of various isoflavones on lipid levels in triton-treated rats // Atherosclerosis.—1979.—Vol. 33.—N 3.—P. 371—375; 57. Torch M. Revue de phytochémie les flavonoïdes des legumineuses // Fitoterapia.—1976.—Vol. 47.—N 5.—P. 195—242; 58. Weetler A. W. Betaine content and growth of leaves of Phaseolus vulgaris L. // Phyton.—1965.—Vol. 22.—N 2.—P. 147—151; 59. Woodward M. D. New isoflavonoids related to kievitone from Phaseolus vulgaris // Phytochemistry.—1979.—Vol. 18.—N 12.—P. 2007—2010; 60. Woodward M. D. Phaseolin formation and metabolism in Phaseolus vulgaris // Ibid.—1980.—Vol. 19.—N 5.—P. 921—927; 61. Woodward M. D. Phaseluteon and ather 5-Hydroxyisoflavonoids from Phaseolus vulgaris // Ibid.—1979.—Vol. 18.—N 1.—P. 363—365; 62. Yoshikawa M., Kigohara T., Iwasaki T. Amino acid sequences of proteinase inhibitors II and II' from adzuki beans // Agr. and Biol. Chem.—1979.—Vol. 43.—N 4.—P. 787—796.

Надійшла в редакцію 03.09.87.

УДК 615.281:547.525.211

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ СОЛЕЙ СУЛЬФАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ
АНТИМІКРОБНОЇ ТА ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ**

В. Ф. КОНЄВ, Б. А. САМУРА, В. І. ПАДАЛКО, О. Є. ЧУБАРЕВА, Е. В. КОЗЛОВА
Харківський державний фармацевтичний інститут, Харківський державний університет

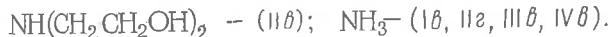
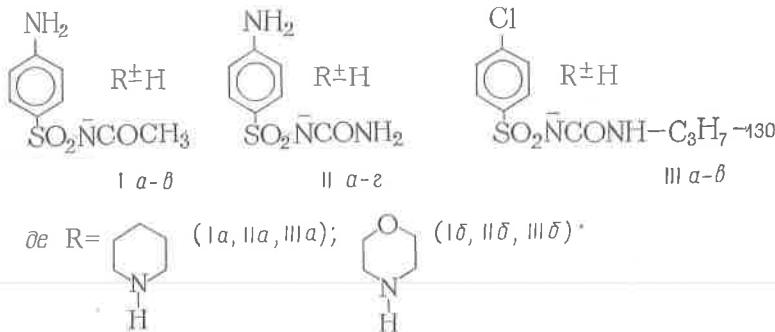
Розчинність лікарських речовин у воді великою мірою визначає їх терапевтичну здатність. У фармацевтичній технології розчинність гідрофобних лікарських засобів досягається застосуванням гідрофілізуючих комплексоутворювачів, солюбілізаторів та інших розчинників (1).

Відомо, що комплексоутворювання сульфонілсечовин з іонами 2P^{2+} спричиняється посиленням гіпоглікемічної дії (9).

Метою досліду було вивчення впливу ефекту солеутворення препаратів сульфамідного ряду з органічними катіонами — піперидинію, морфолінію, ди-2-оксіетиламонію, амонію — на змінювання фармакологічної дії ліків, взятих як модельні речовини синтезованих нами сполук (6).

Експериментальна частина

Виражені кислотні властивості сульфамідного фрагменту молекул I — сульфамілу, II — уросульфану, III — хлорпропаміду (9) дозволяють одержати на їх основі солі з катіонами піперидинію, морфолінію, ди-(2-оксіетил)-амонію та амонію (табл. 1):



Солі Ia-в, IIa-г, IIIa-в відрізняються від препаратів I—III тим, що добре розчиняються у воді.

Будова нових синтезованих сполук підтверджується ІЧ-спектрами, даними елементного аналізу (C, H, N), визначенням точок топлення речовин (табл. 1).

В ІЧ-спектрах солей IIIa-в спостерігаються смуги валентних коливань NH-, $\text{N}\pm\text{H}-$, CO-, C—N—SO₂-груп (табл. 1).

Досліджувані речовини IIIa-в з солями I містять N±H-групи, які мають валентні коливання при 3100, 2800—2400 cm^{-1} і утворюють першу аміду смугу при 1610—1605 cm^{-1} (рис.).

ІЧ-спектори знято на приладі UR-75 в таблетках калію броміду (концентрація речовин 0,5%). Елементний аналіз речовин визначали на аналізаторі C—H—N, модель Hewlett—Parkard (США).

Приклад. Піперидиніева сіль 4-хлорбензолсульфоніл, N-пропілсечовини (хлорпропаміду) (IIIa).

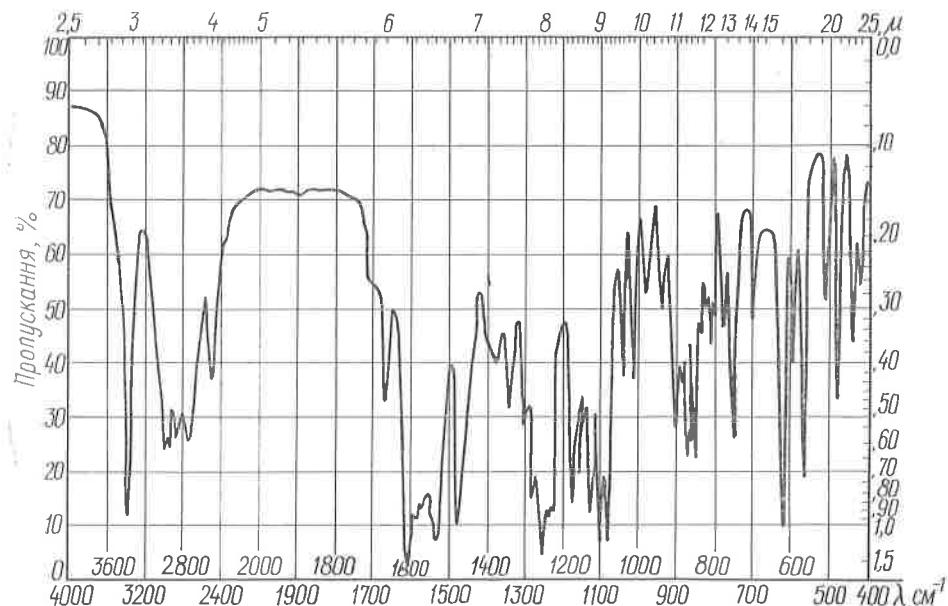
До суспензії 2,77 г (0,01 моль) 4-хлорбензолсульфоніл, N-пропілсечовини в 10 мл ацетону додають краплями 0,8 г (0,01 моль) піперидину. При цьому осад 4-хлорбензолсульфоніл, N-пропілсечовини розчиняється і після осаджування гексаном виділяється осад солі піперидину. Осад відфільтровують, сушать. Т. топл. 95—96 °C. Вихід 2,7 г (75%).

Аналогічно одержували солі Ia-в, IIa-г, II β , в (табл. 1).

Вивчення загальної дії та гострої токсичності сполук I, II, III, Ia-в, IIa-г,

ІІІа-в проводили на ін tactних миших обох статей вагою 18—24 г за методом Кербера (5). Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині і вводили внутрішньоочеревинно в кількості не більше 1 мл.

Діуретичну активність досліджували на ін tactних білих щурах лінії Вістар вагою 140—180 г за методом Е. Б. Берхіна (4). Сполуки І, ІІ, ІІІ, ІІІа-в, ІІІІа-в



ІЧ-спектр морфолінової солі 4-хлорбензолсульфоніл N-пропілсечовини в таблетках калію броміду (концентрація речовини 0,5%).

вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,1 ЛД₅₀, через 30 хв додавали водне навантаження в кількісному відношенні 5 мл на 100 г ваги маси тварини. Діурез контрольної групи тварин приймали за 100%.

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості солей

Сполуки *	Вихід, %	Т. топл., °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
			C	H	N		C	H	N
Ia	31	169—170	52,67	7,34	14,01	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	52,33	7,09	14,08
Ib	32	151—172	47,40	6,77	13,50	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	47,83	6,35	13,94
Iv	17	176—177	42,16	4,51	18,17	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	41,73	4,09	18,25
IIa	72	145—176	48,10	6,94	18,63	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	48,15	6,73	18,79
IIb	61	134—175	43,42	6,22	18,28	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	43,7	6,0	18,53
IIv	74	138—179	41,47	6,54	17,76	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	41,24	6,29	17,49
IIg	58	158—179	33,84	5,11	22,65	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	33,59	4,83	22,39
IIIa	75	95—177	49,66	6,97	11,34	C ₁₅ H ₂₄ N ₃ O ₃ SCl	49,93	6,7	11,65
IIIb	69	157—179	45,98	6,27	11,93	C ₁₄ H ₂₂ N ₃ O ₄ SCl	46,22	6,09	11,54
IIIv	53	110—171	38,45	5,80	13,50	C ₁₀ H ₁₈ N ₃ O ₄ SCl	38,52	5,82	13,48

* ІЧ — спектри (cm^{-1}) сполук ІІІа-в:

ІІІа — 3300, 3100 (NH); 3000 (CH); 2900 (CH₂); 2700, 2650, 2500, 2425 (N±H); 1680 (CO); 1610 (σ N±H); 1560 (σ NH); 1332, 1180 ($\text{SO}_2^{\text{as},\text{s}}$);

ІІІb — 3400 (NH); 3000 (CH); 2950, 2900 (CH₂); 2750, 2500 (NH); 1720 (C—O—C); 1680 (CO); 1610 (σ NH); 1540 (σ NH); 1350, 1170 ($\text{SO}_2^{\text{as},\text{s}}$);

ІІІv — 3350 (NH); 3125 (NH); 3000 (CH); 2950, 2900 (CH₂); 1670 (CO); 1605 (σ NH); 1330, 1160 ($\text{SO}_2^{\text{as},\text{s}}$).

Нейролептичну активність вивчали на ін tactних білих щурах обох статей лінії Вістар вагою 150—190 г. Досліджувані сполуки у фізіологічному розчині вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,1 ЛД₅₀. Контрольним групам тварин внутрішньоочеревинно вводили етамінал-натрій в дозі 30 мг/кг. Тривалість наркотичного сну визначали за часом, на протязі якого тварина знаходилася у боковому положенні, тобто

з моменту втрати рефлексу перевертання. Тривалість дії наркотичного сну контролюючої групи щурів приймали за 100%.

Дослідження впливу солей ІІа-в на мітохондріальне окислення здійснювали на щурах лінії Вістар масою 200—250 г. Мітохондрії та мікросоми виділяли за методикою (8).

Таблиця 2
Фармакологічні властивості сполук

Сполуки	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	Діурез за 4 години		Взаємодія з барбітуратами	
				мл	% до контролю	тривалість сну, хв	% до контролю
Контроль	—	—	—	2,40±0,2	100,0	136,80±3,8	100,0
I	549,0	606,0±22,1	693,0	2,43±0,2	101,3	146,14±3,6	106,8
Ia	195,0	235,0±20,5	340,0	2,93±0,3	122,1	120,86±3,6	88,4
Ib	223,0	265,0±11,1	296,0	2,57±0,2	107,1	177,57±8,6*	130,2
Iv	212,0	253,0±12,1	298,0	2,29±0,2	95,4	148,43±4,1	108,8
Контроль	—	—	—	2,40±0,3	100,0	136,81±6,4	100,0
II	320,0	405,0±21,1	478,0	2,69±0,9	112,4	205,71±6,9*	150,4
IIa	338,0	395,0±18,6	460,0	3,40±0,4*	142,9	166,71±4,5	121,9
IIb	190,0	255,0±17,8	302,0	6,70±0,4*	166,7	139,30±6,6	101,8
IIv	342,0	408,0±18,2	460,0	2,80±0,3	115,7	170,14±5,3*	124,4
IIg	438,0	495,0±18,3	557,0	2,28±0,3	95,2	177,14±5,1*	129,5
Контроль	—	—	—	2,40±0,2	100,0	136,80±5,0	100,0
III	120,0	152,5±9,1	179,0	3,70±0,3	155,6	140,90±4,5	103,8
IIIa	575,0	720,0±65,1	950,0	3,10±0,3	127,8	231,20±6,5*	130,8
IIIb	630,0	750,0±40,4	920,0	2,90±0,3*	121,1	166,90±4,7	122,4
IIIv	170,0	290,0±37,5	420,0	1,70±0,5	69,5	169,90±4,3	124,5

* Результати, для яких $p \ll 0,05$.

Таблиця 3

Вплив сполук II, III-в на швидкість вбирання кисню мітохондріями та етилморфіндеметилазну активність мікросом печінки щурів

Сполуки	Етилморфіндеметилазна активність (нмоль СНОН·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка)	Швидкість вбирання кисню (нмоль О ₂ ·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹ білка)		
		метаболічний стан 4 за Чансом	метаболічний стан 3	метаболічний стан 3 р
Контроль	4,26±0,4	15,48±0,24	81,8±1,33	112,7±5,1
III	2,04±0,42*	17,34±1,46	86,7±6,46	113,5±9,05
IIIa	1,87±0,41*	15,29±0,59	76,04±3,34	101,7±5,27
IIIb	2,23±0,36*	15,01±0,51	70,6±1,2**	98,4±8,5
IIIv	1,83±0,3*	19,4±1,84	85,7±10,7	114,5±10,8

* $p \ll 0,05$ в порівнянні з контролем.

** $p < 0,01$ в порівнянні з контролем.

Дихання мітохондрій вимірювали полярографічно (10), спостерігаючи за вбиранням кисню в середовищі такого складу: 100 мМ сахарози, 75 мМ калію хлориду, 10 мМ КН₂РО₄, 2 мМ MgCl₂, 10 мМ трис HCl (рН 7,4). Субстрат окислення — глутамат та малат (5+5 мМ). АДФ додавали в концентрації 200 мкМ, ЕГТА — 0,5 мМ, ДНФ — 10⁻⁴М. Швидкість дихання вимірювали за Чансом в роз'єднаному стані Зр.

Етилморфіндеметилазну активність мікросом печінки щурів визначали за методом (5), кількість білка — за методом Лоурі в модифікації Міллера (11). Одержані результати обробляли статистично (2,3).

Результати вивчення гострої токсичності, діуретичної та нейротропної дії сульфамідних препаратів I—III та солей, створених на їх основі (ІІа-в, ІІІа-в), наведені в табл. 2. З одержаних даних видно, що солеутворення приводить до різкого зменшення гострої токсичності хлорпропаміду (ІІб), а також до діуретичного (ІІб) і антидіуретичного (Ів, ІІг, ІІІв) ефектів відповідно. Таким чином, солеутворення може змінити величину і спрямованість біологічної дії сульфаміду (І), уросульфану (ІІ), хлорпропаміду (ІІІ).

Цікаво відмітити, що солі IIIа-в не впливають на іонну проникність мембрани та активність електронотранспортного ланцюга мітохондрій. Лише амонійна сіль (IIIв) незначно зменшує АТФ-синтетазну здатність мітохондрій (табл. 3). Слід також додати, що сполуки IIIа-в значно зменшували деметилування етилморфіну системою деметилування ксенобіотиків (табл. 3).

Висновок

Здійснено синтез і вивчено деякі фізико-хімічні та біологічні властивості солей сульфацилу, уросульфану, хлорпропаміду з катіонами піперидинію, морфолінію, ди-(2-оксіетил)-амонію.

1. Башура Г. С., Кабачник Г. І., Перцев І. М. Солюбілізація в технології ліків // Фармац. журн.—1974.—№ 5.—С. 26—35; 2. Беленський М. Д. Елементы колицької оцінки фармакологічного ефекта.—Л. : Ізд-во мед. лит., 1963.—С. 152; 3. Бейлин Н. Статистические методы в биологии.—М. : Мир, 1963.—271 с.; 4. Берхін Е. В. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журн.—1977.—Т. 11, № 5.—С. 3—11; 5. Гацуря В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.—М. : Медицина, 1974.—С. 143; 6. Гіпоглікемічна активність 4-бензамідобензольсульфамідів N-R-оксамінових кислот та їх солей / Петюнін П. О., Валішко Н. М., Конев В. Ф. та ін. // Фармац. журн.—1983.—№ 3.—С. 40—43; 7. Карузина И. И., Арчаков А. И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем // Современные методы в биологии.—М., 1977.—С. 49—62; 8. Лемешко В. В. Влияние тироксина на НАДН-цитохром С-редуктазную активность микросом и наружной мембрани мітохондрій печени крьс різного віку // Біохімія.—1981.—Т. 46, № 10.—С. 1807—1814; 9. Орлова Н. Н., Хлапоніна Л. Н., Мороз В. В. Исследование кислотных и комплексообразующих свойств антидиабетических сульфанилмочевин // Хим.-фармац. журн.—1979.—Т. 13, № 7.—С. 39—41; 10. Скулачев В. П. Аккумуляция энергии в клетке.—М. : Наука, 1969.—440 с.; 11. Miller C. L. Protein determination for large number of samples // Anal. Chem.—1959.—Vol. 31, N 5.—P. 964—966; 12. Vampa G., Melegari M., Albasini A. Physicochemical behavior of sulfa drugs. 3. Stretching frequencies of the SO₂ group in amido and imido forms // Atti. Soc. natur. emat. Modena.—1974.—Vol. 105.—P. 79—84.

Надійшла в редакцію 24.12.86.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SALTS OF SULFAMIDE AGENTS OF ANTIMICROBIAL AND HYPOGLYCEMIC ACTION

V. F. KONEV, B. A. SAMURA, V. I. PADALKO, E. E. CHUBAREVA, O. V. KOZLOVA
Kharkov Pharmaceutical Institute; Kharkov State University

SUMMARY

Salts have been obtained of agents of the sulfamide series with organic bases and their chemico-physical and biological properties were investigated.

УДК 535.37

ФЛУОРЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ПРЕПАРАТУ «КВЕРСАЛІН»

A. I. РИБАЧЕНКО, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, О. М. ПІКАЛЬОВ
Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Метод флуоресценції у порівнянні з такими спектральними методами, як УФ- та ІЧ-спектроскопія, має ряд важливих переваг. Однією з них є його висока чутливість, яка дає можливість визначати вміст речовин у розчині з концентрацією до тисячних частинок мікрограма в мілілітрі (3). Другою важливою перевагою методу є можливість прямого кількісного визначення речовин в сумішах у випадках, коли практично неможливо використати абсорбційну спектроскопію. Останнє відбувається, коли абсорбційні спектри компонентів суміші дуже сильно перекриваються або коли концентрація одного з компонентів значно відрізняється від концентрації інших. При цьому залежно від того, перекриваються спектри флуоресценції або ні, можна виділити оптимальні довжини хвиль збудження кожного компонента з

урахуванням їх спектрів вбирання й одержати неперекручені спектри флуоресценції речовин, придатні для аналітичних цілей. Одним з наочних прикладів ефективності методу флуоресценції є застосування його для аналізу лікарського препарату «кверсалін».

Таблетки «кверсалін» випускаються промисловістю у вигляді суміші

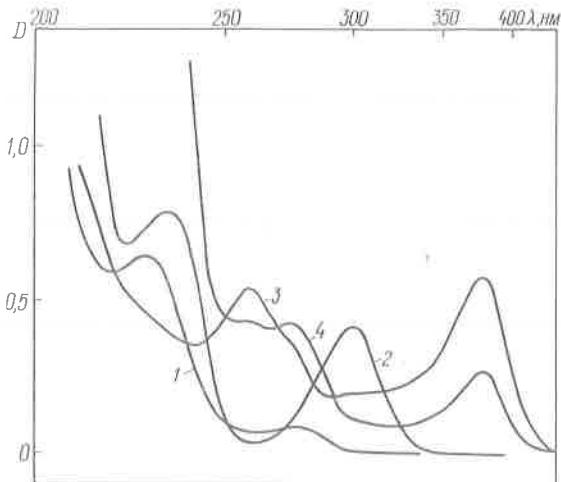


Рис. 1. УФ-спектри вбирання речовин в 95% етиловому спирті:

1 — ацетилсаліцилової кислоти, 2 — саліцилової кислоти, 3 — кверцетину, 4 — препарату «кверсалін».

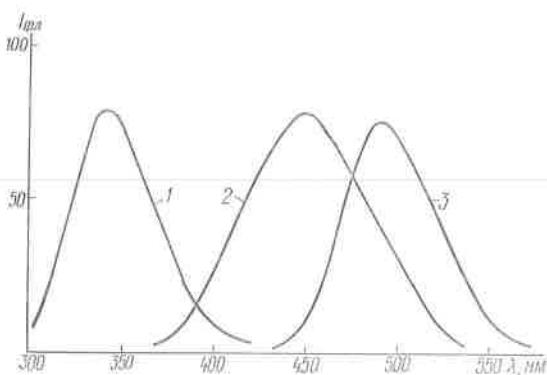


Рис. 2. Спектри флуоресценції речовин:

1 — ацетилсаліцилової кислоти (в розчині хлороформу),
2 — саліцилової кислоти (в розчині хлороформу), 3 — комплексу кверцетину з хлоридом алюмінію (в розчині 95% етилового спирту).

має люмінесцентних властивостей, використовуючи люмінесціюючі комплексні сполуки, в даному разі з хлоридом алюмінію (1) (рис. 2).

Розчини кислот, що визначають, готували у хлороформі з добавками льодяної оцтової кислоти для запобігання гідролізу аспірину (дослідним шляхом встановлено, що невеликі наявні у хлороформі домішки, які важко видати, і спирт, що додається туди як стабілізатор, можуть приводити до гідролізу, особливо під дієнням потужного первинного світлового потоку при вимірюванні інтенсивності флуоресценції). Визначення кверцетину у вигляді комплексу з хлоридом алюмінію проводили в середовищі 95% етилового спирту.

Для вибору оптимальних умов аналізу таблеток «кверсалін» було використано симплексне планування експерименту (4): аналітичні

вітчизняною фармацевтичною ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) і кверцетину у співвідношенні 15:1 (5). У препараті у вигляді домішки може міститися вільна саліцилова кислота, причому концентрація її може зростати у процесі зберігання за рахунок гідролізу аспірину. Вміст саліцилової кислоти необхідно брати до уваги, оскільки навіть незначна її кількість у препараті здатна виявляти побічну біологічну дію (2).

Як видно з рис. 1, пряме спектрофотометричне визначення саліцилової та ацетилсаліцилової кислоти в даній суміші являє собою завдання, яке неможливо розв'язати через сильне накладення смуг вбирання як зазначених сполук, так і кверцетину, а також внаслідок низького вмісту вільної саліцилової кислоти у порівнянні з аспірином.

Ми поставили собі за мету розробити методику диференціального флуориметричного визначення аспірину, кверцетину та саліцилової кислоти у «кверсаліні». Визначення цих речовин ґрунтувалося на здатності розчинів ацетилсаліцилової та саліцилової кислот флуоресціювати в ультрафіолетовій та видимій ділянках спектра відповідно (6). У випадку кверцетину, який не

довжини хвиль збудження і випускання, концентрація розчинів порівняння і випробовуваних розчинів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що найбільш точні результати одержують при близьких концентраціях випробовуваної речовини в аналізованому розчині і розчині порівняння в ділянці: для аспірину — 340 нм (при довжині хвилі збуджуючого світла 292 нм) при концентрації 26 мкг/мл, для саліцилової кислоти — 450 нм (при довжині хвилі збудження 320 нм) при концентрації 2,5 мкг/мл, для комплексу кверцетину з хлоридом алюмінію — 490 нм (при довжині хвилі збудження 445 нм) при концентрації кверцетину 2 мкг/мл.

Підпорядкування закону Ламберта — Бера знаходиться в межах 0,05—50 мкг/мл для всіх препаратів.

Методика визначення вільної саліцилової кислоти. Близько 0,15 г порошку розтертих таблеток (точна наважка) розчиняють у мірній колбі місткістю 100 мл у хлороформі, який містить 1% льодяної оцтової кислоти, і доводять об'єм розчину до мітки тим же розчинником. Розчин фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка» і вимірюють інтенсивність флуоресценції при довжині хвилі збудження 320 нм і довжині хвилі флуоресценції 450 нм на спектрофлуориметрі у кюветах з шаром завтовшки 1 см. Паралельно вимірюють інтенсивність флуоресценції стандартного розчину, що містить 0,0000025 г саліцилової кислоти в 1 мл.

Вміст саліцилової кислоти у препараті розраховують за формулою

$$X = \frac{I_1 \cdot 0,0000025 \cdot 100 \cdot A_t}{I_o \cdot A} = \frac{I_1 \cdot 0,000025 \cdot A_t}{I_o \cdot A}.$$

Методика визначення аспірину. 2 мл фільтрату, одержаного для визначення саліцилової кислоти, переносять у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину до мітки хлороформом, який містить 1% оцтової кислоти. Вимірюють інтенсивність флуоресценції одержаного розчину на спектрофлуориметрі при довжині хвилі збудження 292 нм і довжині хвилі флуоресценції 340 нм у кюветі з шаром завтовшки 1 см. Паралельно за тих же умов вимірюють інтенсивність флуоресценції стандартного розчину, що містить в 1 мл 0,0000026 г аспірину.

Вміст аспірину у препараті розраховують за формулою

$$y = \frac{I_1 \cdot 0,0000026 \cdot 100 \cdot 100 \cdot A_t}{I_o \cdot A \cdot 2} = \frac{I_1 \cdot 0,26 \cdot A_t}{I_o \cdot A \cdot 2} = \frac{I_1 \cdot 0,13 \cdot A_t}{I_o \cdot A}.$$

Методика визначення кверцетину. Близько 0,34 г порошку розтертих таблеток (точна наважка) вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють в 95% етиловому спирті і доводять об'єм розчину до мітки тим же спиртом, розчин фільтрують. 1 мл фільтрату переносять в мірну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину хлориду алюмінію в 95% етиловому спирті і доводять об'єм розчину до мітки 95% етиловим спиртом. Вимірюють інтенсивність флуоресценції одержаного розчину на спектрофлуориметрі при довжині хвилі збудження 445 нм і довжині хвилі флуоресценції 490 нм у кюветах з шаром завтовшки 1 см. Паралельно за тих

Метрологічні характеристики методики кількісного флуориметричного визначення діючих речовин і саліцилової кислоти в таблетках «кверсалін»

Компонент	f	\bar{x}	S^2	S	P	$t_{(P, f)}$	$\Delta\bar{x}$
Аспірин	6	0,3010	$5,77 \cdot 10^{-5}$	$7,59 \cdot 10^{-3}$	0,95	2,447	$7,02 \cdot 10^{-3}$ $E=2,33$
Кверцетин	6	0,0197	$5,45 \cdot 10^{-7}$	$7,38 \cdot 10^{-4}$	0,95	2,447	$6,82 \cdot 10^{-4}$ $E=3,47$
Саліцилова кислота	6	$0,81 \cdot 10^{-3}$	$1,21 \cdot 10^{-9}$	$3,48 \cdot 10^{-5}$	0,95	2,447	$3,217 \cdot 10^{-5}$ $E=3,97$

Позначення: f — число ступенів вільності, x — середнє арифметичне одержаних значень, S^2 — дисперсія, S — стандартне відхилення, P — ймовірність, $t_{(P, f)}$ — критерій Стьюдента, $\Delta\bar{x}$ — довірчий інтервал для семи визначень, E — відносна помилка середнього результата при семи визначеннях.

же умов вимірюють інтенсивність флуоресценції стандартного розчину, що містить 0,000002 г кверцетину в 1 мл.

Вміст кверцетину у пробі розраховують за формулою

$$Z = \frac{I_1 \cdot 0,000002 \cdot 100 \cdot 100 \cdot A_t}{I_0 \cdot A} = \frac{I_1 \cdot 0,02 \cdot A_t}{I_0 \cdot A}, \text{ де}$$

I_1 — інтенсивність флуоресценції випробуваного розчину,

I_0 — інтенсивність флуоресценції розчину стандартного зразка,

A — наважка препарату,

A_t — середня маса однієї таблетки, г.

Вміст діючих речовин в таблетках «кверсалін» повинен становити: аспірину — 0,3 г, кверцетину — 0,02 г, саліцилової кислоти — не більше 0,00085 г на одну таблетку.

Результати аналізу промислової партії таблеток «кверсалін» оброблені статистично і наведені в таблиці.

Висновок

Розроблено флуориметричні методики визначення діючих речовин та саліцилової кислоти у препараті «кверсалін» при одночасній присутності. Чутливість визначення вільної саліцилової кислоти відповідає $5 \cdot 10^{-8}$ г/мл.

1. Георгієвський В. П., Рибаченко А. І. Флуороденситометрическое определение полифенольных соединений при их совместном присутствии // Укр. хим. журн.—1975.—Т. 41.—Вып. 3.—С. 289—291; 2. Збарский Б. И., Иванов И. И., Мардашев С. Р. Биоорганическая химия.—М.: Медгиз, 1954.—619 с.; 3. Паркер С. Фотолюминесценция растворов.—М.: Мир, 1972.—510 с.; 4. Тихомиров В. Г. Математические методы планирования эксперимента при изучении нетканых материалов.—М.: Легкая индустрия, 1968.—263 с.; 5. Фармакопейная статья № 42-1766-82. «Таблетки «кверсалін»;

6. Miles C. J., Schenk G. H. Fluorescence of Acetylsalicylic Acid in Solution and its measurement in presence of Salicylic acid. // Anal. Chem.—1970.—Vol. 42. N 6.—P. 656—659.

Надійшла в редакцію 10.03.87.

FLUORESCENCE ANALYSIS OF DRUG «QUERSALIN»

A. I. RYBACHENKO, V. P. GEORGIEVSKY, O. M. PIKALIOV
All-Union Research Institute of Chemistry and Technology of Drugs

SUMMARY

A method of fluorescence quantitative determination of Acetilsalicylic Acid, Quercetin and Salicylic Acid in the tablets «Quersalin» is proposed.

УДК 615.216:615.217:547.943

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПАПАВЕРИНУ І ДИБАЗОЛУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

B. B. MIXHO, P. P. LUZYKO, I. G. POSTRIGAN

Запорізький медичний інститут

В медичній практиці застосовують як спазмолітичний та гіпотензивний засіб таблетки «папазол», які містять в собі папаверин з дібазолом по 0,03 г (4). Але за певних умов ці речовини можуть викликати отруєння (5, 7). У зв'язку з цим ми поставили за мету розробити методики якісного та кількісного визначення папаверину і дібазолу при сумісній присутності в біологічному матеріалі. Для якісного визначення зазначених речовин та очистки витяжок від домішок ми використали метод електрофорезу на папері, який знайшов застосування у фармації і в токсикологічній хімії для аналізу деяких алкалойдів та їх синтетичних аналогів (6). Кількісне визначення проводили спектрофотометричним методом.

При проведенні дослідження готували розчин папаверину і дібазолу (1 мг/1 мл). Препарати відповідали вимогам ДФ Х. При вивченні оптимальних умов якісного визначення та очистки папаверину і дібазолу від домішок, виділених з біологічного матеріалу, ми досліджували вплив ряду факторів на швидкість міграції зазначених речовин в електрофоретичному полі. До таких факторів відносяться: pH електроліту, склад буферної суміші, час електрофорезу та напруга на вугільних електродах. З електролітів було використано універсальну буферну суміш (3), 0,1 н. розчини цитратної, мурасиної або винної кислот. Найбільшу довжину шляху форезу (ДШФ) у досліджуваних речовин спостерігали при використанні універсальної буферної суміші (pH 2,0). На підставі проведених досліджень розроблена наведена нижче методика якісного визначення папаверину і дібазолу.

З хроматографічного паперу марки Б вирізали смужки розміром 260×125 мм з п'ятьма доріжками розміром 260×25 мм. На кожну доріжку мікропіпеткою наносили розчини папаверину або дібазолу (10 мкг/0,002 мл) на відстані 60 мм від анодного кінця. Паперову смужку змочували розчином електроліту і у вологому стані вносили в камеру для електрофорезу приладу ПЕФВ-1. Електрофорез проводили протягом години при напрузі 300 вольт (електроліт — універсальна буферна суміш з pH 2,0). Через годину фореграму виймали з камери, просушували при кімнатній температурі, досліджувані речовини на електрофореграмі проявляли реактивом Драгендорфа (2). Через хвилину на електрофореграмі проявились забарвлені в рожевий колір плями, ДШФ вимірювали з точністю до 1 мм від лінії старта до центру проявленої плями, ДШФ є якісною характеристикою речовини, якщо інші параметри постійні (склад електроліту, pH, напруга, час форезу).

Описану вище методику було застосовано для визначення досліджуваних речовин у розчинах, таблетках та у витяжках з біологічного матеріалу. Для цього на стартову лінію смужки хроматографічного паперу наносили розчини препаратів або витяжку з біологічного матеріалу і поступали, як зазначено вище. ДШФ препаратів у досліджуваних об'єктах для папаверину дорівнює $59 \pm 0,5$ мм, для дібазолу — $71 \pm 0,5$ мм.

Нами також було вивчено можливість кількісного спектрофотометричного визначення досліджуваних речовин в лікарських формах і витяжках з біологічного матеріалу після їх електрофоретичного розділення.

Вміст папаверину в 0,1 н. і дібазолу в 0,01 н. розчині соляної кислоти визначали за допомогою спектрофотометра СФ-16 в УФ області спектра. Встановлено, що спектри вбирання препаратів в 0,1 н. і 0,01 н. розчині соляної кислоти мають такі максимуми світловбирання: папаверин — при 285 і 310 нм, дібазол — при 270 і 276 нм. Ці дані відповідають даним літератури (8,9). Світловбирання розчину папаверину гідрохлориду в 0,1 н. розчині соляної кислоти в концентрації 1—10 мг% при 285 нм підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера. Питомий показник вбирання $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ папаверину гідрохлориду дорівнює $183,1 \pm 0,5$. Світловбирання розчину дібазолу в 0,01 н. розчині соляної кислоти в концентрації 5—30 мкг/мл при 276 нм підпорядковується закону Бугера—Ламберта—Бера. Питомий показник вбирання $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ дібазолу становить $448,6 \pm 0,5$.

Для визначення досліджуваних речовин у препараті на лінію старта на хроматографічному папері наносили розчин папаверину або дібазолу, що містить 0,1—0,3 мг/мл. Таблетку папазолу розчиняли в 3 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти, на електрофореграму наносили 0,01 мл розчину. Електрофорез проводили за описаною вище методикою. По закінченні досліду фореграму просушували на повітрі і одну із смужок проявляли реактивом Драгендорфа. З інших смужок на рівні проявленої плями вирізали ділянку фореграми, подрібнювали та елюювали папаверин 5 мл 0,1 н., а дібазол 5 мл 0,01 н. розчином соляної кислоти протягом 30 хв. Оптичну густину елюатів, що вміщували папаверин, вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-16 при 285 нм і при 276 нм для елюатів дібазолу. Розчином порівняння були елюати із смужок фореграм, на які не наносили досліджуваних препаратів. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Дані, наведені в табл. 1, свідчать, що папаверин і дібазол можна визначити після елюювання з електрофореграм спектрофотометричним методом. Помилка визначення — $\pm 0,88$ — $0,84$ %.

Для визначення кількості досліджуваних препаратів у біологічному матеріалі до 100 г останнього додавали 10 мг папаверину і дібазолу. Через добу проводили ізоляція їх водою, підкисленою сірчаною кислотою за методом В. П. Крамаренка (1). Сухі залишки розчиняли в 1 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти, на фореграму наносили 0,01 мл витяжки і проводили електрофорез та елюювання, як зазначено вище. Оптичну густину елюатів вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-16. Розчином порівняння був елюат з фореграми, на яку наносили розчин витяжки з біологічного матеріалу. Результати визначень наведені в таблиці 2.

Таблиця 1
Результати кількісного визначення папаверину
і дібазолу, виділених з електрофореграм

Препарат	Нанесено на фореграму, мг	Знайдено		Метрологічні характеристики
		мг	%	
Папаверину гідрохлорид	0,1	0,997	99,7	$\bar{X} = 99,16$
	0,1	0,995	99,5	$\sigma = 0,674$
	0,1	0,994	99,4	$\sigma_{\bar{x}} = 0,300$
	0,1	0,992	99,2	\bar{X}
	0,1	0,980	98,0	$I_p = 0,833$
	0,3	0,298	99,3	$A = \pm 0,84\%$
	0,3	0,295	98,3	$\bar{X} = 98,66$
	0,3	0,294	98,0	$\sigma = 0,524$
	0,3	0,296	98,7	$\sigma_{\bar{x}} = 0,235$
	0,3	0,297	99,0	\bar{X}
Дібазол	0,1	0,991	99,1	$I_p = 0,652$
	0,1	0,992	99,2	$A = \pm 0,66\%$
	0,1	0,993	99,3	$\bar{X} = 99,20$
	0,1	0,995	99,5	$\sigma = 0,300$
	0,1	0,997	99,7	$\sigma_{\bar{x}} = 0,139$
	0,3	0,291	97,0	\bar{X}
	0,3	0,295	98,3	$I_p = 0,386$
	0,3	0,293	97,6	$\sigma = 0,653$
	0,3	0,296	98,7	$\sigma_{\bar{x}} = 0,292$
	0,3	0,294	98,0	\bar{X}

Таблиця 2
Результати кількісного визначення папаверину
і дібазолу, виділених з біологічного матеріалу
(середнє з п'яти визначень)

Препарат	Додано препарату (мг) до 100 г біо- логічного матеріалу	Знайдено	
		мг	%
Папаверину гідрохлорид	10	45,0—52,0	45—52
Дібазол	10	61,0—63,0	61—63

Дані, наведені в табл. 2, свідчать, що папаверин і дібазол можна визначити в біологічному матеріалі при одночасній присутності спектрофотометричним методом після очистки витяжок методом електрофорезу на папері.

Висновки

1. Встановлено, що метод електрофорезу на папері можна використовувати для якісного визначення папаверину і дібазолу.
2. Довжина шляху форезу папаверину у препараті, лікарських формах та у витяжках з біологічного матеріалу дорівнює $59 \pm 0,5$ мм, а дібазолу — $71 \pm 0,5$ мм.
3. Для кількісного визначення папаверину і дібазолу в препараті, лікарських формах та у витяжках з біологічного матеріалу після електрофорезу може бути використаний спектрофотометричний метод.

1. Крамаренко В. П. Порівняльна оцінка деяких методів виділення алкалоїдів з біологічного матеріалу // Фармац. журн.—1962.—№ 2.—С. 23—28; 2. Крамаренко

*В. Ф. Химико-токсикологический анализ.—К. : Вищ. шк., 1982.—259 с.; 3. *Лурье Ю. Ю.* Справочник по аналитической химии.—М. : Химия, 1979.—С. 312; 4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства : В 2-х т.—М. : Медицина, 1984.—Т. 1.—С. 451; 5. *Михов Х.* Отравления у детей.—М. : Медицина, 1985.—С. 162—165; 6. *Михно В. В.* Исследование алкалоидов в судебно-химическом анализе при помощи электрофореза на бумаге // Сб. тр. IV. Всесоюз. конф. судеб. медиков.—Рига, 1962.—С. 535—539; 7. *Могош Г.* Острые отравления.—Бухарест, 1984.—579 с.; 8. *Суранов А. В.* Спектрофотометрическое определение раствора папаверина гидрохлорида в ампулах // Фармация.—1972.—№ 1.—С. 56—59; 9. *Шах Ц. І., Ковалчук Т. В.* Застосування УФ-спектрофотометрії для аналізу лікарських препаратів // Фармац. журн.—1970.—№ 3.—С. 3—7.*

Надійшла в редакцію 18.03.87.

IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF PAPAVERINE AND DIBASOL IN BIOLOGICAL MATERIAL

V. V. MIKHNO, P. P. LUTSKO, I. G. POSTRIGAN^{*}
Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

A method has been developed of qualitative determination of papaverine and dibasol in biological material in their copresence. The basis of determination was the photophoresis track length which was for papaverine 59 mm, for dibasol 71 mm.

Quantitative determination of papaverine and dibasol was realized spectrophotometrically. This allowed to determine 45—52% of papaverine, 61—63% of dibasol isolated from biological material. Method of purification was paper electrophoresis.

УДК 340.67:[616-008.949.4:615.276].074

ЕКСПРЕС-МЕТОД ІДЕНТИФІКАЦІЇ «МЕТАЛЕВИХ» ОТРУТ В МІНЕРАЛІЗАТАХ

А. Ф. ФАРТУШНИЙ, Е. Б. МУЖАНОВСЬКИЙ, А. І. СЕДОВ

Бюро судово-медичної експертизи Донецького обласного відділу охорони здоров'я

Дослідження на наявність «металевих» отрут є обов'язковим при проведенні загального токсикологічного аналізу. Переважна кількість таких досліджень, забравши багато часу, закінчується негативним результатом. Скорочення цього часу, а також зменшення витрати реагентів має важливе значення. Метою нашого дослідження було опрацювати способи швидкої і чутливої ідентифікації 12 металевих отрут, які входять в обов'язковий мінімум при проведенні загального аналізу.

Грунтуючись на даних літератури (1—4) та хімічних особливостях цих елементів, ми вивчали кольорові реакції на них. До мінералізатів, одержаних з печінки, згідно з затвердженими методиками додавали ті або інші кількості «металевих» отрут і проводили дослідження. Паралельно досліджували мінералізати без добавок, тобто контрольні розчини. На основі одержаних даних пропонуємо нижченаведені реакції.

Вісмут, ртуть, мідь, свинець і стибій. У фарфорову чашку вносять по 1 краплі мінералізату і 10% нітратної кислоти, по 0,01 г ортооксихіноліну та калію йодиду. Суміш перемішують. Вміст дає оранжеве, мідь — темно-коричневе, свинець і стибій — жовте, ртуть — червоне або оранжеве забарвлення.

Срібло, ртуть, цинк та кадмій. До 1 мл мінералізату додають 2 краплі розчину дитизону у хлороформі, 1 мл хлороформу і зб'євнюють. Ртуть дає пурпурово-червоне, срібло — жовте, решта металевих отрут — голубе забарвлення. Потім до суміші додають 40% розчину гідроокису натрію до pH 8—10. При наявності ртути червоне забарвлення зберігається, при наявності срібла жовте забарвлення зникає, утворюється чорний осад, при наявності цинку та кадмію виникає червоне забарвлення. Решта «металевих» отрут, а також контрольні мінералізати дають блідо-рожеве забарвлення.

Стибій, ртуть, срібло. У фарфорову чашку вносять 3 краплі мінералізату, по краплі 0,1% розчину родаміну с і насиченого розчину хлориду натрію. З'являється фіолетове забарвлення. Контрольний розчин має блідо-рожеве забарвлення.

Реакції ідентифікації «металевих» отрут в мінералізатах

Елемент	дитизон	дифенілкарбазид	рубанові кислота	бромний реагент	о-толідин	хлорид золота	оксихіоділін	МКУ проби (мг в 100 г об'єкта)	
								фенолфталеїн	фосфорно-молібднова кислота
Ртуть	чорвоне 0,1(0,01)	синє 0,15(0,02)	—	—	—	—	—	чорвоне 0,5(0,2)	фіолетове 0,1(1,0)
Свинець	рожеве 0,2(0,01)	—	—	—	—	—	—	жовте 0,4(0,03)	—
Арсен	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хром	—	—	—	—	фіолетове 1,0(0,2)	—	—	—	—
Марганець	—	—	—	—	фіолетове 2,0(0,1)	—	—	—	—
Кадмій	чорвоне 1,0(2,0)	—	—	—	—	—	—	—	—
Цинк	чорвоне 2,0(6,0)	—	—	—	—	—	—	—	—
Стибій	рожеве 1,0(0,02)	—	—	—	—	—	—	—	—
Вісмут	—	—	—	—	—	—	—	жовте 0,5(0,2)	синє 0,8(0,2)
Мідь	коричневе 1,0(0,5)	чорне 0,3(0,4)	—	—	синє 5,0(0,5)	—	—	оранжеве 0,8(0,25)	фіолетове 1,0(0,1)
Талій	—	—	—	—	—	—	—	коричневе 0,3(0,6)	—
Срібло	жовте 0,5(0,05)	—	—	—	—	—	—	—	синє 1,0(0,2)

Приклад та. Варій і свинець, які у виді сульфатів знаходяться в осаді, ідентифікують згідно з методикою А. Н. Крилової [1].

Хром та марганець. У фарфорову чашку вносять по 1 краплі мінералізату, 10% розчину гідроокису натрію та бромного реагтиву (суміш 4 мл бромної води з 1 мл 20% розчину гідроокису натрію і калію броміду), 20% розчину сульфосаліцилової кислоти і наасиченого спиртового розчину дифенілкарбазиду. При наявності хрому виникає фіолетове забарвлення. Марганець після додавання бромного реагтиву дає чорний осад і чорне забарвлення, яке після додавання розчину дифенілкарбазиду переходить у темно-фіолетове.

Ртуть, мідь та срібло. На фільтрувальний папір, змочений хлороформом розчином дифенілкарбазиду і висушений, наносять по краплі 10% розчину гідроокису натрію і наасиченого водного розчину моногідрофосфату натрію та мінералізату. При наявності ртуті виникає синє забарвлення. Мідь дає оранжево-коричневу або темно-фіолетову, а срібло — через 15 хв чорну пляму.

Мідь. а) До 1 мл мінералізату додають 1 краплю спиртового розчину фенолфталеїну і 40% розчину гідроокису натрію до рожевого забарвлення. Краплю суміші

наносять на фільтрувальний папір, змочений спиртовим розчином рубеановодневої кислоти і висушений. При наявності міді спостерігається чорна пляма.

б) У фарфорову чашку вносять по краплі мінералізату, насиченого розчину моногідрофосфату натрію і розчину о-толідину (0,1 г о-толідину і 0,5 г роданіду амонію в 5 мл ацетону). При наявності міді спостерігається синє забарвлення.

Стибій. Краплю мінералізату наносять на фільтрувальний папір, змочений 5% розчином фосфорномолібденової кислоти. При наявності стибію спостерігається синє забарвлення.

Талій. У фарфорову чашку вносять краплю мінералізату, з краплі 30% розчину гідроокису натрію і краплю 1% розчину фериціаніду калію. Утворюється коричневий осад. Через 20 хв чашку злегка промивають водою і додають 5 крапель насиченого розчину бензидину в 30% розчині оцтової кислоти. Спостерігається синьо-фіолетове забарвлення.

Арсен. До 2 мл мінералізату додають гранулу купрірованого цинку. Пробірку закривають кружком фільтрувального паперу, на який наносять краплю 5% розчину хлориду золота. При наявності арсену на папері утворюється фіолетова пляма.

Дані про чутливість реакції і характер забарвлень наведені в таблиці.

З наведених у таблиці даних видно, що найбільш специфічними є реакції з о-толідіном і рубеановодневою кислотою (на мідь), з бензидином (на талій), з фосфорномолібденовою кислотою (на стибій). Решту реактивів можна використовувати як загальні. Сукупність тих або інших реактивів дозволяє з цілковитою впевненістю ідентифікувати ті або інші «металеві» отрути. При цьому на аналіз витрачається не більше 20 хв і вимагається тільки 5 мл мінералізату. Це дає можливість використовувати для аналізу невеликі наважки внутрішніх органів, економити час та реактиви. Залізо і кальцій, що, як правило, входять до складу мінералізатів, при проведенні цих реакцій дали негативні результати. При дослідженні контрольних мінералізатів забарвлень не спостерігалось. Одержані позитивні результати, кількісне визначення елементів проводять згідно з методиками. При негативних результатах дослідження закінчують.

Висновки

1. Для швидкої ідентифікації «металевих» отрут в мінералізатах запропоновано 8 крапельних і 2 пробіркові коліорові реакції на ртуть, свинець, арсен, хром, марганець, кадмій, цинк, стибій, вісмут, мідь, талій та срібло.

2. Межа відкриття залежно від елемента — від 0,1 до 5 мкг у пробі або від 0,01 до 6 мг в 100 г об'єкта.

1. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ.— К. : Вищ. шк., 1982.— С. 209—240; 2. Крещков А. П. Основы аналитической химии.— М. : Госхимиздат, 1961.— Кн. 1.— С. 363—375; 3. Крылова А. Н. Исследование биологического материала на «металлические» яды дробным методом.— М. : Медицина, 1975.— С. 36; 4. Файгль Ф., Ангер В. Капельный анализ неорганических веществ.— М. : Мир, 1976.— Т. 1.— С. 113—219.

Надійшла в редакцію 20.07.87.

EXPRESS-METHOD OF IDENTIFICATION OF «METALLIC» POISONS IN MINERALISATES

A. F. FARTUSHNY, E. B. MUZHANOVSKY, A. I. SEDOV
Bureau of Donetsk Regional Forensic Medical Examination

SUMMARY

To reduce the time of analysis of mineralisates for the presence of «metallic» poisons the authors recommended and studied tube and drop colour reactions for bismuth, mercury, copper, lead, arsenic, stibium, thallium, silver, zinc, cadmium, chromium and manganese. The sensitivity of the reaction depending on the type of the element was within limits from 0.01 to 6 mg%. The time of the analysis was 20 minutes.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ L-МЕНТОЛУ, L-МЕНТИЛАЦЕТАТУ ТА L-МЕНТОНУ В ЛІКАРСЬКІЙ РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ, ЕФІРНІЙ ОЛІЇ ТА НАСТОЙЦІ М'ЯТИ ХОЛОДНОЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ГАЗОРИДИНОУ ХРОМАТОГРАФІЇ

C. В. СУР, Ф. М. ТУЛЮПА, М. В. МІЛЮКІН
Інститут колоїдної хімії і хімії води АН УРСР

Методи аналізу лікарської рослинної сировини та лікарських препаратів з неї в існуючій нормативно-технічній документації недостатньо об'єктивні, що іноді приводить до випуску сумнівних за якістю ліків (4). Це положення можна поширити і на методи аналізу рослинної сировини, ефірної олії та препаратів м'яти холодної.

Державна фармакопея СРСР X видання (ДФ X) (2) вимагає для ефірної олії м'яти холодної (*Mentha piperita* L.) кількісного визначення ментолу (метод ацетилування з наступним визначенням надлиш-

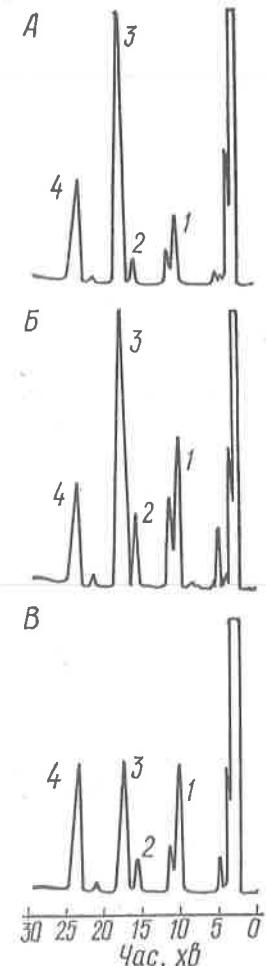


Рис. 1. Хроматограми:

► A — ефірної олії з листа м'яти (с. 20985), B — ефірної олії (с. 140485), В — настоїки м'яти (с. 181285), 1 — 1-ментол, 2 — 1-ментилацетат, 3 — 1-ментон, 4 — метилсаліцилат (внутрішній стандарт).

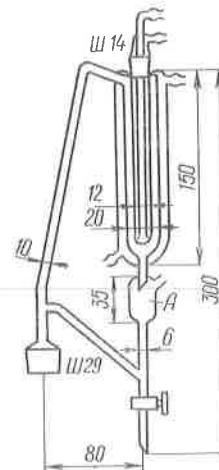


Рис. 2. Удосконалений прилад для визначення ефірної олії в рослинній сировині:

А — приймач для збирання ефірної олії.

ку оцтової кислоти) та ментилацетату (метод омілювання). Ці методи досить тривалі і низькоселективні. В лікарській рослинній сировині та настойці м'яти за ДФ X визначається загальна кількість ефірної олії без визначення її окремих компонентів.

Останнім часом опубліковано ряд робіт (1, 5—7) щодо газохроматографічного визначення окремих компонентів ефірної олії м'яти холодної. Однак визначенню біологічно активних компонентів в рослинній сировині та лікарських препаратів м'яти приділялося мало уваги. Метою роботи було вивчення умов і розробка методики газохроматографічного визначення 1-ментолу, 1-ментилацетату і 1-ментону в лікарській рослинній сировині, ефірній олії та настойці м'яти холодної.

При порівнянні одержаних результатів (табл., рис. 1) видно, що вміст і співвідношення 1-ментолу, 1-ментилацетату та 1-ментону в рослинній сировині, ефірній олії та настойці м'яти холодної від серії до серії помітно коливається. Звідси випливає, що оцінка якості рослинної сировини і настоїки м'яти за загальним вмістом ефірної олії не може давати точної інформації про вміст в них біологічно активних речовин. Запропонована методика дає таку можливість.

Вміст 1-ментолу, 1-ментилацетату і 1-ментону в досліджуваних об'єктах і метрологічні характеристики методики їх визначення за допомогою газорідинної хроматографії

Речовини, що визначаються	Метрологічні характеристики	Рослинна сировина			Ефірна олія м'яти		
		с. 20985	с. 20986	с. 1460986	с. 140485	с. 80585	с. 4430485
1-ментол	\bar{X} (вміст, %)	1,095	0,277	0,843	37,68	41,25	37,27
	σ	0,0189	0,0057	0,0037	0,458	0,788	0,716
	σ	0,0077	0,0026	0,0017	0,205	0,394	0,292
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,020	0,007	0,005	0,57	1,25	0,75
	$\pm A, \%$	1,82	2,58	0,55	1,51	3,04	2,02
1-ментил-ацетат	\bar{X} (вміст, %)	0,097	0,137	0,175	12,44	3,72	8,89
	σ	0,0024	0,0031	0,0031	0,138	0,059	0,056
	σ	0,0010	0,0014	0,0014	0,062	0,030	0,023
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,002	0,003	0,003	0,17	0,09	0,06
	$\pm A, \%$	2,61	2,83	2,21	1,38	2,54	0,66
1-ментон	\bar{X} (вміст, %)	0,184	0,149	0,098	16,73	22,32	16,44
	σ	0,0047	0,0041	0,0011	0,239	0,560	0,252
	σ	0,0019	0,0019	0,0005	0,107	0,280	0,103
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,005	0,005	0,001	0,29	0,89	0,26
	$\pm A, \%$	2,66	3,48	1,33	1,77	3,99	1,61
		Настойка м'яти					
		c. 40684	c. 442280485	c. 131285	c. 100386	c. 191086	
1-ментол	\bar{X} (вміст, %)	1,86	1,87	2,03	2,62	3,47	
	σ	0,0210	0,0230	0,0308	0,0510	0,0391	
	σ	0,0086	0,0094	0,0138	0,0277	0,0160	
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,02	0,02	0,04	0,06	0,04	
	$\pm A, \%$	1,18	1,29	1,88	2,40	1,19	
1-ментил-ацетат	\bar{X} (вміст, %)	0,29	0,41	0,321	сліди	0,110	
	σ	0,0076	0,0035	0,0036		0,0044	
	σ	0,0031	0,0015	0,0016		0,0017	
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,01	0,01	0,004		0,004	
	$\pm A, \%$	2,74	0,95	1,38		4,23	
1-ментон	\bar{X} (вміст, %)	1,06	1,03	1,47	1,67	1,07	
	σ	0,0098	0,0104	0,0112	0,0278	0,138	
	σ	0,0040	0,0043	0,0050	0,0124	0,0056	
	\bar{X}						
	$I_{0,95}$	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	
	$\pm A, \%$	0,97	1,06	0,94	2,07	1,36	

На відміну від фармакопейних описана методика більш об'єктивна, інформативна (одночасно визначається три речовини), потребує менше часу і малої кількості зразка для аналізу. Одержані результати можуть бути використані як критерії для оцінки якості та стандартизації лікарської рослинної сировини, ефірної олії та настоїки м'яти холодної.

Експериментальна частина

Визначення проводили на хроматографі ЛХМ-80 (6-а модель) з детектором за тепlopровідністю. Використовували колонку 3м×3 мм з нержавіючої сталі з 5% Супероксом 20M на хромосорбі W-HW (100—120 меш). Усі визначення проводили за таких умов: температура випарювача — 170 °C, детектора — 150 °C, струм детек-

тора — 120 мА. Температура колонки підвищувалась від 80 до 120 °С з швидкістю 1,5 °С/хв, швидкість діаграмної стрічки — 240 мм/год. Час хроматографування — 25 хв. Швидкість гелю — 15 мл/хв.

Як стандартну речовину використовували l-ментол, що відповідав вимогам ДФ Х. l-Ментилацетат було одержано ацетилуванням l-ментолу, l-ментон — окисленням l-ментолу хромовою сумішшю.

Метилсаліцилат використовували як внутрішній стандарт (для зручності відмірювання був приготовлений 12,40% розчин (m/v) метилсаліцилату в гексані).

Для визначення градуювальних коефіцієнтів l-ментолу, l-ментилацетату та l-ментону по відношенню до метилсаліцилату було приготовано модельну суміш цих речовин у співвідношенні, близькому до їх пропорцій в ефірній олії м'яти холодної.

Попередньо за допомогою газорідинної хроматографії (метод нормалізації) було визначено, що l-ментол вміщував 5,90% d-ізоментолу, що узгоджується з літературними даними (3), а l-ментилацетат — 3,40% d-ізоментилацетату. При розрахунку градуювальних коефіцієнтів вводили поправку на вміст цих d-ізомерів.

Величини градуювальних коефіцієнтів за описаних умов хроматографування становили: для l-ментолу — 0,614, l-ментилацетату — 0,710, l-ментону — 0,739.

Вміст l-ментолу, l-ментилацетату та l-ментону в рослинній сировині, ефірній олії та настойці м'яти розраховували за формулою

$$C_x, \% = \frac{K_x \cdot S_x \cdot V_{ct} \cdot C_{ct}}{S_{ct} \cdot A}, \text{де}$$

K_x — градуювальний коефіцієнт речовини, що визначається,

S_x — площа піка речовини, що визначається,

S_{ct} — площа піка внутрішнього стандарту,

C_{ct} — концентрація розчину внутрішнього стандарту, %,

V_{ct} — доданий об'єм розчину внутрішнього стандарту,

A — наважка рослинної сировини, ефірної олії або настойки м'яти холодної.

Ефірна олія. До 0,7 г ефірної олії м'яти додавали 2 мл розчину внутрішнього стандарту, перемішували, відбирали 0,2—0,3 мкл одержаної суміші і вводили у хроматограф. Хроматографування вели в описаних умовах.

Рослинна сировина. 10 г листа м'яти різаного вміщували в колбу на 500 мл з шліфом 29, додавали 100—150 мл води і відганяли ефірну олію в приладі за методом 2а ДФ Х. Розміри приладу були зменшені з метою зменшення втрат ефірної олії і підвищення точності визначення. У той же час для збереження ефективності ходильника в нього був введений додатковий елемент (рис. 2). Було встановлено, що повна відгонка ефірної олії з наважки 10 г листа м'яти різаного відбувається за 45 хв.

До виділеної ефірної олії у приймач А додавали 0,5 мл розчину внутрішнього стандарту, перемішували і 0,2—0,3 мкл одержаної суміші хроматографували в зазначених умовах.

Настойка. До 8,3 г (10 мл) настойки м'яти додавали 2 мл розчину внутрішнього стандарту, перемішували і 0,2—0,3 мкл одержаної суміші хроматографували в зазначених умовах.

В и с н о в к и

1. Запропоновано методику визначення l-ментолу, l-ментилацетату та l-ментону в рослинній сировині, ефірній олії та настойці м'яти холодної за допомогою газорідинної хроматографії на нерухомій фазі Суперокс 20М при застосуванні метилсаліцилату як внутрішнього стандарту.

2. Проведено визначення цих речовин в кількох серіях рослинної сировини, ефірної олії та настойки м'яти холодної. Показано, що вони помітно відрізняються як за вмістом, так і за співвідношенням l-ментолу, l-ментилацетату та l-ментону.

3. Запропонована методика має переваги перед фармакопейними методами і може бути використана для контролю якості лікарської рослинної сировини, ефірної олії та настойки м'яти холодної.

1. Газохроматографическое исследование качественного состава и определение количественного содержания компонентов, входящих в состав масла мяты перечной / Евтушенко Н. С., Чичиро В. Е., Антонов А. А. и др. // Хроматография в биологии и

медицине : Тез. докл. I Всесоюз. конф.—М., 1983.—С. 230; 2. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М. : Медицина, 1968.—1079 с.; 3. Евтушенко Н. С., Белов Ю. П., Чумаченко Н. Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе рацемических и оптически активных форм камфоры и ментола // Хроматография в биологии и медицине : Тез. докл. I Всесоюз. конф.—М., 1983.—С. 229; 4. Макистина Н. П. Контроль качества растительных лекарственных препаратов / Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. Запорожье, 23—25 окт. 1984 г.—Запорожье, 1984.—С 244;

5. Analytical Method Committee. Application of gas-liquid chromatography to the Analysis of Essential oils. Part IV. Determination of limonene and 1,8-cineol in oils of peppermint (varieties Mentha) // Analyst.—1978.—Vol. 103.—P. 375—381; 6. Bichi C., Frattini B. Quantitative determination of pulegone in peppermint oils // J. Chromatogr.—1980.—Vol. 190.—P. 471—474; 7. Sang J. P. Estimation of methone, methofuran, methyl acetate and menthol in peppermint oil by capillary gas chromatography // Ibid.—1982.—Vol. 253.—P. 375—381.

Надійшла в редакцію 16.02.87.

QUANTATIVE DETERMINATION OF 1-MENTHOL, 1-MENTHYL ACETATE AND 1-MENTHONE IN PLANT RAW MATERIAL, ESSENTIAL OIL AND TINCTURE OF PEPPERMINT WITH HELP OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY

S. V. SUR, F. M. TULUPA, M. V. MILUKIN

Institute of colloid chemistry and chemistry of water, Academy of science of Ukrainian SSR

SUMMARY

Quantitative determination method of 1-menthol, 1-menthyl acetate and 1-menthone in plant raw material, essential oil and tincture of peppermint by using GLC has been proposed. The column (3m×3mm) packed by 5% Superox on Chromosorb W-HW (100—120 mesh) was used. Methylsalicylate was applied as internal standard.

Proposed method may be used for the control of the quality of plant raw material, essential oil and tincture of peppermint.

УДК 615.244.454.2.014.22.001.42

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

О. В. ДУЄВА, В. О. ГОЛОВКІН, Є. Г. КНИШ

Запорізький медичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ VIII

Розробка технології та біофармацевтичне вивчення супозиторіїв препарату Е

Розробка раціонального складу і технології стабільних лікарських форм — супозиторіїв вимагає проведення комплексних досліджень з застосуванням біофармацевтичних та фармакокінетичних експериментів (2,3). Важливе значення при цьому надається методам математичного планування, які сприяють оптимізації дослідної роботи (4).

Ми поставили за мету вивчити вплив деяких основ і ПАР, які широко вживаються у виробництві супозиторіїв, на показники якості супозиторіїв з фармакологічною речовиною під умовою назвою «препарат Е». Препарат Е — похідне тріазолу, білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді; відноситься до практично нетоксичних речовин з високою гепатозахисною, антиоксидантною і протизапальною дією (5, 6).

На основі фізико-хімічних властивостей цієї речовини здійснювали вибір оптимального складу супозиторіїв та їх біофармацевтичне вивчення.

Вибір допоміжних речовин для супозиторіїв проводили згідно зі схемою латинського квадрата без повторних дослідів (7). Вивчали вплив супозиторійних основ (а₁ — заводської жирової основи, а₂ — ланолевої основи, а₃ — твердого жиру на гідронайон пальмоядеровій олії, а₄ — поліетиленгліколевої основи — ПЕО 1500 — ПЕО 400 (9:1), ПАР (в₁ — твіну 80, в₂ — емульгатора № 1, в₃ — емульгатора Т-2, в₄ — ОС-20) та їх

концентрацій ($c_1 = 0,5\%$, $c_2 = 1\%$, $c_3 = 2\%$, c_4 — без ПАР) на інтенсивність вивільнення препарату Е з супозиторних композицій через 30 (y_1), 60 (y_2) і 120 (y_3) хв при одночасному контролі температури топлення і часу повної деформації супозиторіїв на ліпофільних основах, часу розчинення для супозиторіїв на поліетиленгліколевій основі.

Супозиторії готовили методом виливання у форми розтопленої композиції основи і ПАР, змішаної з препаратом Е шляхом розтирання його із сплавом. Маса супозиторіїв по 1,5 г, вміст препарату Е у кожному супозиторії — 0,05 г. Контроль якості виготовлених супозиторіїв проводили згідно з ДФ Х. Відхилення у масі окремих супозиторіческих форм не перевищували $\pm 5\%$, температура топлення супозиторіїв на ліпофільних основах — $+35 \pm 1^\circ\text{C}$, час повної деформації — 6—9 хв, час розчинення супозиторіїв на гідрофільній основі — до 7 хв.

Вивільнення препарату Е вивчали у статичних умовах при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в ізотонічний розчин натрію хлориду через целофанову мембрانу завтовшки 0,3 мм і площею 10 см². Кількісне визначення речовини в діалізаті здійснювали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 233 нм. Розрахунок процента вмісту препарату в діалізаті (y) по відношенню до вмісту в супозиторії проводили за формулою

$$y = \frac{D_1 \cdot 0,005 \cdot a \cdot 100}{D_0 \cdot v \cdot p}, \text{де}$$

D_1 — оптична густина дослідженого розчину,

D_0 — оптична густина розчину з відомою концентрацією (0,005 г/100 мл),

a — розведення,

v — об'єм діалізату, мл,

p — вміст препарату Е у супозиторії, г.

Таблиця 1

Матриця планування експерименту і результати дослідження супозиторіїв з препаратом Е

№ дослідів	A — основа	B — ПАР	C — концентрація ПАР	% вивільнення препарату Е через хв		
				30(y_1)	60(y_2)	120(y_3)
1	a_1	B_1	C_1	0,54	1,43	3,04
2	a_1	B_2	C_2	0,27	0,74	2,17
3	a_1	B_3	C_3	0,27	0,87	3,48
4	a_1	B_4	C_4	0,09	0,26	1,08
5	a_2	B_1	C_2	23,25	32,61	52,18
6	a_2	B_2	C_1	7,15	21,74	34,78
7	a_2	B_3	C_4	6,26	14,78	21,74
8	a_2	B_4	C_3	10,73	23,48	47,83
9	a_3	B_1	C_3	2,70	3,04	13,91
10	a_3	B_2	C_4	0,54	1,04	3,48
11	a_3	B_3	C_1	0,72	0,86	1,30
12	a_3	B_4	C_2	1,07	1,22	5,22
13	a_4	B_1	C_4	11,62	36,96	73,91
14	a_4	B_2	C_3	16,99	22,17	45,65
15	a_4	B_3	C_2	19,67	26,10	46,96
16	a_4	B_4	C_1	22,35	37,39	60,82

В таблиці 1 наведено матрицю планування експерименту та результати визначення кінетики вивільнення препарату Е з супозиторіческих композицій.

Статистичний аналіз одержаних даних (табл. 2) показав, що на кінетику вивільнення значуще впливає природа основи (фактор А); відібрані ПАР та їх концентрація, навпаки, не мають значущого впливу (при рівні значущості 0,05) на цей параметр оптимізації.

Перевірка за критерієм Дункана значущості різниці між середніми результатами вивільнення для всіх відрізків часу в залежності від основи дала можливість одержати наступний ранговий ряд: $a_4 > a_2 > a_3$ (a_1).

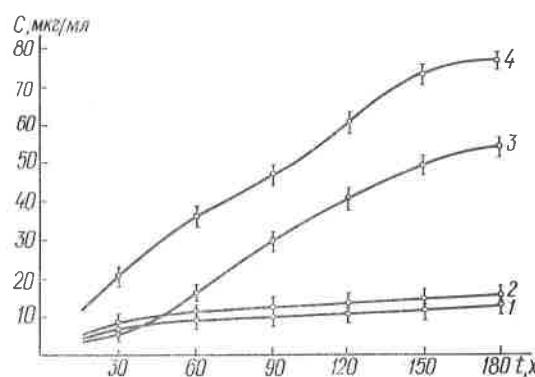
Отже, кращою основою для виготовлення супозиторіїв з препаратом Е виявилась композиція поліетиленгліколів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1.

Серії супозиторіїв на цій основі готували виливанням розплавленої при 45—47 °C супозиторної маси в охолоджені форми з-під напівавтоматичного пристрою

Франко — Креспі згідно з технологічною схемою, прийнятою при виробництві супозиторіїв на Горьковському хіміко-фармацевтичному заводі.

Одержані зразки упаковували в парафінований папір і встановлювали експериментальний строк їх зберігання. З цією метою супозиторії вміщували в терmostатовану камеру при $+30^{\circ}\text{C}$ і періодично через 92 доби (1) контролювали вміст діючої речовини спектрофотометричним методом (при

довжині хвилі 233 нм, $E_1^{\text{cm}} = 88,52 \pm 1,15$) та відсутність можливих продуктів розкладу хроматографічним методом (тонкошарова хроматографія на пластинах силуфол, система пропанол—акетон—оцтовая кислота — вода (5:5:3:1), проявник —



пари йоду). Вирахуваний строк зберігання становить за одержаними даними 760 діб, що цілком достатньо для організації і проведення наступних біофармацевтичних і фармакокінетичних досліджень.

Таблиця 2
Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення препарату Е

Джерело дисперсії	у	Кількість ступенів вільності	Сума квадратів	Середній квадрат	Перевірка значущості	
					F експер.	F табл.
Фактор А	Y_1	3	850,86	283,62	12,25	4,8
	Y_2	3	2759,93	919,98	35,59	4,8
	Y_3	3	8316,32	2772,10	37,18	4,8
Фактор В	Y_1	3	28,58	9,53	0,41	4,8
	Y_2	3	162,81	54,27	2,09	4,8
	Y_3	3	724,00	241,34	3,23	4,8
Фактор С	Y_1	3	83,00	27,67	1,19	4,8
	Y_2	3	25,32	8,44	0,33	4,8
	Y_3	3	20,96	6,99	0,09	4,8
Залишок	Y_1	6	138,96	23,16	—	—
	Y_2	6	155,13	25,85	—	—
	Y_3	6	447,40	74,57	—	—
Сума	Y_1	15	1101,40	—	—	—
	Y_2	15	3103,19	—	—	—
	Y_3	15	9508,67	—	—	—

Кінетику вивільнення препарату Е із зразків супозиторіїв на поліетиленгліколевій основі визначали динамічним методом через ізольовану кишку щурів у терmostатованій ізотонічній розчині натрію хлориду. Свіжовідпрепаровану і відмиту в ізотонічному розчині кишку щурів з розміщеним у ній супозиторієм закріплювали до корзинки вітчизняного приладу АК-1, який призначено для визначення розчинення лікарських форм. Ритм коливання корзинки становив 30 коливань/хв, відбір проб діалізату і негайне поповнення його свіжим розчином проводили через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 і 180 хв. У діалізаті встановлювали концентрацію вивільненого препарату Е. Для порівняння визначали також криві вивільнення препарату в однакових умовах з водного розчину — мікроклізми і з супозиторіїв на ліпофільних основах. Розрахунки процента вивільнення (С) проводили за формулою

$$C = \frac{C_1 + \left[v \cdot \sum_{i=1}^{n-1} C_i (n-i) \right]}{V} \cdot \frac{1}{V} \cdot p \cdot 100, \text{ де}$$

C_1 — концентрація речовини у відібраній пробі, мкг/мл,

v — об'єм проби діалізату, мл,

V — загальний об'єм діалізату, мл,

n — число проб,

p — вміст речовини у супозиторії,

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i (n-1)$ — сумарна концентрація речовини в усіх попередніх пробах, мкг/мл.

Результати шести паралельних визначень опрацьовані статистично і наведені на рисунку. Як видно з одержаних даних, на інтенсивність вивільнення препарату Е з супозиторіїв істотно впливає природа допоміжних речовин. Найкраще вивільнення через стінку прямої кишки щурів відмічається для супозиторіїв на поліетиленгліколевій основі, яке за інтенсивністю наближається до кривої вивільнення препарату Е з водного розчину. Найбільш низьке вивільнення спостерігали з заводської жирової основи.

Висновки

1. Вивчено вплив допоміжних речовин на показники якості супозиторіїв з препаратом Е і відібрано для виготовлення супозиторіїв з ним поліетиленгліколеву основу складу ПЕО 1500 — ПЕО 400 (9 : 1).

2. Біофармацевтичне дослідження вивільнення препарату Е з супозиторіїв через ізольовану пряму кишку щура на вітчизняному приладі АК-1 підтверджує переваги запропонованого складу супозиторічних композицій на гідрофільній основі перед такими ж на ліпофільних основах.

3. Встановлено експериментальний строк зберігання супозиторіїв з препаратом Е, який триває 760 діб.

1. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре : И 42-2-82 / Минздрав СССР. Минздрав СССР : Введ. 01.07.83.— М., 1983.— 9 с.; 2. Головкин В. А. Пути повышения эффективности исследований при разработке ректальных лекарственных форм // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР, 23—25 окт. 1984 г.— Запорожье, 1984.— С. 88—89; 3. Головкин В. А. Общие закономерности создания лекарственных форм для ректального введения // Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. «Современные аспекты создания и исследования лек. форм», 30—31 окт. 1984 г.— Баку, 1984.— С. 29—30; 4. Дуева О. В., Сарбаш Т. В., Ешанова Т. Ф. Разработка технологии и изучение стабильности инъекционного раствора нового фармакологического средства — препарата Е // Тез. докл. респ. науч. конф. «Оптимизация лекарств. обеспечения и пути повышения эффективности фармац. науки», 21—22 окт. 1986 г.—Х., 1986.— С. 82; 5. Использование моделирования для оптимизации многофакторных исследований в фармацевтической технологии / Головкин В. А., Грошевый Т. А., Слободянюк Н. Н. и др. // Тез. докл. конф. «Актуал. вопр. поиска и технологии лекарств», 3—5 сент. 1981 г.—Х., 1981.— С. 82; 6. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента. 2. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью латинских, греко-латинских и (гипер)-греко-латинских квадратов : Метод. рекомендации / Тенцова А. И., Грошевый Т. А., Каленюк Т. Г. и др. Минздрав СССР. Всесоюз. пробл. комиссия «Фармация» АМН СССР. Запорож. мед. ин-т.—Запорожье, 1981.— 64 с.; 7. Поиск и создание противовоспалительных средств в ряду азагетероциклов / Мазур И. А., Дунаев В. В., Головкин В. А. и др. // Тез докл. науч. конф., посвящ. 200-летию высшего фармац. образования в Литве «Достижения фармац. наук — в практику здравоохранения, 18 дек. 1985 г.— Каунас, 1985.— С. 136—137.

Надійшла в редакцію 05.01.87.

OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY AND EXAMINATION OF RECTAL DRUG FORMS

O. V. DUYEVA, V. O. GOLOVKIN, E. G. KNYSH
Zaporozhye Medical Institute

SUMMARY

Communication VIII

Development of the Technology and Biopharmaceutic Investigation of Drug E Suppositories

A study is presented of the some hydrophilic and lipophilic bases, surface active substances and their concentrations of the biopharmaceutic indices of the quality of suppositories containing a pharmacological agent of hepatotropic action under the

conventional name «Drug E». It was shown that the polyethyleneglycol base ensures most intensive liberation of the substance; experimental validity of the suppositoria on this base is 760 days. Based on device AK-1 the authors propose a dynamic method of controlling liberation of the substance from suppositoria via a separated rectum of rats into a thermostatable isotonic sodium chloride solution.

УДК 615.33:615.453.2.011.3

ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОСТУ МІЦНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПОРОШКІВ ПРИ ЇХ УЩІЛЬНЕННІ

П. П. ПЕЧЕРСЬКИЙ

Запорізький медичний інститут

До цього часу за кордоном і на вітчизняних фармацевтичних заводах майже всі таблетки одержують з гранульованих лікарських порошків (1, 9). Тільки близько 10% усіх порошків таблетується без гранулювання, тобто прямим пресуванням (5). Таке положення пояснюється насамперед тим, що при прямому пресуванні виникає ряд складних технологічних проблем (6), які з позиції фізико-хімічної механіки можливо реалізувати за допомогою вібрації (3, 7, 8). Однак

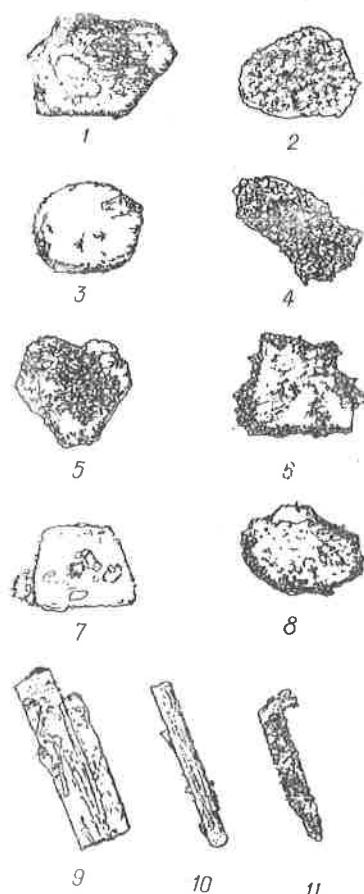


Рис. 1. Мікрофотографії часток досліджуваних лікарських порошків:
1 — анальгін, 2 — стрептоцид, 3 — фітин, 4 — сульфадимезин, 5 — фенолфталейн, 6 — амідопрін, 7 — теобромін, 8 — коефін-бензоат натрію, 9 — левоміцетин, 10 — анальгін, 11 — коефін-бензоат натрію.

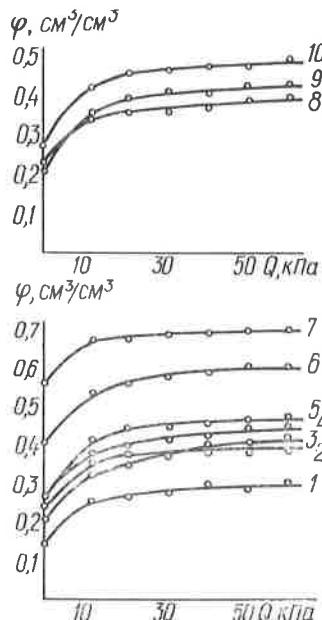


Рис. 2. Залежність ступеня заповнення об'єму порошків ϕ від величини ущільнюючого зусилля Q :
1 — анальгін, 2 — стрептоцид, 3 — фітин, 4 — сульфадимезин, 5 — фенолфталейн, 6 — амідопрін, 7 — теобромін, 8 — коефін-бензоат натрію, 9 — левоміцетин, 10 — анальгін, 11 — коефін-бензоат натрію.

при цьому необхідне вивчення міцнісних властивостей негранульованих лікарських порошків з метою одержання у процесі вібропресування таблеток з заданими властивостями.

В роботі вивчалась закономірність росту міцності лікарських порошків при їх ущільненні під дією зовнішнього навантаження. Дослідженням піддавалися порошки фармакопейної якості з різними фізико-технологічними характеристиками. Мікрофотографії часток досліджуваних порошків наведені на рис. 1. В експериментах за допомогою

приладу (4) визначали міцність на розрив Рп і ступінь заповнення об'єму ф порошків, ущільнених під дією зовнішнього зусилля від 12 до 61 кПа. Результати дослідження наведені на рисунках 2 і 3.

Як показали вимірювання, при наростанні ущільнюючого зусилля Q щільність упаковки часток Φ змінюється порівняно в незначному інтервалі (рис. 2). Максимальна зміна Φ була дворазовою, від 0,2 до 0,4 см³/см³ для порошків фітину, левоміцетину, кофеїну-бензоату натрію і від 0,4 до 0,6 см³/см³ для порошку амідопірину.

Проведені вимірювання показали також, що при наростанні ущільнюючого зусилля Q одночасно із зміною ступеня заповнення об'єму збільшується і міцність

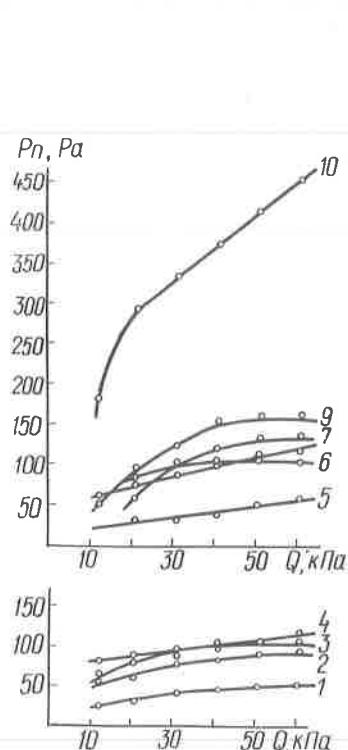


Рис. 3. Залежність міцності порошків Рп від величини ущільнюючого зусилля Q :

1 — левоміцетин, 2 — сульфадимезин, 3 — анальгін, 4 — норсульфазол, 5 — теобромін, 6 — стрептоцид, 7 — фенолфталейн, 8 — амідопірин, 9 — кофеїн-бензоат натрію, 10 — левоміцетин, 10 — фітин.

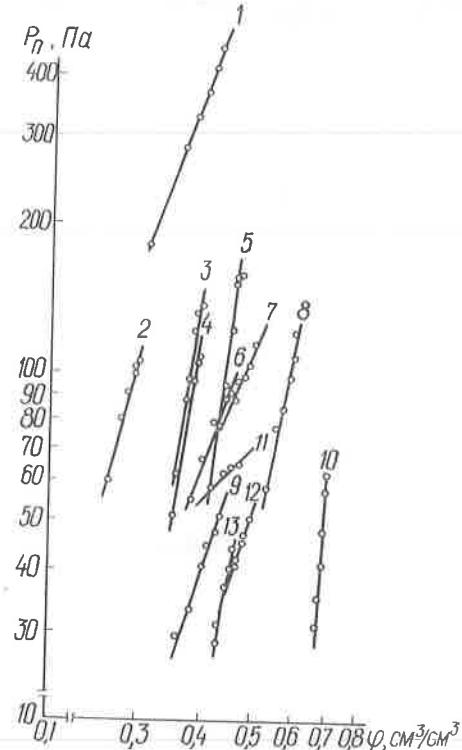


Рис. 4. Залежність міцності порошків Рп від ступеня заповнення об'єму ф:

1 — фітин, 2 — анальгін, 3 — кофеїн-бензоат натрію, 4 — стрептоцид, 5 — фенолфталейн, 6 — сульфадимезин, 7 — норсульфазол, 8 — амідопірин, 9 — левоміцетин, 10 — теобромін, 11 — фенацетин (50 мкм), 12 — фенацетин (63 мкм), 13 — фенацетин (100 мкм).

шару порошків Рп. Залежність Рп—Q наведена на рис. 3 (міцність Рп вимірювали при нормальному напрямі зусилля Q до перерізу розриву). Характер залежності Рп—Q схожий для всіх досліджуваних порошків, однак абсолютні величини міцності та інтервали її значень істотно різні: від 50 Па до 450 Па.

Порівнюючи залежності Φ —Q і Рп—Q, можна бачити, що при ущільненні порошків міцність їх зростає в значно більшій мірі, ніж ступінь заповнення об'єму, тобто їх щільність. Тому взаємозв'язок між міцністю і геометричною характеристиками ущільнених зразків Рп і Φ в логарифмічних координатах апроксимується прямими лініями з великим кутом нахилу до осі абсцис (рис. 4). Ця залежність, як і для більшості дисперсних пористих структур (2), описується рівнянням виду $R_p = A\Phi^m$, де A і m константи. Константа A чисельно дорівнює міцності ущільненого зразка при $\Phi=1$, показник m являє собою тангенс кута нахилу прямої Рп— Φ і для досліджуваних порошків характеризується значеннями від 2 до 20.

Залежно від того, що виявляє переважний вплив на збільшення міцності (ріст числа контактів або підвищення їх міцності), змінюється і характер залежності Рп— Φ . Так, з наведених даних видно, що у порошків теоброміну, фенолфталейну,

стрептоциду, кофеїну-бензоату натрію значний приріст міцності виникає за рахунок змінення контактів. Відповідно прямі Рп—Ф для цих порошків характеризуються великим кутом нахилу до осі абсцис. У той же час зв'язок між Рп—Ф визначається тим, наскільки під дією ущільнюючого навантаження змінюється щільність часток. Для порошків фітину, анальгіну, сульфадимезину, норсульфазолу, амідопірину, левоміцетину, міцність контактів між частками яких мало змінюється при підтискуванні, міцність ущільнених зразків збільшується головним чином за рахунок росту числа контактів. Тому прямі Рп—Ф для цих порошків характеризуються меншим кутом нахилу до осі абсцис.

З наведених даних (прямі 11, 12, 13) також видно, що по мірі збільшення розміру часток щільність упаковки і число контактів під впливом ущільнюючого зусилля змінюється в меншій мірі. Так, відносно велики частки (100 мкм) порошку фенацетину у порівнянні з частками 50 і 63 мкм ущільнюються досить щільно вже під дією власної ваги і вплив ущільнюючого зусилля не приводить до значної зміни Ф. У таких випадках міцність порошку зростає майже виключно в результаті змінення контактів і прямі 13 наближаються до вертикалі.

На зміну упаковки часток під дією зовнішнього тиску впливає форма і поверхня часток порошків. Ці фактори зумовлюють величину тертя при переміщенні часток одних відносно других і тим самим впливати на характер залежності Рп—Ф. Так, частки порошку фенацетину (50 мкм), які мають ізодіаметричну форму і більш гладку поверхню (рис. 1), легше в порівнянні з іншими порошками переміщаються одні відносно других. Завдяки цьому під дією ущільнюючого зусилля значно змінюється величина Ф і міцність зростає переважно внаслідок збільшення числа контактів. Пряма 11 в координатах Рп—Ф для цього порошку характеризується малим кутом нахилу до осі абсцис.

Частки порошків теоброміну, фенолфталеїну, стрептоциду, кофеїну-бензоату натрію мають анізодіаметричну форму і шерстку поверхню, що зумовлює значне тертя між ними при ущільненні. Число контактів при цьому змінюється незначно, і приріст міцності у цих порошків виникає за рахунок збільшення міцності індивідуальних контактів. Прямі Рп—Ф для теоброміну, фенолфталеїну, стрептоциду, кофеїну-бензоату натрію характеризуються відносно великим кутом нахилу до осі абсцис.

Висновки

1. Встановлено, що дія ущільнюючого зусилля приводить до підвищення міцності порошків за рахунок росту числа контактів і зростання їх міцності.

2. Характер залежності Рп—Ф визначається тим, який з цих процесів переважає. Чим значніше приріст міцності за рахунок змінення контактів, тим більш крутий нахил до осі абсцис має пряма Рп—Ф. Чим легше переупаковуються частки під дією ущільнюючого зусилля, тим в більшій мірі змінюється щільність порошку, а нахил прямої Рп—Ф при цьому зменшується.

1. Борзунов Е. Е. Исследование в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ : Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.—Львов, 1972.—40 с.; 2. Влияние аутогезионных характеристик цементных сырьевых материалов на их прессуемость / Зимон А. Д., Тимашев В. В., Андрианов Е. И. и др. // Стр-во и архитектура.—1975.—Т. 18, № 11.—С. 75—79; 3. Колман-Иванов Э. Э. Таблетирование в химической промышленности.—М. : Химия, 1976.—200 с.; 4. Печерський П. П., Гладіщев В. В. Прилад для визначення міцніших характеристик порошкових лікарських препаратів // Фармац. журн.—1985.—№ 4.—С. 55—58; 5. Таблеточные машины в медицинской промышленности / Колман-Иванов Э. Э., Белоусов В. А., Борзунов Е. Е. и др.—М. : Медicina, 1975.—180 с.; 6. Федін В. Ф., Сиряченко А. Р., Белоусов В. А. Прямое прессование порошковых лекарственных веществ // Хим.-фармац. журн.—1978.—Т. 12, № 5.—С. 110—114; 7. Шаталова И. Г., Горбунов Н. С., Лихтман В. Н. Физико-химические основы вибрационного уплотнения порошковых материалов.—М. : Наука, 1965.—163 с.; 8. Evanst By P. F., Millman R. S. The vibratory packing of powders // Powder Metallurgy.—1964.—Vol. 7, N 13.—P. 50—63; 9. Gerušer L. Tabletování bez granulace // Csl. Farm.—1968.—гос. 17, N 1.—S. 42—44.

Надійшла в редакцію 27.03.87.

A STUDY OF THE REGULARITIES OF THE GROWTH OF STRENGTH
OF DRUG POWDERS DURING THEIR COMPRESSION

P. P. PECHERSKY
Zaporozhye Medical Institute

S U M M A R Y

It was established of as a result of this investigation that compression effort leads to an increase of the strength of drug powders due to the growth of the number of contacts and increase of the strength of these contacts.

УДК 577.71:615.2:615.3-53

**ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОДИНАМІКИ ТА ФАРМАКОКІНЕТИКИ
КАЛІЮ ГЛУТАМИНАТУ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ**

В. Г. ЗАПАДНЮК, Л. П. КУПРАШ, М. У. ЗАІКА,
С. О. ОРАНСЬКА, Л. Б. ШАРАБУРА
НДІ геронтології АН СРСР, м. Київ

При старінні у людини змінюються всмоктування, розподіл, біотрансформація та елімінація ліків. Це приводить до сповільнення виведення ліків з організму старих людей і тварин і збільшення їх концентрації в тканинах. Зокрема, у пацієнтів старших вікових груп підвищується концентрація у крові β-адреноблокаторів (8), серцевих глікозидів (1), барбітуратів (7), лідокаїну (3), антибіотиків (9), фуро-семіду (5).

Вікові зміни фармакокінетики значною мірою зумовлюють зростаючу частоту побічних реакцій і ускладнень при лікуванні пацієнтів старих вікових груп. У зв'язку з цим доцільно вивчати взаємозв'язок між фармакокінетикою і фармакодинамікою лікарських препаратів для раціоналізації лікарської терапії, її індивідуалізації та одержання максимального лікувального ефекту при відсутності побічної дії.

Мета цієї роботи — вивчення вікових особливостей фармакокінетики і фармакологічної активності нового препарату — калію глутамінату, однозамінної калієвої солі глутамінової кислоти, що нормалізує обмінні процеси і функції старіючого організму (2), створеного в лабораторії експериментальної фармакології Інституту геронтології АМН СРСР.

Вікові особливості фармакокінетики калію глутамінату вивчали в дослідах на молодих (8—10 міс) і старих (2,5—3 роки) кролях та молодих (6—8 міс) і старих (24—26 міс) білих щурах. Препарат вводили внутрішньовенно в дозах 50 мг/кг кролям, 50 і 500 мг/кг — щурам. Кров для дослідів брали з вени через 5, 10, 15, 30, 45 і 90 хв. Калій визначали в еритроцитах, плазмі крові і в тканинах (міокарді, нирках, печінці) методом полум'яної фотометрії. На підставі виконаних дослідів з використанням одночастевої моделі розраховували параметри, які характеризують фармакокінетику препарату: період напіввиведення ($T_{1/2}$), константу елімінації (K_{el}), об'єм розподілу (V), загальний кліренс (Cl_r), площину під фармакокінетичною кривою ($S^0-\infty$) (4).

На молодих та старих кролях викликали експериментальну строфантинову аритмію введенням тваринам строфантину К в дозі відповідно 0,20 і 0,15 мг/кг. Електрокардіограму записували в V грудному відведенні на одноканальному електрокардіографі «Салют» при швидкості руху стрічки 50 мм/с перед введенням через 15, 30, 45, 60, 75, 90 с, 2, 8, 10 хв і далі через кожні 5 хв до 90 хв після введення строфантину.

Максимальна концентрація калію в плазмі крові у кролів обох вікових груп визначається через 5 хв після внутрішньовенного введення калію глутамінату і по-вільно знижується до початкового рівня в молодих кролів через 45 хв, у старих — через 90 хв (табл. 1). Концентрація калію в еритроцитах підвищується вже в перші хвилини після введення препарату у кролів обох вікових груп і більш тривалий час залишається підвищеною у старих тварин. Виявлено залежність між дозою введе-

ного препарату і концентрацією калію в еритроцитах у старих кролів: у той час як при введенні малої дози калію глутамінату приріст концентрації калію в еритроцитах був незначним, при введенні великих доз препарату концентрація калію в еритроцитах досягла таких величин, як у молодих тварин.

Таблиця 1

Концентрація калію в еритроцитах та плазмі крові молодих і старих кролів після введення калію глутамінату (n=12)

Час дослідження	Концентрація калію, ммол/л			
	плазма		еритроцити	
	25 мг/кг	25 мг/кг	50 мг/кг	50 мг/кг
<i>Молоді кролі</i>				
Вихідні дані	4,1±0,3	4,2±0,8	71,6±1,1	71,9±1,3
Через 5 хв	7,3±0,5	7,8±0,4	78,6±0,9	88,4±1,0
Через 15 хв	5,2±0,1	5,6±0,3	75,4±0,6	81,3±0,9
Через 30 хв	4,7±0,4	4,9±0,5	72,1±1,0	72,9±1,2
Через 45 хв	4,3±0,3	4,1±0,2	71,9±1,3	72,5±0,9
Через 60 хв	4,1±0,2	4,3±0,6	71,3±1,1	71,7±1,2
Через 90 хв	4,0±0,1	4,2±0,4	71,5±0,8	71,4±1,0
<i>Старі кролі</i>				
Вихідні дані	3,9±0,3	3,8±0,4	62,9±0,7	62,1±0,4
Через 5 хв	7,0±0,5	7,6±0,6	64,3±0,6	71,3±0,9
Через 15 хв	6,6±0,4	7,1±0,3	64,1±0,9	73,4±1,1
Через 30 хв	6,1±0,7	6,9±0,4	63,4±0,5	72,9±1,3
Через 45 хв	5,9±0,3	6,3±0,6	63,5±0,8	71,3±0,7
Через 60 хв	5,7±0,5	5,8±0,5	62,4±0,4	70,4±0,9
Через 90 хв	4,2±0,2	4,1±0,3	62,7±1,3	70,7±0,6

Таблиця 2

Параметри фармакокінетики калію у молодих і старих кролів після внутрішньовенного введення калію глутамінату в дозі 50 мг/кг

Досліджувані показники	Молоді кролі	Старі кролі
Період напіввиведення ($T_{1/2}$), хв	14,0±2,0	38,0±3,0
Константа елімінації (K_{el}), хв^{-1}	0,042±0,008	0,019±0,001
Загальний кліренс (Cl_r), $\text{мл}/\text{хв}$	10,08±0,70	6,27±0,30
Об'єм розподілу (V), л	0,24±0,03	0,33±0,04
Площа під фармакокінетичною кривою ($S^{0-\infty}$), $\frac{\text{мг} \cdot \text{хв}}{\text{мл}}$	2,5±0,1	6,3±0,5

Аналіз основних параметрів фармакокінетики калію глутамінату виявив суттєву вікову різницю (табл. 2). Так, у старих кролів у порівнянні з молодими був збільшений час напіввиведення ($T_{1/2}$), зменшений загальний кліренс (Cl_r), що свідчить про більш тривалу затримку препарату в їх організмі. Значне зменшення константи елімінації (K_{el}) калію у старих кролів дає підставу вважати, що виявлена вікова різниця значною мірою зумовлена зниженням ниркової елімінації калію у процесі старіння. Разом з тим збільшення об'єму розподілу препарату (V) і площи під фармакокінетичною кривою ($S^{0-\infty}$) у старих кролів у порівнянні з молодими відбувається віковий дефіцит калію в тканинах, в результаті чого в організмі затримується більше введеного калію. Це підтверджується результатами дослідів на щурах (табл. 3), які показали, що у старих тварин вірогідно знижується концентрація калію в тканинах (міокарді, печінці, нирках). Курсове тритіжневе введення калію глутамінату сприяло підвищенню вмісту калію у тканинах старих щурів до рівня молодих тварин.

Зіставлення даних фармакокінетики калію глутамінату з його фармакологічною активністю виявило корелятивну залежність між ними. Так, антиаритмічний ефект калію глутамінату у молодих кролів при експериментальній строфантиновій аритмії проявляється при введенні препарату в дозі 25 мг/кг, у старих кролів ця доза не переджує виникнення строфантинової аритмії і тільки при введенні його в дозі 50 мг/кг спостерігається антиаритмічний ефект. При цьому антиаритмічна активність калію глутамінату зберігається на протязі 30 хв після введення у молодих кролів і 45 хв —

у старих тварин. Результати цієї серії дослідів збігаються з даними фармакокінетики — збільшення часу напіввиведення і зниження загального кліренсу калію у старих кролів.

Таким чином, зіставлення даних фармакокінетики і фармакодинаміки калію глутамінату показало, що для досягнення в тканинах оптимальної концентрації калію, яка забезпечує антиаритмічний ефект, старим тваринам потрібні інші дози та інші режими введення препарату, ніж молодим.

Таблиця 3

Вплив калію глутамінату на вміст калію в тканинах молодих і старих щурів

Група щурів	Вік, міс	Статистичні показники	Вміст калію, ммоль/100 г сухого залишку		
			міокард	печінка	нирки
Контрольна з калію глутамінатом	6—8	M±m	43,2±0,9	42,7±0,7	40,8±1,1
	26—28	M±m P	48,3±1,1 <0,05	48,3±0,9 <0,05	43,2±0,9 <0,05
Контрольна з калію глутамінатом	6—8	M±m	39,1±1,2	36,7±0,9	38,3±0,7
	26—28	M±m P	44,3±1,3 <0,05	39,1±0,6 <0,05	43,4±1,8 <0,05

При експериментальному вивченні фармакокінетики нових лікарських речовин важливе значення має можливість використання одержаних фактів для екстраполяції експериментальних даних про дозування і схеми лікування препаратом у клініці. З цією метою Дедрік і співавтори (6) запропонували метод екстраполяції періоду напіввиведення препарату в різних видів ссавців, якщо відомий відповідний період в одного з видів цих тварин і співвідношення мас.

Аналіз наведених даних, щодо експериментального вивчення фармакокінетики калію глутамінату і обробка їх зазначеним методом дає можливість розрахувати раціональні дози та схеми для клінічного вивчення препарату в терапевтичній і геріатричній практиці.

Висновки

1. Визначена вікова різниця параметрів фармакокінетики калію глутамінату: збільшення часу напіввиведення, зниження загального кліренсу і коефіцієнта елімінації, підвищення об'єму розподілу і площин під фармакокінетичною кривою у старих тварин.

2. Встановлено корелятивну залежність між фармакокінетичними параметрами і фармакологічною активністю препарату у молодих і старих тварин.

1. Возрастные особенности влияния калия глутамиата на клеточные мембранны / Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У. и др. // Фармакология и токсикология.—1981.—№ 4.—С. 482—485; 2. Изучение фармакологической активности калия глутамиата в эксперименте на молодых и старых животных / Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У. и др. // Там же.—1979.—№ 3.—С. 274—278; 3. Соловьев В. И., Фирсов А. А., Филов В. А. Фармакокинетика.—М. : Медицина, 1980.—428 с.; 4. Фармакологическая оценка влияния возраста на распределение дигоксина / Коркушко О. В., Орлов П. А., Безверхая И. С. и др. // Фармакология и токсикология.—1984.—№ 3.—С. 101—104;

5. Abernethy D., Greenblatt D. Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects // J. Cardiol. Pharmacol.—1983.—Vol. 5, N 6.—P. 1095—1096; 6. Dedrick P. L., Bischoff K. B., Zaharko D. S. // Cancer Ther. Rep.—1970.—Vol. 54, N 1.—P. 95; 7. Greenblatt D., Divoll M., Harmatz Y. Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly non in somnians // Clin. Pharmacol. Ther.—1981.—Vol. 30, N 4.—P. 475—481; 8. Pharmakokinetiks und Pharmakodynamik in young normal and olderly hypertensive subjects; a study using Solatol as a model Drug (Yoshizaki T., Hirajama H., Tacarada K. et al.) // J. Pharmacol. exp. Ther.—1980.—Vol. 212, N 1.—P. 173—181; 9. Simon C., Malerczyk T., Müller V. Zur Pharmakokinetik von propicillin bei geriatrischen patienten in vergleich zu jüngeren erwachsenen // Dtsch. med. Wschr.—1972.—Vol. 97.—P. 1999—2003.

Надійшла в редакцію 21.01.87.

PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF POTASSIUM
GLUTAMMINATE IN THE AGE ASPECT

V. G. ZAPADNIUK, L. P. KUPRASH, M. U. ZAIKA, S. O. ORANSKAYA,
L. B. SHARABURA
Institute of Gerontology, Acad. Med. Sci. UkrSSR

SUMMARY

Age differences were revealed of parameters of the pharmacokinetics of potassium glutaminic acid (monosubstituted potassium salt of glutaminic acid): prolonged time of half-excretion, reduction of total clearance and reduced elimination ratio, increased volume of distribution and pharmacokinetic curve area in old animals.

A correlative dependence has been established between the pharmacokinetic parameters and pharmacological activity of the agent in young and old animals. The obtained pharmacokinetic data allowed to calculate optimum doses and develop a scheme of effective use of potassium glutaminic acid for young and old animals.

УДК 615.21

АЛКОГОЛЬНИЙ НАРКОЗ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОЦІНЦІ ДІЇ ЗИКСОРИНУ
У ПРОФІЛАКТИЦІ ГОСТРОУ АЛКОГОЛЬНОУ ІНТОКСИКАЦІЇ

В. Я. ГОРОДИНСЬКА, Г. Ф. ГУСЄВ, О. Й. ЮГА
Київський державний інститут удооконалення лікарів

За сучасними уявленнями в організмі людини основним шляхом окислення трансформується близько 80% алкоголю. Як відомо, цим шляхом за участю НАД-залежних ферментів алкогольдегідрогенази і ацетальдегідрогенази послідовно відбувається перетворення алкоголю в ацетальдегід і потім в ацетат, який окислюється в циклі трикарбонових кислот (7). Кatalазний шлях окислення алкоголю вважають неістотним, оскільки він лімітується кількістю перекису водню, джерелом якого є окислення гіпоксантину і НАДФ.

Друга ферментна система, яка здійснює окислення алкоголю, відноситься до ферментів ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Стосовно метаболізму алкоголю вона дістала назву МЕОС (мікросомальна етанолокислюча система). МЕОС активується при тривалому вживанні алкоголю (10). Провідна роль у підвищенні її активності належить цитохрому Р-450. Значущість МЕОС зростає також при одноразовому введенні алкоголю у високих дозах, коли активність алкогольдегідрогенази вже недостатня для його окислення (12). В різних схемах окислення алкоголю МЕОС розглядається або як самостійна специфічна ферментна система, або як джерело чи одне з джерел перекису водню, необхідного для каталазного шляху окислення (11). Можна очікувати, що лікарська індукція оксигеназної системи в ендоплазматичному ретикулумі печінки, збільшення концентрації цитохрому Р-450 прискорить біологічну трансформацію алкоголю і сприятиме зменшенню його токсичної дії. Нині відомо понад 300 речовин, у тому числі ксенобіотиків, лікарських засобів та ендогенних сполук, в яких виявлено індуктивну дію. Відповідно до спектральних властивостей утворюваних ферментів індуктори відносяться до фенобарбіталового, метилхолантренового або інших типів (стероїдів, галогенізованих дифенілових сполук).

Особливу увагу як індуктор викликає зиксорин (флуменоцил, трифторметил- α -etylbenzgідрол). Препарат відноситься до індукторів фенобарбіталового типу. Зиксорин активніший, ніж фенобарбітал, за індуктивним ефектом, не діє на центральну нервову систему, має низьку токсичність (12). Він знайшов застосування при станах, що супроводжуються порушенням функції печінки, особливо при білірубінеміях, для профілактики жовтяниці новонароджених (9), після гепатиту (4, 6). Дані про фармакокінетичну взаємодію алкоголю з фармако-

логічними речовинами наведені в ряді монографій (1, 3, 8). Однак в них лише згадується про дослідження невеликого контингенту хворих з ураженням печінки, які страждають алкоголізмом. На підставі зміни сироваткових ферментів у цих хворих було зроблено припущення про позитивний вплив зиксорину (2). Ми вважаємо доцільним вивчення впливу профілактичної індукції мікросомальних ферментів печінки на перебіг алкогольної інтоксикації.

Метою даної роботи було виявлення ефективності профілактичної індуктивної дії зиксорину, яка полягає у прискоренні інактивації алкоголю при гострій алкогольній інтоксикації. Виявлення зазначеного ефекту могло б стати обґрунтуванням для застосування зиксорину у випадках підвищеного риску гострої алкогольної інтоксикації, а також як одного з компонентів комплексного лікування алкоголізму.

Методика дослідження відповідає рекомендаціям, схваленим фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР (5). За критерій здатності послаблювати гостру алкогольну інтоксикацію брали вплив зиксорину на тривалість бокового положення, викликаного етанолом при його наркотичній дозі.

Експериментальна частина

Досліди проведенні на безпородних білих миших. Тварин розділили на різні вагові групи, які збігаються в кожній серії у досліді і контролі. Зиксорин вводили у шлунок в олійному розчині за 48 і 72 години до внутрішньоочеревинного введення 25% розчину алкоголю. Визначення тривалості бокового положення у контрольній і дослідній групах тварин кожної серії проводили в один і той же день. На основі даних попередньої серії дослідів було встановлено, що ознаки токсичної дії зиксорину виявляються протягом перших двох днів після одноразового введення в дозі 70 мг/кг, при цьому стан тварин нормалізується через 48 год. У дозі 10 і 40 мг/кг препарат не виявляє токсичної дії. Надалі профілактичне введення зиксорину здійснювали з додержанням інтервалу 48 і 72 год до введення алкоголю, що відповідає періоду максимального індуктивного ефекту (2).

У першій серії дослідів зиксорин вводили в дозі 10 мг/кг за 48 год до введення алкоголю в дозі 6 г/кг. Тривалість наркотичного стану у миші вагою 31—35 г як у досліджуваний, так і в контрольній групі в середньому перевищувала 3 год; в обох групах загинуло по дві миші з 20. У миші вагою 18—23 г тривалість бокового положення значно коротша. Далі досліди проводили на миших більшої ваги, тому, щоб уникнути надмірно глибокої інтоксикації, дози алкоголю були зменшені. Результати дослідів наведені на рисунку.

У другій серії дослідів через 48 год після введення зиксорину в дозі 10 мг/кг вводили алкоголь в дозі 4,5 г/кг. Наркотичний стан розвивався не у всіх миших



Вплив зиксорину на тривалість бічного положення, що викликається алкоголем. Досліди на миших. Зліва по вертикалі час бічного положення, хв:

1 — алкоголь 4,5 мг/кг; а — контроль, б — через 48 год після введення зиксорину 10 мг/кг, 2 — алкоголь 5 г/кг; а — контроль, б — через 48 год після введення зиксорину 10 мг/кг, 3 — алкоголь 5 г/кг; а — контроль, б — через 48 год після введення зиксорину 40 мг/кг, 4 — алкоголь 5 г/кг; а — контроль, б — через 72 год після введення зиксорину 40 мг/кг.

і його тривалість становила у піддослідній групі 17,9 (8,9÷26,9) хв, у контрольній — 20,1 (11,4÷28,8) хв. Миші, в яких наркотичний стан не наставав, у піддослідній групі було 28%, у контролі — 33%.

У третій серії дослідів дозу алкоголю збільшено до 5 г/кг. Зиксорин вводили в дозі 10 мг/кг за 48 год до введення алкоголю. Тривалість бокового положення у дослідній групі становила 50 (38,4÷61,6) хв, у контролі — 53 (44,5÷61,5) хв.

У зв'язку з тим, що мала доза зиксорину не впливала на тривалість алкогольного наркозу, у четвертій серії дослідів його вводили у більш високій дозі — 40 мг/кг з тим же інтервалом 48 год до введення алкоголю (доза 5 г/кг). Тривалість бокового положення у дослідній групі становила 91,9 (72,6÷11,2) хв, у контрольній — 77,7 (65,9÷89,5) хв. При порівнянні середніх за т критерієм імовірності «нульової гіпотези» знаходиться в межах 0,25—0,1, тобто її не можна відкидати. Одночасно аналіз кожної з груп цієї серії вказує на тенденцію до подовження алкогольної інтоксикації під впливом зиксорину.

Беручи до уваги, що безпосередньо за введенням зиксорину може настати короткий період погіршення функціонального стану печінки, інтервал між введенням досліджуваних речовин було збільшено.

У п'ятій серії зиксорин вводили в дозі 40 мг/кг за 72 год до введення алкоголю в дозі 5 г/кг. Тривалість бокового положення у дослідній групі становила 76,4 (61,2÷91,6) хв, у контрольній — 52,1 (37,7÷68,5) хв. Різниця середніх статистичних недостовірна.

Результати третьої, четвертої і п'ятої серій найбільш переконливі, оскільки в них бокове положення наставало не в усіх мишей, не було смертельних наслідків, тривалість бокового положення порівнювана із значеннями, наведеними в методичних рекомендаціях (6).

Середні значення тривалості бокового положення при введенні алкоголю в дозі 5 г/кг у контрольних групах третьої і п'ятої серій дещо нижче, ніж у четвертій. Статистичної відмінності середніх підтверджуються. Їх частково можна зв'язати з крашуюю переносністю алкоголю у миші меншої ваги (молодих). Одночасно слід відмітити, що в жодній з цих серій не було зареєстровано скороченого періоду бокового положення під впливом зиксорину.

Таким чином, за даними наших досліджень зиксорин не викликає скорочення алкогольного наркозу (бокового положення) у мишей. Очікуваний індуктивний ефект не виявлений в діапазоні доз і строків профілактичного введення зиксорину, які за даними літератури (2) забезпечували зменшення сну або паралічу, що викликається рядом лікарських речовин, які пригнічують центральну нервову систему (гексобарбітал, ноксирон, мепробамат, гідроксидон та ін.).

Не виключено, що через обмежену резервну роль МЕОС співвідношення субстрату і ферменту при алкогольному наркозі не дають можливості виявити відносно невеликі кількісні зрушения у біотрансформації алкоголю. Слід брати до уваги і те, що одержані на тваринах дані лише з обережністю можуть бути перенесені на людину.

В и с н о в о к

Профілактичне застосування зиксорину за дві—три доби до введення алкоголю не зменшує тривалості алкогольного наркозу.

1. Буров Ю. В., Ведерников Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма.—М. : Медицина, 1985.—239 с.; 2. Кираї А. Зиксорин — новый индуктор ферментов // Венг. фармакотерапия.—1984.—№ 1.—С. 3—10; 3. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ.—М. : Медицина, 1981.—341 с.; 4. Мансуров Х. Х., Мансурова Ф. Х., Кадыров А. Х. Терапия зиксорином больных с поражением гепатобилиарной системы // Венг. фармакотерапия.—1983.—№ 4.—С. 123—128; 5. Методические рекомендации по экспериментальному фармакологическому изучению препаратов, предлагаемых для клинической апробации в качестве средств для лечения и профилактики алкоголизма // Буров Ю. В., Ведерников Л. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма.—М. : Медицина, 1985.—239 с.; 6. О клиническом применении зиксорина / Гребнев А. Л., Горочевская В. С., Кузнецова А. С. и др. // Венг. фармакотерапия.—1983.—№ 4.—С. 129—131; 7. Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи.—М. : Медицина, 1979.—461 с.; 8. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.—М. : Медицина, 1985.—444 с.; 9. Юцайтенс В., Венцкаускас А. Сравнительная характеристика применения фенобарбиталя и зиксорина при лечении гипербилирубинемии у недоношенных новорожденных // Венг. фармакотерапия.—1985.—№ 4.—С. 127—131;
10. Lieber C. S., DeCarli L. M. The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanal metabolism in vivo // J. Pharmacol. exp. Ther.—1972.—Vol. 181.—P. 279—287; 11. Lieber C. S., Teschke R., Hasumura Y. Interaction of ethanol with liver microsomes // Alcohol and aldehyde metabolizing systems.—New York, 1974.—P. 243—256; 12. Szeberényi Sz., Pálosi E., Szporri L. Effects of M—Trif-

luoromethyl- α -ethylbenzhydrol (RGH—3332), a new Enzyme Inducer on the Microsomal Drug Metabolism // Arzneim. Forsch., Drug Res.—1978.—Vol. 28 (1), N 4.—S. 633—668; 13. Teschke R., Hasumura Y., Lieber C. S. Hepatic ethanol metabolism: respective roles of alcohol dehydrogenase, the microsomal ethanol-oxidizing system and catalase // Arch. Biochem.—1976.—Vol. 175.—P. 635—643.

Надійшла в редакцію 17.04.87.

ALCOHOL NARCOSIS IN THE EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECT OF ZYXORIN IN THE PROPHYLAXIS OF ACUTE ALCOHOL INTOXICATION

V. YA. GORODINSKAYA, G. F. GUSEV, O. I. YUGA

Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

SUMMARY

Experiments were conducted on white mice with the purpose of evaluation of the effect of zyxorin on the duration of alcohol narcosis. There was a tendency to increase of the duration of alcohol narcosis under the effect to large doses of zyxorin but the difference of mean statistical values were not valid. Prophylactic use of zyxorin two-three days before administration of alcohol did not decrease the duration of alcohol narcosis.



УДК 614.27

ВИЗНАЧЕННЯ ПОТРЕБИ В ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ПІДГОТОВЦІ ПРОВІЗОРСЬКИХ КАДРІВ

М. С. ПОНОМАРЕНКО

Київський державний інститут удосконалення лікарів

Характерною рисою радянської охорони здоров'я, як і всього народного господарства, є плановий характер її розвитку.

Для перспективного планування потреби в післядипломній підготовці провізорських кадрів велике значення має науково обґрунтоване прогнозування потреби з урахуванням змін складу, віку, статевої структури і тенденцій розвитку кадрів.

Ефективність наукових досліджень по визначеню планової потреби в удосконаленні знань фармацевтичних кадрів значною мірою залежить від методологічних підходів і вимагає глибокого вивчення різноманітних факторів, в тому числі трудових збитків, пов'язаних з відволіканням з виробничої сфери спеціалістів для підвищення їх кваліфікації. Аналіз таких втрат дає можливість провести визначення і дати оцінку кадровому потенціалу. На підставі матеріалів аналізу в разі необхідності можна вчасно вжити заходів щодо заміни відсутніх працівників, встановлення оптимального показника, який задовільняв би потребу в післядипломному навчанні і не знижував якості роботи аптечних установ внаслідок зменшення кількості провізорів у мережі. У зв'язку з цим настало необхідність удосконалення методики визначення кількості спеціалістів, що потребують підвищення кваліфікації в інститутах та на факультетах удосконалення провізорів (ФУПах), в кількісних та якісних показниках.

Вирішуючи цю проблему, ми розробили методику, яка дає можливість оперативно встановити кількість осіб, які мають пройти післядипломне навчання, а також трудові збитки по окремих спеціальностях.

Для визначення загальночислової потреби в післядипломному навчанні за окремим фахом було використано формулу розрахунку

$$P_1 = K_1 \quad \dots 1, \text{ де}$$

P_1 — загальна потреба в підвищенні кваліфікації за i-тою спеціальністю,

K_1 — кількість працюючих з вищою освітою за i-тою спеціальністю.

Але, як відомо (2), із загальної кількості фахівців з вищою освітою частина спеціалістів віком 50 років і старше, а також працюючі пенсіонери повністю або частково не охоплюються навчанням на курсах підвищення кваліфікації в інститутах

та ФУПах. Згідно з поправкою на цей фактор загальна розрахункова потреба в уdosконаленні провізорів кожної окремої спеціальністю становитиме

$$P_1 = (K - B)_1 \quad \dots 2, \text{ де}$$

P_1 — загальна розрахункова потреба в підвищенні кваліфікації за і-тою спеціальністю, B_1 — припустиме видуття з контингенту спеціалістів, які мають пройти уdosконалення в інститутах та ФУПах за і-тою спеціальністю.

Звідси річна потреба в підвищенні кваліфікації становитиме

$$P_p = \frac{(K - B)_1}{5} \quad \dots 3, \text{ де}$$

5 — періодичність післядипломного навчання в роках.

Подібна методика відома в літературі (1), але її автори на цьому і зупинилися. Між іншим, такий одноетапний розрахунок дає уяву лише про кількісну характеристику визначення потреби в підвищенні кваліфікації на рік і не дає змоги визначити річну та місячну потребу і потребу на віддалену перспективу в якісних показниках, а також і те, які саме трудові збитки виникнуть у з'язку з відволіканням кадрів з виробничої сфери залежно від виду та строку навчання.

Таким чином, наступним етапом нашого розрахунку є визначення місячної розрахункової потреби в післядипломному навчанні:

$$P_m = \frac{P_p}{12} \quad \text{або } P_m = \frac{(K - B)_1}{5} : 12 = \frac{(K - B)_1}{60} \quad \dots 4, \text{ де}$$

P_m — місячна розрахункова потреба в підвищенні кваліфікації за і-тою спеціальністю, 60* — константа.

Для визначення трудових збитків, пов'язаних з підвищенням кваліфікації кадрів, у загальночислових показниках слід помножити розрахункову (річну, місячну відповідно) потребу в післядипломному навчанні на середньорозрахунковий строк навчання (n). Визначення середньорозрахункового строку післядипломного навчання за окремою спеціальністю, згідно з розробленою нами методикою як приклад наведено в таблиці.

Визначення середньорозрахункового строку післядипломного навчання за спеціальністю провізор-організатор

Стажові групи по роках	Види навчання	Розрахункова потреба в післядипломному навчанні		Строк навчання, міс.	Розрахункові витрати робочого часу, людино-місяців
		% *	абсолютне число		
До 5	C	14,1	907	5	4535
5—9	ZU	28,4	1828	4	7312
10—14	TU	21,2	1365	2,5	3412
15—19	>	16,3	1049	2,5	2623
20—24	>	13,0	837	2,5	2093
25—29	>	7,0	451	2,5	1127
Усього:		100,0	6437	—	21102

Умовні позначення. С, ZU, TU — спеціалізація, загальне уdosконалення, тематичне уdosконалення відповідно.

* Кількість спеціалістів, що потребують (розрахункова потреба) післядипломного навчання, у процентах і в абсолютних числах (установлено експериментально).

Отже, річні трудові збитки в загальночисловому значенні розраховують за формулою

$$T_p = (P_p \cdot n)_1 \quad \text{або} \quad T_p = \frac{(K - B)_1}{5} \cdot n_1 \quad \dots 5, \text{ де}$$

T_p — річні трудові збитки, пов'язані з уdosконаленням провізорів за і-тою спеціальністю,

n_1 — середньорозрахунковий строк післядипломного навчання за і-тою спеціальністю.

Відповідно місячні трудові збитки, пов'язані з уdosконаленням провізорів за окремою спеціальністю, становитимуть

$$T_m = (P_m \cdot n)_1 \quad \text{або} \quad T_m = \frac{(K - B)_1}{60} \cdot n_1 \quad \dots 6,$$

* За формулою розрахунку 4 числове значення від дій в знаменнику (5 р. 12 міс) завжди величина постійна — константа 60.

а трудові збитки у процентному відношенні до загальної кількості провізорів окремої спеціальності на протязі розрахункового періоду —

$$T, \% = \frac{T_m}{K} \cdot 100 \text{ або } T, \% = \frac{[(K - B) \cdot n] \cdot 100}{60 \cdot K} \quad \dots 7.$$

Таким чином, формула 7 у розгорнутому вигляді являє собою зведені під загальний знаменник всі етапи попередніх розрахунків.

Використовуючи запропоновану методику, проведемо розрахунки потреби в удосконаленні провізорів-організаторів системи Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР на дванадцять п'ятирічки.

За даними на 01.01.86 р. кількість провізорів-організаторів (K) становить 7485 чоловік, а припустиме вибуття відповідно до одержаних нами експериментальних даних (B) — 14% (1048 чол.) від загальної кількості провізорів-організаторів. Таким чином, підставляючи наведені дані у формулу 2, одержимо розрахункову кількість провізорів-організаторів, які потребують підвищення кваліфікації протягом дванадцятої п'ятирічки.

$$P = K - B = 7485 - 1048 = 6437 \text{ чол.}$$

Річна і місячна потреби згідно з формулами 3 і 4 відповідно становитиме

$$P_p = \frac{P}{5} = \frac{6437}{5} = 1287 \text{ чол.} \text{ і } P_m = \frac{P}{60} = \frac{6437}{60} = 107 \text{ чол.}$$

Для визначення трудових збитків у процентах до загальної кількості працюючих провізорів-організаторів треба спочатку вирахувати середньорозрахунковий строк післядипломного навчання (n), який визначається як відношення розрахункової кількості витрат робочого часу в людино-місяцях до розрахункової потреби в післядипломному навчанні (табл.).

$$n = \frac{21102}{6437} = 3,27 \text{ міс.}$$

Трудові збитки за місяць згідно з формулою 6 становитимуть

$$T_m = P_m \cdot n = 107 \cdot 3,27 = 350 \text{ чол.}$$

Отже, протягом дванадцятої п'ятирічки згідно з проведеними розрахунками від виробничої сфери аптечної мережі системи Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР буде відвернуто 350 провізорів-організаторів. У процентному відношенні до загальної кількості працюючих провізорів-організаторів це становитиме 4,7% (формула 7).

$$T, \% = \frac{T_m}{K} \cdot 100 = \frac{350}{7485} \cdot 100 = 4,7\%$$

Аналогічні розрахунки з інших фармацевтичних спеціальностей показали, що кількість провізорів-технологів, які потребують удосконалення на курсах підвищення кваліфікації протягом дванадцятої п'ятирічки, становитиме 5790 (1158 на рік і 97 на місяць) при загальній кількості на 01.01.86 р.— 6733 спеціалісти. Трудові збитки в абсолютному числі на місяць — 248 чол., або 3,7% від загальної кількості працюючих провізорів-технологів.

За спеціальністю провізор-аналітик загальна розрахункова кількість спеціалістів, які потребують післядипломного навчання,— 2436 чол. (487 на рік, 41 на місяць). Трудові збитки—105 чоловік, що становить 3,7% від загальної кількості провізорів-аналітиків (2832 чол.). Середньорозрахунковий строк післядипломного навчання для провізорів-технологів та провізорів-аналітиків — 2,56 місяця.

Висновок

Розроблено методику визначення потреби в післядипломному навчанні, яка дає можливість органам практичної фармації провести розрахунки кількості спеціалістів, що потребують удосконалення знань на перспективу, а також визначити трудові збитки, пов'язані з відволіканням їх з виробничої сфери у зв'язку з навчанням на курсах підвищення кваліфікації.

1. Губський І. М., Кейбал Т. С. Фармацевтичні кадри, їх розподіл за посадами і спеціальностями та планування післядипломної підготовки за спеціальностями // Фармац. журн.— 1976.— № 6.— С. 62—67; 2. Губський І. М. Склад фармацевтичних кадрів за їх віком та статтю // Там же.— 1979.— № 4.— С. 75—77.

Надійшла в редакцію 15.10.86.

DETERMINATION OF REQUIREMENTS IN POSTDIPLOMA TRAINING OF PHARMACIST PERSONNEL

M.-S. PONOMARENKO

Kiev Institute of Postgraduate Medical Training

SUMMARY

A method has been worked out of calculating requirements in postgraduate medical training of pharmacists.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 647.556.9.577.15/17

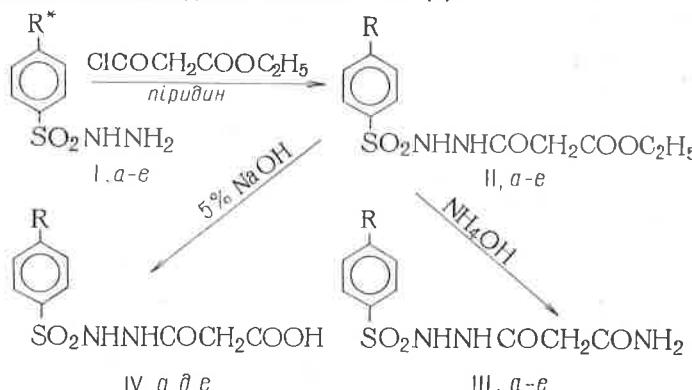
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ АРИЛСУЛЬФОНОГІДРАЗИДІВ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ

В. П. ЧЕРНІХ, І. С. ГРИЦЕНКО, О. М. КНЯЗЬ,

А. І. БЕРЕЗНЯКОВА, Б. А. САМУРА

Харківський державний фармацевтичний інститут

Відомо, що похідні арилсульфоногідразидів щавелевої та янтарної кислот проявляють різні види біологічної дії (1, 2). Продовжуючи пошук нових біологічно активних сполук серед арилсульфоногідразидів дикарбонових кислот, ми поставили собі за мету одержати етилові ефіри арилсульфоногідразидів малонової кислоти. Так, реакція арилсульфоногідразидів (І а-е) з хлорангідридом моноетилового ефіру малонової кислоти в середовищі діоксану синтезовано етилові ефіри арилсульфоногідразидів малонової кислоти (ІІ а-е). Останні з надлишком водного розчину аміаку утворюють відповідні аміди (ІІІ а-е). Етилові ефіри з надлишком 5% водного розчину гідроокису натрію і наступним підкисленням реакційної суміші розчином хлоридної кислоти (1:1) утворюють відповідні кислоти (ІV а, д, е). Дані про хімічні перетворення ілюстровано нижченаведеною схемою.



R* в усіх сполуках дорівнює: а — OCH₃, б — H, в — NO₂,
г — Br, д — COOH, е — SO₂NH₂.

Похідні аренсульфогідразидів малонової кислоти

Сполуки *	R	%	Т. топл., °C	Знайдено, %	Емпірична формула	Вирахувано, %
II а	OCH ₃	93	150—151	N 8,9 S 10,1	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	N 8,8 S 10,1
II б	H	89	133—134	N 9,8 S 11,3	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	N 9,7 S 11,2
II в	NO ₂	93	165—166	N 12,7 S 9,7	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₇ S	N 12,6 S 9,7
II г	Br	88	163—165	N 7,7 S 8,7	C ₁₁ H ₁₃ N ₂ O ₅ SBr	N 7,7 S 8,8
II д	COOH	80	200—201	N 8,5 S 9,6	C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₇ S	N 8,4 S 9,7
II е	SO ₂ NH ₂	87	195—196	N 11,6 S 17,5	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₇ S ₂	N 11,5 S 17,6
III а	OCH ₃	72	206—208	N 14,6 S 11,3	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	N 14,6 S 11,2
III б	H	62	210—211	N 16,3 S 12,7	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	N 16,2 S 12,5
III в	NO ₂	75	245—246	N 18,6 S 10,5	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₆ S	N 18,5 S 10,6
III г	Br	78	248—250	N 12,4 S 9,3	C ₉ H ₁₀ N ₃ O ₄ SBr	N 12,5 S 9,5
III д	COOH	63	260—262	N 14,0 S 10,7	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₆ S	N 14,0 S 10,6
III е	SO ₂ NH ₂	65	252—253	N 16,6 S 18,9	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₆ S ₂	N 16,7 S 19,1
IV а	OCH ₃	60	168—169	N 9,8 S 11,1	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₆ S	N 9,7 S 11,1
IV д	COOH	78	240—242	N 9,2 S 10,7	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₇ S	N 9,3 S 10,6
IV е	SO ₂ NH ₂	70	214—215	N 12,4 S 19,1	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₇ S ₂	N 12,5 S 19,0

* Усі сполуки кристалізують з води.

Етиловий ефір 4-метоксибензольсульфогідразиду малонової кислоти (II а, табл.). 2,02 г (0,01 М) 4-метоксибензольсульфогідразиду розчиняють в 5 мл діоксану і додають 0,8 мл (0,01 М) піридину. Частинами при охолодженні і перемішуванні додають 1,7 г (0,011 М) хлорангідриду моноетилового ефіру малонової кислоти. Через 5 хв реакційну суміш розводять водою і підкислюють водним розчином соляної кислоти (1:1) до pH 2. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать.

Решту сполук (II, б-е) одержують аналогічно з відповідних арилсульфоногідразидів I б-е.

Амід 4-метоксибензольсульфогідразиду малонової кислоти (III а, табл.). До розчину 3,15 г речовини II а в 10 мл етанолу додають надлишок (блізько 5 мл) 25% водного розчину аміаку і нагрівають протягом години. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою і сушать.

Решту сполук (III б-е) одержують аналогічно з відповідних етилових ефірів арилсульфоногідразидів малонової кислоти (II д, е).

1. Гипогликемическая активность ароматических сульфогидразидов и их производных / Черных В. П., Макурина В. И., Джан-Темирова Т. С. и др. // Фармакология и токсикология.—1979.—Т. 42, № 3.—С. 285—287; 2. Дроговоэ С. М., Черных В. П. Диуретическая активность сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты // Фармакология и токсикология.—1976.—Т. 39, № 6.—С. 706—708; 3. Новый метод синтеза бром- и йоданигидридов аренсульфокислот / Литвиненко Л. М., Даадали В. А., Савелова В. А. и др. // Журн. общей химии.—1964.—Т. 34, № 11.—С. 3730—3733.

сульфоногідразидів малонової кислоти (II б-е).

4-Метоксибензольсульфогідразид малонової кислоти (IV а, табл.). До 3,15 г (0,01 М) етилового ефіру 4-метоксибензольсульфогідразиду малонової кислоти додають 15 мл 5% водного розчину натрію гідроокису (1:2). Злегка підігрівають і залишають стояти до повного охолодження. Потім реакційну суміш пінейтралізують розчином соляної кислоти (1:1) до pH 7,0. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать.

Решту сполук (IV д, е) одержують аналогічно з відповідних етилових ефірів арилсульфоногідразидів малонової кислоти (II д, е).

Висновок

Здійснено синтез ефірів, кислот та амідів арилсульфоногідразидів малонової кислоти. Встановлено, що одержані сполуки мають слабку або помірну нейтротропну, сечогінну і противапальну дію.

**МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН,
ЩО ВІДНОСЯТЬСЯ ДО ГІДРОХЛОРИДІВ ОКСИЗАМІЩЕНИХ
ТРЕТИННИХ АМІНІВ**

Л. В. АДЕШВІЛІ

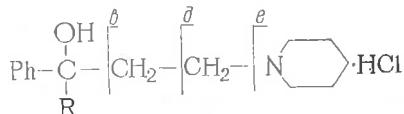
Тбіліський державний медичний інститут

Нині в органічній хімії, а також у фармацевтичному аналізі все ширше застосовуються фізичні та фізико-хімічні методи, які характеризуються надзвичайно чутливістю та інформативністю відносно будь-яких змін структури об'єктів, що вивчаються. З цих методів як найбільш чутливий і специфічний для дослідження складних і близьких за структурою речовин використовують мас-спектрометрію (1,3–6, 9).

Застосовувані методи ідентифікації досліджуваних лікарських речовин — ридинолу (I), циклодолу (II) і трибутаму (III), які вживаються в медицині як холінолітичні і протипаркінсонічні засоби, неспецифічні і неуніфіковані (2, 7, 8). Тому розробка нових способів ідентифікації є актуальну і важливою проблемою, оскільки спрямована на підвищення рівня стандартизації та ефективності контролю. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету вивчити і систематизувати мас-спектри досліджуваних речовин, щоб виявити найхарактерніші фрагменти для їх надійної ідентифікації.

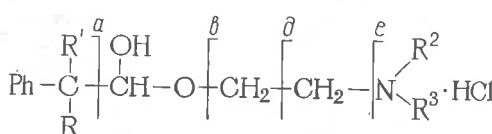
Мас-спектрометричні аналізи виконували на мас-спектрометрі «Varian» MAT-311A з двофокусним комп'ютером PDP (США) методом прямого введення в іонне джерело. Мас-спектрометр працював при прискорюючому напружені 70-еВ, струмі емісії катода 4 мА, температурі іонного джерела 70–120 °C.

Досліджувані речовини, що є представниками оксизаміщених третинних амінів, мають таку будову:



I, R = C₆H₅ ([M⁺] — m/z 295; M. M. гідрохлориду 331:333)

II, R = C₆H₁₁ ([M⁺] — m/z 301; M. M. гідрохлориду 337:339)



III, R=C₆H₅, R'=H, R²=CH₃, R³=T·C₄H₉ ([M⁺]^{m/z} 327;

M. M. гідрохлориду 363:365).

Мас-спектри досліджуваних речовин *

Ридинол (т. випаровування проби 85 °C)

m/z: 36(80), 38(27), 55(10)—[H₂C=CH—N=CH₂]⁺, 70(20)—[CH₂=N(CH₂)₃]⁺, 77(38)—[C₆H₅]⁺, 84(61)—[e]⁺, 85(17)—[e+H]⁺, 98(100)—[d]⁺, 99(40)—[d+H]⁺, 105(52)—[C₆H₅CO]⁺, 112(30)—[b]⁺, 200(10)—[(M-R)-H₂O]⁺, 218(11), —[M-R]⁺, 242(43)—[M-C₄H₉]⁺, 296(46)—[M]⁺.

Циклодол (т. випаровування проби 70 °C)

m/z: 36(98), 38(31), 44(65)—[H₂C=NHCH₃]⁺, 55(30), 69(70)—[e-CH₃]⁺, 77(10), 84(11), 85(17), 98(100), 99(34), 105(11), 112(13), 200(10), 218(44)—[M-R]⁺, 301(3)—[M]⁺.

Трибутам (т. випаровування проби 120 °C)

m/z: 36(84), 38(26), 43(39), 44(89), 57(77), —[C₄H₉]⁺, 58(48), 71(24), 73(46), 77(47), 83(10), 86(12)—[e]⁺, 98(11), 100(100)—[d]⁺, 101(20), 105(63), 113(16)—[b]⁺, 116(26), 129(11)—[b-H]⁺, 165(10), 167(13), 183(21), 326(67), 327(18)—[M]⁺,

* Інтенсивність іонів у % від максимального піка іона в мас-спектрі; наведено піки іонів з інтенсивністю >10%.

В одержаних мас-спектрах досліджуваних сполук фіксується псевдомолекулярний пік [M⁺] та іон HCl з p/z 36:38=3:1, що свідчить про принадлежність цих сполук до амонієвих солей (гідрохлоридів) (табл.). Характер фрагментації [M⁺] визначається двома факторами:

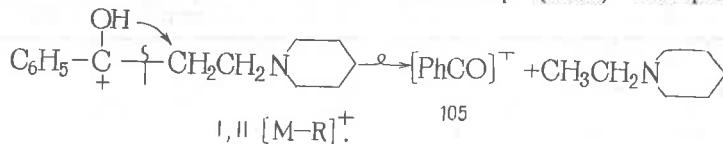
1. Локалізацією заряду в [M⁺] на атомі азоту, що зумовлює утворення амоніє-

вих іонів — іонів структур [e⁺], [d⁺] і [b⁺] (3). У цьому випадку можлива міграція атомів водню, іонів [e+H]⁺ та [d+H]⁺. У результаті реєстрація зазначеніх іонів дає можливість контролювати більшу частину структури аміну, що вивчається.

2. Впливом OH-групи на специфіку фрагментації [M⁺]. Останній виражений в елі-

мінуванні частинки R з наступним відщепленням молекули води. Прямого розщеплення зв'язку C—C у квартерізованого атома вуглецю (за типом утворення іона [a] не спостерігається (табл.).

З'явлення іона з m/z 105 зумовлене вторинним процесом. Після відщеплення радикала R виникаючий іон $[M-R^+]$ може стабілізуватися за рахунок елімінування води або процесу перегрупування, що йде за наведеним механізмом:



Реєстрація осколкових іонів з m/z 70, 69, 56, 55, 44 зв'язана з дальшим розпадом іона $[e^+]$ і $[e+H^+]$. Механізм їх утворення детально викладений в опублікованих роботах (3, 5, 9).

Мас-спектр сполуки III необхідно розглядати окремо, оскільки характер фрагментації істотно змінюється за рахунок присутності ефірного угрупування. Крім про-

явлення у мас-спектрі звичних іонів амінної структури $[e^+]$, $[e-H^+]$, $[d^+]$, $[d+H^+]$, $[b-H^+]$, $[(b-H)-O^+]$, які характеризують структуру амінної частини молекули, у мас-спектрі присутній малоінтенсивний іон $[a^+]$ з m/z 167.

При фрагментуванні молекули H_2 останній переходить у стабільну структуру флуорен-катіона, отже, структура арильної частини молекули також простежується у мас-спектрі (табл.). Реєстрація іона з m/z

183 доводить існування угрупування $[(Ph)_2CHCOOH]^+$ в лікарському препараті, що розглядається.

Висновок

Одержані методом електронного удару мас-спектрометричні характеристики досліджуваних лікарських речовин дають можливість їх достовірної ідентифікації.

1. Анисимова О. С., Лінберг Л. Ф., Шейнкер Ю. Н. Масс-спектрометрия в исследовании метаболизма лекарственных препаратов.—М. : Медицина, 1978.—166 с.;
2. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М. : Медицина, 1968.—С. 221;
3. Вульфсон Н. С., Зайкин В. Г., Микая А. И. Масс-спектрометрия органических соединений.—М. : Химия, 1986.—С. 128—130, 199—206; 4. Клюев Н. А., Замуреенко В. А., Евтушенко Н. С. Использование масс-спектрометрии в структурном анализе компонентов эфирных масел // Фармация.—1986.—№ 5.—С. 69—76; 5. Масс-спектры и строение метилзамещенных пиперазинов / Хмельницкий Р. А., Клюев Н. А., Никитина С. Б. и др. // ЖОрХ.—1971.—Т. 7.—Вып. 2.—С. 391—395; 6. Матвеев Э. С. Анализ и стандартизация лекарственных средств, содержащих андрогенные и анаболические стероиды : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.—М., 1984.—19 с.; 7. Ридинол. ФС 42-955-75; 8. Трибутам. ВФС 42-1087-81;
9. Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H. Mass-Spectra of organic compounds.—San-Francisco, Calif., 1967.—690 p.

Надійшла в редакцію 27.03.87.

УДК 615.011.4:217.34

ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГАНГЛЕРОНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

А. Ф. МИНКА, А. І. ШКАДОВА, В. В. ОГУРЦОВ, В. П. КАЛАШНИКОВ
Львівський державний медичний інститут

Згідно з нормативно-технічною документацією ганглерон (3-діетиламіно-1,2-диметилпропілового ефіру п-ізобутоксibenзойної кислоти гідрохлорид), який використовується в медичній практиці як гангліоблокуючий засіб, кількісно визначають аргентометрично або методом неводного титрування (1, 2). Оскільки ці методи мало-специфічні та недостатньо чутливі, нами розроблений метод фотоелектроколориметричного визначення ганглерону в порошку, 1,5% ін'екційному розчині та капсулах по 0,04 г. Запропонований метод ґрунтуються на реакції ганглерону з тетратіоніано(II)cobальтом амонію, в результаті якої утворюється нерозчинний у воді голубий осад, що екстрагують дихлоретаном. Вимірюють оптичну густину розчину за допомогою фотоколориметра при $\lambda = 590$ нм у кюветі завтовшки 10 мм.

Для встановлення складу продукту реакції було проведено його хімічний аналіз

на вміст Co^{2+} , SCN^- та ганглерону, а також вивчено ІЧ-спектри ганглерону, його гідротіоціанату та одержаної сполуки. В результаті проведених досліджень встановлено склад утвореного продукту реакції — $(C_{20}H_{44}NO_3)_2 \cdot H_2[Co(SCN)_4] \cdot 2HSCN$.

Для визначення оптимальних умов проведення реакції було вивчено вплив концентрації компонентів реактиву на величину оптичної густини одержуваних екстрактів. Встановлено, що найбільше її значення спостерігається при використанні суміші 1 M розчину кобальту хлориду та 4 M NH_4CNS у співвідношенні 1:1.

Кількісне визначення препарату проводять за допомогою калібрувального графіка, для побудови якого готують серію стандартних розчинів з концентрацією від 1 до 5 мг/мл. 1 мл одержаного розчину вміщують у дільницу лійку, додають 4 мл реактиву (1M $CoCl_2$ та 4M NH_4CNS , 1:1), добре перемішують, дворазово екстрагують на

Таблиця 1

Результати кількісного визначення ганглерону в порошку та модельних лікарських формах

Склад суміші, г	D	Знайдено ганглерону		Метрологічні характеристики
		г	%	
Ганглерону				
0,0784	0,298	0,0781	99,58	$\bar{X} = 99,36\%$
0,0725	0,276	0,0723	99,78	$\sigma = 0,332$
0,0603	0,229	0,0598	99,15	$\sigma_{\bar{X}} = 0,149$
0,0750	0,284	0,0745	99,36	$I_p = 0,41$
0,0774	0,292	0,0766	98,94	$A = \pm 0,42\%$
Ганглерону 1,5000				
Води для ін'екцій до 100 мл	0,287	1,5068	100,45	$\bar{X} = 99,53\%$
	0,285	1,4963	99,75	$\sigma = 0,645$
	0,284	1,4909	99,39	$\sigma_{\bar{X}} = 0,289$
	0,283	1,4845	99,03	\bar{X}
	0,283	1,4845	99,03	$I_p = 0,80$
Ганглерону 0,0400				
Лактози 0,2000	0,279	0,0390	97,50	$\bar{X} = 98,25\%$
	0,282	0,0394	98,50	$\sigma = 0,559$
	0,283	0,0396	99,00	$\sigma_{\bar{X}} = 0,250$
	0,281	0,0393	98,25	\bar{X}
	0,280	0,0392	98,00	$I_p = 0,69$
				$A = \pm 0,70\%$

Таблиця 2

Метрологічні характеристики результатів аналізу ін'екційного розчину та капсул ганглерону заводського виготовлення

Об'єкт аналізу	X, %	σ	$\sigma_{\bar{X}}$	I_p	$A \pm, \%$
1,5% ін'екційний розчин серія 190485	101,31	1,353	0,605	1,68	$\pm 1,66$
Капсули по 0,04 г серія 300585	92,85	0,883	0,395	1,10	$\pm 1,18$

протягі 2 хв 10 мл дихлоретану, екстракт фільтрують через паперовий фільтр у мірну колбу на 10 мл, об'єм розчину доводять дихлоретаном до мітки і колориметрють.

Оптична густина забарвлених розчинів підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера в межах 1—5 мг препарату у пробі.

Розрахунок концентрації препарату (C, мг) проводять за формулою

$$C = \frac{D - 0,004}{0,094},$$

зведену на основі обробки калібрувального графіка за методом найменших квадратів.

Методика визначення ганглерону в порошку та лікарських формах (1,5% ін'екційний розчин, капсули по 0,04 г)

Близько 0,075 г порошку, 5 мл ін'екцій-

ного розчину або 0,45 г порошку вмісту капсул (точії наважки або об'єм) вносять у мірну колбу на 25 мл, розчиняють і доводять об'єм дистильованою водою до мітки. Відбирають 1 мл одержаного розчину в ділільній лійці і далі поступають так, як при побудові калібрувального графіка. Одержані результати наведено в таблиці 1.

Запропоновану методику апробовано на серіях ін'екційного розчину та капсулах заводського виготовлення. При цьому одержано достовірні і репродуктивні результати (табл. 2).

Висновок

Запропоновано методику фотоелектроколориметричного визначення ганглерону в порошку та в лікарських формах, що грунтуються на реакції взаємодії препарату з тетратіоциано(ІІ)кобальтом амонію. Методика характеризується простотою виконання і точністю ($A = \pm 0,8\%$).

1. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М. : Медицина, 1968.—1079 с.; 2. ФС 42-942-75. Ганглерон в капсулах по 0,04 г.—Взамен МРТУ 42 № 1046-67; введ. 01.05.75.

Надійшла в редакцію 20.04.87.

ВИКОРИСТАННЯ БІНДОНУ ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУЛЬФАПІРІДАЗИНУ

Л. І. ДЕРЮГІНА, В. В. ПЕТРЕНКО
Запорізький медичний інститут

Актуальним завданням для визначення якості лікарських засобів є пошук і вивчення аналітичних властивостей органічних реагентів. На особливу увагу заслуговують похідні індандину, зокрема антідро-біс-індандин-1,3 (біндон) (2).

У цьому повідомленні наводяться результати використання біндону для кількісного визначення сульфапірідазину. Експериментально встановлено, що оптимальним розчинником як для препарату, так і для реагенту є діоксан кваліфікації ч. д. а. Реакція проходить при нагріванні на киплячому водяному огрівнику за 10–15 хв. При цьому виникає темно-буре забарвлення, густина якого практично не змінюється на протязі 2 годин.

Продукт реакції сульфапірідазину з біндоном має максимум вбирання при 480 нм. При цій довжині хвилі було розраховано аналітичні показники, які характеризують чутливість реакції та значення питомого показника вбирання.

Таблиця 1
Показники чутливості реакції
сульфапірідазин — біндон

Аналітичний показник	Числові значення
Молярний коефіцієнт вбирання	$0,41 \cdot 10^4$
Питоме вбирання	0,0165
Коефіцієнт Сенделя	0,0605
Відкривальний мінімум, мкг/мл	3,03
Питомий показник вбирання	$158,6 \pm 4,9$

Дані, наведені в табл. 1, показують високу чутливість цієї реакції. Так, мінімальна концентрація сульфапірідазину, яку можна відкрити, становить 3,03 мкг/мл. Реакція взаємодії сульфапірідазину з біндоном проста у виконанні. Значення оптичної густини залежить від концентрації сульфапірідазину, що дало можливість розробити методику кількісного визначення його з використанням спектрофотометрії у видимій ділянці. Підпорядкування законові світловирання спостерігається в межах концентрацій 0,4–4,8 мг сульфапірідазину в 100 мл розчину. Відносна помилка визначення сульфапірідазину у препараті 0,94% за питомим показником вбирання і 0,55% за оптичною густиною стандартного розчину, для таблеток — 2,22% і 0,92% відповідно.

Порівняльні дані кількісного визначення сульфапірідазину нітратометричним методом (ФС 42-1594-81) та запропонованим за оптичною густиною стандартного розчину препарату показують, що останній у 1,55 раза точніше (відносна помилка 0,85 і 0,55% відповідно).

Експериментальна частина

Наважку сульфапірідазину 0,0280 г розчиняють в діоксані в мірній колбі на

100 мл і доводять до мітки цим же розчинником (0,001 мол. розчин).

З розведення беруть 2 мл, додають 3 мл діоксану і 2 мл насиченого розчину реагенту в діоксані. Суміш нагрівають на киплячому водяному огрівнику 10–15 хв, потім охолоджують, кількісно розчин переносять в мірну колбу на 25 мл і діоксаном доводять до мітки. Паралельно проводять дослід з контрольною пробою, яка не містить сульфапірідазину. Оптичну густину вимірюють за допомогою спектрофотометра СФ-4А при аналітичній довжині хвилі 480 нм на фоні контрольної проби, використовуючи кварцеві кювети з шаром завтовшки 1 см. Розрахунок аналітичних показників, що характеризують чутливість реакції, проводять за відомими формулами (1).

Кількісне визначення сульфапірідазину у препараті, таблетках по 0,5 г. Наважку препарату сульфапірідазину або старанно подрібненої таблеткової маси розчиняють в мірній колбі на 50 мл в діоксані і доводять до мітки цим же розчинником. З розведення беруть 2 мл, додають 3 мл діоксану, 2 мл розчину реагенту і поступають, як у наведений вище методиці. Паралельно проводять досліди з 2 мл стандартного (0,0300%) розчину препарату сульфапірідазину та розчином-фоном.

Розрахунок вмісту сульфапірідазину в процентах або грамах проводять за формулами для препарату

$$C = \frac{D \cdot 625}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot p \cdot l},$$

$$C = \frac{D \cdot 625 \cdot a \cdot C_o}{D_o \cdot p \cdot l},$$

для таблеток

$$C = \frac{D \cdot 625 \cdot a}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot p \cdot l \cdot 100},$$

$$C = \frac{D \cdot 625 \cdot C_o \cdot a}{D_o \cdot p \cdot l \cdot 100}, \text{ де}$$

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ — питомий показник вбирання при 480 нм,
 D — оптична густина досліджуваного розчину,
 D_o — оптична густина стандартного розчину,
 C_o — концентрація стандартного спектрофотометрованого розчину (0,0018 г в 100 мл),
 p — наважка, г,
 l — товщина шару, см,
 a — середня вага таблетки, г.

Результати кількісного визначення наведені в таблиці 2.

Аналіз результатів, наведених в табл. 2, показує, що опрацьований нами спосіб ха-

Таблиця 2
Порівняльні результати кількісного визначення сульфапіридазину

Об'єкт дослідження	Наважка 1 г	D	Знайдено	
			% (г)	метрологічні характеристики
<i>За питомим показником вибрання</i>				
Препарат	0,0500 0,0102 0,0142 0,0174 0,0242 0,0298	0,125 0,260 0,360 0,440 0,620 0,762	98,51 100,43 99,89 99,64 100,94 100,75	$\bar{X} = 100,03$ $\sigma = 0,8932$ $\sigma_{\bar{x}} = 0,3646$ $I_p = 0,94$ $A = 0,94$
Таблетки по 0,5 г/0,7 г серія 71078	0,0064 0,0152 0,0188 0,0232 0,0418 0,0100	0,118 0,275 0,340 0,420 0,730 0,181	0,5078 0,4930 0,4981 0,5105 0,4810 0,4985	$\bar{X} = 0,4982$ $\sigma = 0,0106$ $\sigma_{\bar{x}} = 0,0040$ $I_p = 0,0111$ $A = 2,22$
<i>За Державною фармакопеєю СРСР X видання</i>				
Препарат	0,0500 0,0102 0,0142 0,0174 0,0242 0,0298	0,125 0,260 0,360 0,440 0,620 0,762	99,47 100,62 100,07 99,82 99,50 100,67	$\bar{X} = 100,02$ $\sigma = 0,5286$ $\sigma_{\bar{x}} = 0,2158$ $I_p = 0,55$ $A = 0,55$
Таблетки по 0,5 г/0,7 г серія 71078	0,0064 0,0152 0,0188 0,0232 0,0418 0,0100	0,118 0,275 0,340 0,420 0,730 0,181	0,4965 0,4999 0,4997 0,5002 0,4892 0,5001	$\bar{X} = 0,4976$ $\sigma = 0,0043$ $\sigma_{\bar{x}} = 0,0018$ $I_p = 0,0046$ $A = 0,92$
<i>За офіцинальним методом</i>				
Препарат	0,3030 0,3010 0,3004 0,3026 0,3045 0,2816	— — — — — —	100,83 100,57 98,91 100,04 101,26 100,53	$\bar{X} = 100,36$ $\sigma = 0,8135$ $\sigma_{\bar{x}} = 0,03320$ $I_p = 0,8533$ $A = 0,85$

рактеризується високою чутливістю при зберіганні точних результатів. Відносна помилка кількісного визначення препарату за оптичною густиною стандартного розчину в 1,71 раза менше, ніж у випадку застосування $E_{1\text{ см}}^{1\%}$, для таблеток це відношення становить 2,41.

Висновок

Вивчено реакцію сульфапіридазину з бінодоном і розроблено спосіб кількісного визначення сульфапіридазину з використанням спектрофотометрії у видимій ділянці. Відносна помилка для препарату не перевищує 0,55%, для таблеток — 0,92%.

1. Марченко З. Фотометрическое определение элементов.— М. : Мир, 1973.— С. 21; 2. Ошака В. П. Нингидриновые реакции.— Рига : Зинатне, 1974.— 174 с.

Надійшла в редакцію 14.01.87.

УДК 615.22.615.225.2

ІДЕНТИФІКАЦІЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ТА ДЕЯКИХ ІНШИХ ЛІКІВ АНАЛОГІЧНОЇ ДІЇ

С. Г. БЕЙКІН, Я. С. ГАПОНЕНКО

Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

β -Адреноблокатори — а酣прилін, кордадум (талінолон), оксіренолон (тразикор), гіпотензивні засоби — ізоптин (верапаміл),

корінфар (ніфедіпін), протиаритмічні засоби — етацізин та етмоцин — широко вживаються при серцево-судинних захво-

Таблиця 1
Реакції забарвлення β -адреноблокаторів та інших аналогічних за дією ліків

Назва препарату	Забарвлення при реакції							
	з реактивами				з кислотами			
	Маркі	Фреде	Манделіна	Ердамана	сірчаною концентрованою	нітратною концентрованою	сірчаною з нітратом натрію	хлорною
Анаприлін	зелене	коричневе—зелене	зелене	темно-зелене	оранжеве з зеленою каймою	трав'янисто-зелене—жовте	темно-зелене	нема
Ізоптин	рожеве—темно-вишневе—фіолетове	темно-коричневе	коричневе	оранжеве	темно-коричневе	жовте	коричневе	»
Корданум	нема	бузкове	червоно-фіолетове	жовте	нема	»	буро-зелене	»
Коринфар	зникає	посилює забарвлення	оранжеве	червоно-оранже-ве—червоне	оранжеве	»	посилює забарвлення	»
Тразикор	вишневе	червоно-оранжеве	коричнево-фіолетове	оранжево-коричневе	червоно-оранжеве—вишневе	лимонно-жовте	чорне	»
Етацізин	рожеве—червоно-рожево-оранже-фіолетове ве—фіолетове	малиново-фіолетове	чорне—темно-фіолетове	рожеве	жовте	фіолетове	»	»
Етмозин	вишневе	вишневе	вишнево-коричневе	темно-вишневе	темно-вишневе	»	темно-вишневе	бузкове

Таблиця 2
Хроматографічне розділення ліків

Назва препарату	Rf $\times 100$ (середнє з п'яти дослідів)			
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄
Анаприлін	13	20	64	32
Ізоптин	32(84)	56(68,92)	48(70)	20(28)
Корданум	6	24	40	12
Коринфар	28(64)	68(80)	54(68)	25(40)
Тразикор	12	28	60	24
Етацізин	16	48	75	36
Етмозин	24	56	52	16

Умовні позначення. C₁ — толуол—хлороформ — 96° етанол—діетиламін (46:10:5:1), C₂ — толуол — ацетон — хлороформ — пропанол-2 (30:15:5:1), C₃ — гексан — ацетон — 25% розчин аміаку (20:20:1), C₄ — гексан — стилацетат — 96° етанол — 25% розчин аміаку (30:10:5:1).

Примітка. Цифри в дужках означають Rf $\times 100$ плям метаболітів препаратів, екстрагованих з внутрішніх органів або розкладених при тривалому зберіганні.

рюваннях: стенокардії, аритміях, гіпертонічній хворобі. Призначають їх як окремо, так і в різних комбінаціях (6). Реакції ідентифікації цих речовин розроблені недостатньо і не систематизовані (1—4), що значно утруднює, а іноді робить неможливим їх визначення, особливо в хіміко-токсикологічних і криміналістичних дослідженнях при комбінованих отруєннях. Саме то-

му ми пропонуємо відібрані для цієї групи ліків коліркові реакції на пластинках та системи розчинників для хроматографії у тонкому шарі сорбенту, що дають можливість в короткий час визначити сім речовин як окремо, так і в різних комбінаціях (табл. 1).

Реакції виконують на хроматографічних пластинках силуфол. Етанольні розчини лі-

ків за допомогою мікропітки наносять на пластинку (вміст речовини у плямі — 5—10 мкг) і додають краплю наведеного в таблиці реактиву. Забарвлення досліджуваних зразків порівнюють з наведеними в таблиці і ідентифікують речовину.

При досліженні суміші ліків використано запропоновані нами системи розчинників для хроматографічного розділення. Застосували хроматографічні пластинки силуфол UV-254. Відстань фронту розчинника від лінії старту — 125 мм.

П р о я в л е н и я . 1. Обробка одним з реактивів: Ердамана, Манделіна, Фреде. 2. Послідовна обробка модифікованим за Мунье реактивом Драгендорфа (5) та ненасиченим розчином тіосечовини.

Забарвлення плям при проявленні реактивами Ердамана, Манделіна, Фреде наведені в таблиці 1. Межа відкриття — 1—

1. Анохін В. Т., Зимнухов В. В., корданумом // Суд.-мед. експертіза.— 1983.— № 2.— С. 54—55; 2. Бейкін С. Г., Севов А. И., Жижина Е. А. Случай отравления корданумом // Тез. докл. VI Респ. науч. конф. суд.-мед. экспертов УССР.— Черновцы, 1981.— С. 97—98; 3. Галькевич И. И. Судебно-химическое исследование аймалина и этацизина : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Львов, 1986.— С. 7; 4. Краснова Р. Р., Крілова А. І. Анаприлин в судебно-химическом отношении // Фармация.— 1982.— № 5.— С. 61—64; 5. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ : Практикум.— К. : Вищ. шк., 1982.— С. 259; 6. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2 т. — М. : Медицина, 1977.— Т. 1.— С. 272.

Кислянцева Н. М. Два случая отравления корданумом // Суд.-мед. експертіза.— 1983.— № 2.— С. 54—55; 2. Бейкін С. Г., Севов А. И., Жижина Е. А. Случай отравления корданумом // Тез. докл. VI Респ. науч. конф. суд.-мед. экспертов УССР.— Черновцы, 1981.— С. 97—98; 3. Галькевич И. И. Судебно-химическое исследование аймалина и этацизина : Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Львов, 1986.— С. 7; 4. Краснова Р. Р., Крілова А. І. Анаприлин в судебно-химическом отношении // Фармация.— 1982.— № 5.— С. 61—64; 5. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ : Практикум.— К. : Вищ. шк., 1982.— С. 259; 6. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2 т. — М. : Медицина, 1977.— Т. 1.— С. 272.

Надійшла в редакцію 02.06.87.

УДК 615.34:638.12:615.41:611-018.18.015.44

ВПЛИВ РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ПРОПОЛІСУ НА ПОКАЗНИКИ ПРОНИКНОСТІ МЕМБРАН

О. І. ТИХОНОВ, Б. А. РОГОЖИН, Л. А. ПОРОХНЯК, Н. С. МАМОНТОВА,
Т. Г. ЯРНІХ, Т. М. БУДНИКОВА, С. В. ЯВТУШЕНКО

Харківський державний фармацевтичний інститут

Потреби клінічної та космічної медицини зумовлюють необхідність пошуку і вивчення препаратів, які мають антигіпоксичну дію. При гострому і тривалому кисневому голоді порушується функція всіх клітин і тканин організму (1, 4). Із структурних елементів клітини найбільш чутливими до гіпоксії є мембрани, в яких при цій патології активізується перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) внаслідок активізації у них процесів ліпоопероксидації (2).

Метою дослідження є вивчення впливу біологічно активних фракцій прополісу на проникність клітинних мембран в умовах тканинної гіпоксії залежно від виду лікарської форми.

На основі сухого екстракту і фенольно-полісахаридного комплексу, одержаних з прополісу, що має протизапальну, репаративну, antimікробну, бактеріостатичну, протипроменеву, біостимулюючу, адаптогенну, антигіпоксичну дію (3), з використанням математичного планування експерименту розроблено ряд лікарських форм: настойка, розчин для ін'єкцій, таблетки, для яких було досліджено мембраностабілізуючу дію.

Настойка і сухий екстракт прополісу містять суму фенольних сполук, ідентичну якісному складу вихідної сировини.

Настойка прополісу являє собою прозорий спиртовий розчин червоно-коричне-

вого кольору, який містить фенольні сполуки. Екстракт прополісу сухий, що є діючою речовою таблеток, гігроскопічний коричневий з жовтім відтінком порошок своеїдного запаху, розчинний в етиловому спирті 70—95%, оцтово-етиловому ефірі, практично не розчинний в петролейному ефірі, воді, що містить у собі суму поліфенольних сполук, аналогічну за складом до настоїки прополісу. Фенольно-полісахаридний препарат — ліофілізований порошок світло-коричневого кольору, добре розчинний у воді, до складу якого входить гідрофільні фенольні сполуки, полісахариди, мікроелементи.

Вивчення впливу лікарських препаратів прополісу на проникність мембран проводили в дослідах на шурах. Усі лікарські форми, що вивчались, вводили в дозі 25 мг/кг за 2 години до введення гепатотоксичної речовини внутрішньоочеревинно, що забезпечує рівноцінну біологічну доступність і дозволяє провести порівняння їх біологічної дії. Пошкодження мембран проводили класичною отрутою, що викликає тканинну гіпоксію,— тетрахлорметаном, який вводили внутрішньошлунково у вигляді 50% олійного розчину в дозі 10 мл/кг. Дослідження проводили через 24 години після введення отрути. Встановлено, що всі лікарські форми прополісу, які вивчались, нормі-

малізують рівень малонового діальдегіду, що є кінцевим продуктом ліпопероксидації у тварин, отруєні тетрахлорметаном. Якщо в інтактних щурів рівень малонового діальдегіду становить $58,6 \pm 0,8$ нмоль/г, то після введення прооксиданту — тетрахлорметану — він підвищується у п'ять разів — до $301,3 \pm 24,7$ нмоль/г. При попередньому введенні щурів настоїки прополісу цей показник зменшується до $78,7 \pm 4,0$ нмоль/г, таблеток прополісу — до $119,6 \pm 5,3$ нмоль/г, фенольно-полісахаридного препарату — до $70,3 \pm 3,1$ нмоль/г. В усіх випадках відсутня статистично вірогідна різниця між тваринами, які одержали для лікування препарати прополісу, та інтактними щурами.

Зниження активності аланін-амінотрансферази, як специфічного показника цілісності мембрани гепатоцитів більшою мірою сприяє введення таблеток і фенольно-полісахаридного препарату, і меншою мірою — настоїки прополісу. У тварин, які одержали препарати прополісу, активність ферменту була на 30—40% нижче, ніж у нелікованих тварин, однак не досягла рівня здорових щурів.

Крім того, вивчався вплив зазначених лікарських форм на тривалість гексеналового

сну, яка свідчить про активність мікросомальних ферментів печінки. Найпотужнішим індикатором цих ферментів є фенольно-полісахаридний препарат для ін'єкцій, однак і настоїка прополісу, і таблетки чинять статистично вірогідну дію на цей показник. Так, контролльні щури спали після введення 80 мг/кг гексеналу внутрішньоочеревинно (вересень, перша половина дня) в середньому 164,4 хв, а після введення настоїки прополісу — 138,8 хв, таблеток — 131,25 хв, фенольно-полісахаридного препарата — 94,6 хв.

Висновки

1. Доведено мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію лікарських форм прополісу (фенольно-полісахаридний препарат, настоїка, таблетки).

2. Фенольно-полісахаридний препарат прополісу має більший вплив на активність мікросомальних ферментів печінки, ніж настоїка і таблетки прополісу.

3. Найбільша антиоксидантна властивість з вищезазначеніх лікарських форм спостерігається у фенольно-полісахаридного препарату прополісу.

Крім того, вивчався вплив зазначених лікарських форм на тривалість гексеналового

1. Виноградов В. М., Уряпов Ю. Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакология и токсикология.—1985.—№ 4.—С. 9—20;
2. Кораблев М. В., Лукіненко П. Н. Противогипоксические средства.—Мінск : Беларусь, 1976.—126 с.;
3. Ценный продукт пчеловодства: прополис. — Бухарест : Апимондия, 1985.—248 с.;
4. Шашков В. С., Ратнер Г. С., Коваленко Е. А. Противогипоксические средства // Фармакология и токсикология.—1977.—№ 4.—С. 504—509.

Надійшла в редакцію 10.03.87.

УДК 615.32

СКЛАД ФЛАВОНОЇДІВ НАДЗЕМНИХ ОРГАНІВ ВАЛЕРІАНИ АЯНСЬКОЇ ТА ВАЛЕРІАНИ ПУЧКОВОЇ

М. С. ФУРСА, П. Г. ГОРОВОЙ, Л. Г. ІВАНОВА

Запорізький медичний інститут, Тихоокеанський інститут біорганічної хімії Далекосхідного наукового центру АН СРСР

Валеріана аянська (*Valeriana ajanensis* (Rgl. et Tel.) Kom.) та валеріана пучкова (*V. fasciculata* Worosch. et Gorovoi) (1, 2) є ендемічними рослинами Далекого Сходу і, хоч відносяться до ряду *Officinalis* Grub., в лікувальному відношенні не досліджувалися. За морфологічними ознаками надзем-

них органів ці види досить близькі. Метою нашого дослідження було дати порівняльну характеристику флавоноїдних сполук надземних органів обох валеріан.

Сировину для дослідження зібрали у фазу масового цвітіння відповідно на скалах біля моря в с. Аян Хабаровського краю та

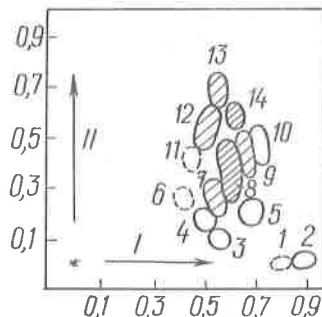
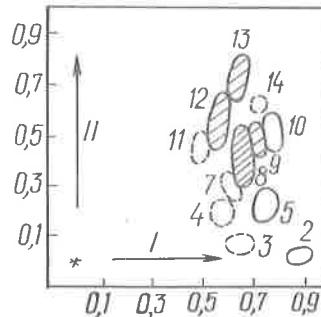


Схема двовимірної хроматограми флавоноїдів екстракту суцвіття:

А — валеріана аянська, Б — валеріана пучкова.

Системи розчинників I: I — n-бутианол-оцтовая кислота — вода (4:1:2), II — 15% розчин оцтової кислоти.

Після пропливання 3% розчином хлороксусу цирконію і парами аміаку забарвлення плям в УФ світлі: 1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 14 — жовте, 2, 5, 8, 9, 12, 13 — жовто-зелене.



на скельному березі р. Селемджі в околицях с. Екимчан Амурської області. Дослідження складу флавоноїдних глікозидів та їх агліконів вегетативних і репродуктивних органів зазначених рослин проведено за раніше описаними методиками (3, 7). Ісottoї різниці між набором флавоноїдів надземної частини досліджуваних валеріанами не виявлено. Найменша кількість (3—4) флавоноїдних глікозидів міститься в стеблах рослин, причому в стеблах валеріан аянської вони представлені похідними кверцетину та лютеоліну, в той час як у стеблах валеріан пучкової глікозидів кверцетину не знайдено. Більш різноманітний набір флавоноїдних глікозидів (4—7) міститься в листі. Так, у листі валеріан пучкової одним з основних компонентів є акацетин-7-рутинозид (4), в значно менших кількостях виявляються глікозиди діосметину, лютеоліну, апігеніну, у слідових кількостях кверцетину. Домінуючими компонентами листі валеріан аянської є глікозиди апігеніну, акацетину, кверцетину, лютеоліну. Найбільш багатий якісний склад флавоноїдних глікозидів (11—12) відмічено в суцвіттях (рис.). У досліджуваних зразках він досить подібний. Лише в су-

цвіттях виявлені у вільному стані лютеолін апігенін. Головними компонентами суцвіття обох видів валеріан є глікозиди апігеніну.

До відмітних ознак суцвіття валеріан аянської слід віднести значний вміст похідних кверцетину, тоді як у суцвіттях валеріан пучкової вони виявляються в незначних кількостях. Порівняння результатів дослідження валеріан аянської, валеріан пучкової та валеріаної офіцинальної показує, що перші дві дещо бідніші флавоноїдами, ніж валеріана лікарська як європейської (3, 6), так і азіатської частини СРСР (5, 8). Слід також відмітити, що склад фенол-карбонових кислот надземних і особливо валепотріатів підземних органів досліджуваних видів валеріан значно бідніший, ніж у валеріані лікарської.

Таким чином, результати проведених досліджень, з одного боку, вказують на родинно-блізькі зв'язки валеріан аянської та валеріан пучкової, а, з другого, беручи до уваги, що кверцетин з'являється в рослинах раніше, ніж інші флавоноїди (9), можливо, свідчать про те, що валеріана аянська з'явилася в еволюційному відношенні раніше, ніж валеріана пучкова.

1. Ворошилов В. Н., Горовой П. Г. Новый вид валерианы с Дальнего Востока // Бюл. Глав. ботан. сада.—1968.—Вып. 69.—С. 77—78; 2. Грубов В. И. Семейство Valerianaceae // Флора СССР.—М.; Л.: АН СССР, 1958.—Т. 23.—776 с.; 3. Рыбальченко А. С., Фурса Н. С., Литвиненко В. И. Состав флавоноидов — диагностический признак надземной части *Valeriana exaltata* Mikan. и *V. pifida* Kreyer // Раst. ресурсы.—1976.—Т. 12.—Вып. 3.—С. 397—410; 4. Тржецинский С. Д., Фурса Н. С., Горовой П. Г. Фенольные соединения надземной части валерианы. V. Состав фенольных соединений *Valeriana fasciculata* // Химия природ. соединений.—1983.—№ 2.—С. 236—237; 5. Фурса М. С. Дослідження складу флавоноїдів валеріан лікарської азіатської частини СРСР // Фармац. журн.—1980.—№ 3.—С. 72—73; 6. Фурса Н. С. Флавоноїди *Valeriana palustris* Kreyer // Раst. ресурсы.—1983.—Т. 19.—Вып. 2.—С. 216—218; 7. Фурса М. С., Беляев Л. Ю. Склад флавоноїдів вегетативних і репродуктивних органів *Valeriana tuberosa* L. // Укр. бот. журн.—1983.—Т. 11, № 4.—С. 36—38; 8. Фурса М. С., Литвиненко В. И. Склад флавоноїдів надземних органів валеріан корейської // Фармац. журн.—1981.—№ 3.—С. 74;
9. Harborne J. Comparative biochemistry of the flavonoids.—London: Acad. press, 1967.—383 p.

Надійшла в редакцію 16.12.86.

УДК 582.866:547.979.8(477.43/44.)

ДИНАМІКА НАГРОМАДЖЕННЯ КАРОТИНУ У ПЛОДАХ ОБЛІПИХИ, ІНТРОДУКОВАНОЇ НА ПОДІЛЛІ

В. Ю. БІЛАН

Кам'янець-Подільський сільськогосподарський інститут

Обліпиха крушиновидна (*Hippophae rhamnoides* L.) — цінна лікарська і харчова рослина. В її плодах міститься значна кількість як водорозчинних (B₁, B₂, C), так і жиророзчинних (K, E, F) вітамінів, провітамін А каротин (1, 2). З каротину в організмі людини синтезується вітамін А, відсутність якого призводить до розладу росту, зниження стійкості до захворювань, в ряді випадків до погіршення зору (4).

У плодах обліпихи сортових форм, які вирощуються в Середній Азії та на Алтай, міститься значна кількість провітаміну А каротину. Так, у плодах сорту «новість Алтая» міститься 4,3 мг% каротину, «дар Катуни» — 3 мг%, «маслинчина» — 7,6 мг% (1).

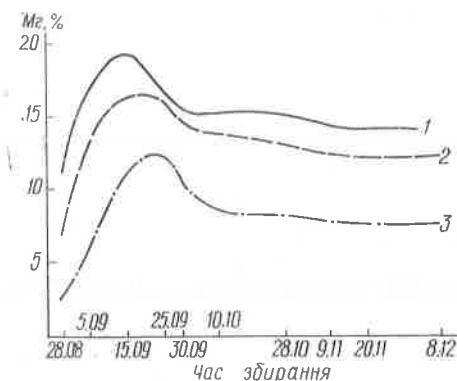
У зв'язку з тим, що сортові форми «новість Алтая», «дар Катуни» та інші у

природних умовах Поділля при посадці хворіють, погано розвиваються і рано опадають, ми провели інтродукцію обліпихи і з одержаного матеріалу відбирали перспективні форми.

Експериментальна частина

Для кількісного визначення каротину в акліматизованих високопродуктивних, неколючених семі формах обліпихи плоди збирили у фазу повної ботанічної зрілості, тобто в другій декаді вересня, на протязі 1979, 1980 і 1981 років.

Для визначення динаміки нагромадження каротину матеріал збирили щодекади з двох форм (C-11, C-14), починаючи з останньої декади серпня до першої декади грудня на протязі трьох років (1979—



Динаміка нагромадження каротину у плодах обліпих:

1 — 1979 р., 2 — 1981 р., 3 — 1980 р.

Кількість каротину у плодах відібраних форм обліпих, інтродукованої на Поділлі (числові показники середні за 1979 — 1981 рр.)

Відібрані форми обліпих	Кількість сухої речовини у плодах, %	Кількість каротину, мг%	
		на повітряно-суху вагу	на сиру вагу
C-11	24,26	15,44	3,78
C-14	22,90	12,95	2,88
P-11	21,46	8,80	1,93
P-13	20,15	10,14	2,0
P-14	21,78	8,86	2,0
P-17	20,15	11,10	2,4
K-20	22,80	25,87	5,74

1981 р.). Зібрани плоди сушили до повітряно-сухої маси в сушильній шафі при температурі 45—50 °С. Суху речовину плодів визначали ваговим методом (3).

1. Букштинов А. Д. Обліпиха.— М. : Лес. пром-сть, 1968.— С. 60—61; 2. Білан В. Ю., Доброзвольський С. Д. До питання інтродукції обліпих на Поділлі // Фармац. журн.— 1980.— № 1.— С. 53—56; 3. Ермаков А. И. Методы биохимического исследования растений.— М. : Колос, 1972.— С. 22—27; 4. Кретович В. Л. Биохимия растений.— М. : Высш. шк., 1980.— С. 69—71; 5. Сапожникова Д. И. Пигменты пластид зеленых растений.— М. ; Л. : Наука, 1964.— С. 63—73.

Надійшла в редакцію 16.12.86.

УДК 615.15:614.2.001.8

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПРОДУКТИВНІСТЬ ПРАЦІ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

О. Л. ГРОМ, Н. Б. ЯРКО

Львівський державний медичний інститут

Перебудову в усіх сферах радянського суспільства насамперед забезпечує активізація людського фактора та ріст продуктивності праці. Виходячи з цього, ми поставили собі за мету виявити та оцінити фактори, які впливають на продуктивність праці.

На основі логічного аналізу і вивчення даних літератури (1, 3, 7) встановлено 18 таких факторів, які були включені в анкету для експертної оцінки. Значущість факторів 38 експертів оцінювало в порядку зменшення ступеня впливу, тобто найбільш значущому фактору присвоювали наймен-

ший ранг (6). Оскільки більшість експертів не змогла диференційовано оцінити значущість факторів і деяким факторам при ранжуванні присвоювалася однакові ранги, провадилися їх перетворення з тим, щоб у всіх експертів була однакова сума рангів (5).

Для встановлення погодженості оцінок експертів по всій сукупності факторів розраховували коефіцієнт конкордації, значущість якого оцінювали за критерієм Пірсона (2). Розрахований для нашого експерименту критерій Пірсона (108,1) значно більший критичного значення критерію

Результати експертної оцінки факторів

Фактор	Індекс фактора	Сума рангів	$mW^2_{\text{експ.}}$
Місцезнаходження аптеки	x_1	403,00	0,4714
Захворюваність працівників	x_2	510,00	2,7230
Морально-психологічний клімат в аптесі	x_3	442,50	1,0957
Ефективність інформаційної роботи .	x_4	403,50	0,5008
Питома вага медикаментів в загальному товарообороті	x_5	386,50	0,2086
Укомплектованість кадрами	x_6	340,00	0,0544
Спеціалізація аптеки	x_7	255,00	0,8186
Стаж роботи працівників аптеки за спеціальністю	x_8	321,50	0,1356
Кваліфікаційна категорія працівників аптеки	x_9	398,50	0,4076
Питома вага готових лікарських форм в загальному товарообороті	x_{10}	219,00	1,4671
Матеріальне стимулювання	x_{11}	363,00	0,2009
Категорійність аптеки	x_{12}	289,50	0,4376
Організація робочого місця	x_{13}	228,50	1,3369
Механізація виробничих процесів	x_{14}	347,00	0,1816
Якість організації і гласність соціалістичного змагання	x_{15}	516,00	2,8647
Кооперація і розподіл праці	x_{16}	442,50	0,1548
Моральне стимулювання	x_{17}	510,00	0,2091
Рівень освіти працівників аптеки	x_{18}	321,00	0,1841

(27,6), що свідчить про значущість попереднього визначення нами коефіцієнта конкордації (8). Відносно невелике значення розрахованого коефіцієнта конкордації (0,17) вказує на непогодженість думки експертів відносно ступеня впливу окремих факторів. З огляду на це за критерієм Мізеса—Смирнова (4) визначали погодженість експертів по кожному фактору зокрема. Погодженість оцінок експертів спостерігається тоді, коли значення розрахованого критерію Мізеса—Смирнова $mW^2_{\text{експ.}}$ більше критичного значення, тобто $>0,4610$. Розраховані значення $mW^2_{\text{експ.}}$ наведені в таблиці.

Критерієм ступеня впливу факторів є величина суми рангів: чим менша сума рангів, тим вищий ступінь впливу фактора (2).

На продуктивність праці найбільшою мірою впливають фактори, що мають найменшу суму рангів при високій погодженості оцінок експертів, тобто питома вага готових лікарських засобів (x_{10}), організація робочого місця (x_{13}), спеціалізація аптек (x_7), категорійність аптек (x_{12}). Встановлений експертами значний вплив цих факторів на продуктивність праці зумовлене необхідністю вивчення закономірностей впливу їх з метою підвищення продуктивності праці.

У плані встановлення резерву підвищення продуктивності праці певний інтерес являє системне вивчення факторів, які мають відносно невелику суму рангів і для яких одночасно характерна розбіжність оцінок експертів. Це такі фактори, як x_8 (рівень освіти працівників аптеки), x_9 (стаж роботи працівників аптеки за спеціальністю), x_6 (укомплектованість кадрами), x_{14} (механізація виробничих процесів), x_{11} (матеріальне стимулювання), x_{16} (кооперація і розподіл праці), x_{17} (моральне стимулювання), x_5 (питома вага медикаментів у загальному товарообороті), x_1 (місцезнаходження аптеки).

Висновки

1. На основі вивчення даних літератури і логічного аналізу виділено сукупність факторів, які впливають на продуктивність праці аптечних працівників.

2. Методом експертних оцінок та апріорного ранжування виділено групу найбільш значущих факторів. Обґрутовано необхідність вивчення механізму їх дії при розробці рекомендацій по підвищенню продуктивності праці аптечних працівників.

1. Белоусова Л. Н., Скулкова Р. С. О повышении производительности труда рецепторов-контролеров хозрасчетных аптек // Фармация.—1970.—№ 3.—С. 47—50;
2. Бешелев С. Д., Гурвич Ф. Г. Математико-статистические методы экспериментальных оценок.—М. : Статистика, 1980.—263 с.; 3. Бучнев Б. П. Исследование в области совершенствования и повышения эффективности труда аптечных работников: Автореф. дисс. ... канд. фармац. наук.—Х., 1974.—17 с.; 4. Кендалл Д. Дж., Стюард А. Статистические выводы и связи.—М. : Наука, 1965.—718 с.; 5. Кендалл М. Ранговые корреляции / Зарубежные статистические исследования.—М. : Статистика, 1975.—216 с.; 6. Пономарев В. Д., Беликов В. Г., Коковкин-Щербак Н. И. Математические методы в фармации.—М. : Медицина, 1983.—232 с.; 7. Тенцова А. И., Скулкова Р. С. Особенности характера труда работников аптек и повышение его качества // Фармация.—1984.—№ 1.—С. 8—12; 8. Юл. Дж. Эдни, Кендалл М. Дж. Теория статистики.—М. : Госстатиздат, 1960.—780 с.

Надійшла в редакцію 25.05.87.

УДК 615.4:92

МИКОЛА МИХАЙЛОВИЧ ТУРКЕВИЧ

Микола Михайлович Туркевич народився 18 жовтня 1912 року в с. Поникви Львівської області. У 1935 р. він закінчив хімічний факультет Львівського політехнічного інституту і працював спочатку асистентом, а з 1937 р. ад'юнктом кафедри технології нафти (завідуючий кафедрою С. Пилят). У 1939 р. захистив дисертацію і здобув учений ступінь доктора технічних наук. З 1939 р. М. М. Туркевич — доцент Львівського політехнічного інституту, а потім професор Львівського університету. Після визволення м. Львова і західних областей УРСР від німецьких загарбників очолив кафедру фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту. У цей період М. М. Туркевич займався науково-дослідними вишукуваннями в галузі хімії органічних комплексних сполук вісмуту і захистив у 1954 р. в Московському фармацевтичному інституті дисертацію на вчений ступінь доктора фармацевтичних наук.

Продовжуючи наукові дослідження в галузі вишукування нових фізіологічно активних сполук, він створив вітчизняну школу з хімії тіазолідонів.

Із школи проф. М. М. Туркевича вийшло 16 докторів і понад 75 кандидатів наук, які працюють не тільки у вузах України, але і в Литовській, Молдавській, Казахській та інших республіках Радянського Союзу.

М. М. Туркевич — автор близько 500 друкованих робіт. За досягнення в науковій і винахідницькій роботі Миколі Михайловичу Туркевичу присвоєно почесне звання «Заслужений винахідник УРСР». Він одержав близько 60 авторських свідоцтв СРСР та іноземних патентів.

Робота М. М. Туркевича як педагога є багатогранною і різновідичною. Він вніс великий внесок у становлення викладання фармацевтичної хімії і результатом узагальнення досвіду його роботи став підручник «Фармацевтична хімія», виданий 1961 р. і перевиданий 1973 р.

Микола Михайлович Туркевич успішно впроваджує в медичну практику нові лікарські засоби. Він розробив метод виготовлення стабільного вітчизняного трихлоретилену для наркозу, а також три оригінальні лікарські засоби — пентабісмол (водорозчинний хіміотерапевтичний засіб для лікування сифілісу), димексид (препарат широкої фармакологічної дії з анальгетичною, антимікробною, пенетруючою, протизапальною і відновлюючою дією антибіотиків активністю) і діаміfen (тромболітичний засіб для орального застосування). За впровадження нових препаратів нагороджений преміями і значком «Винахідник СРСР».

Відмінною рисою М. М. Туркевича є його громадська активність. Він працював деканом і головою вченого ради фармацевтичного факультету, головою проблеми «Фармакологія» інституту, головою секції хіміків Львівського Будинку вчених, членом правління обласного відділення Наукового товариства фармацевтів. Микола Михайлович — постійний член редколегії «Фармацевтичного журналу», член біолого-гічної акції Всесоюзної проблеми по сполуках сірки і сірчистих нафт при АН Латвійської РСР. За велику роботу в галузі медицини і фармації нагороджений значком «Відміннику охорони здоров'я».

Фармацевтична громадськість вітає Миколу Михайловича з 75-річчям, бажає йому міцного здоров'я і нових творчих успіхів.

*Львівський державний медичний інститут,
Республіканська Проблемна комісія «Фармація»,
Правління Наукового товариства фармацевтів УРСР,
Головне аптечне управління МОЗ УРСР,
Редколегія «Фармацевтичного журналу»*

УДК 615.2(3.012).014

УТРУДНЕНІ ВИПАДКИ ПРИГОТОВАННЯ КОМБІНОВАНИХ МАЗЕЙ З РІДКОЮ ФАЗОЮ

П. П. БАЛАНДА

Київський державний інститут удосконалення лікарів

ПОВІДОМЛЕННЯ III

Мазь з вапняною водою

Для лікування різних дерматологічних захворювань використовують лікарські засоби, які за фізико-хімічними властивостями несумісні, що викликає певні утруднення при виготовленні лікарської форми. Для того щоб приготувати якісний лікарський засіб, необхідно насамперед використати раціональні технологічні прийоми, які дають можливість усунути несумісність лікарських засобів. Якщо такі методи не досягають поставленої мети, то частину формоутворюючого інгредієнта треба замінити на інший або внести невелику кількість емульгуючого засобу (ПАР). Про заміну того або іншого засобу, а також введення поверхнево-активної речовини слід інформувати лікаря.

22. Димедролу 0,3
Аnestезину 0,5
Новокайну
Резорцину по 0,2
Кислоти борної 0,5
Води вапняної 7,5
Ланоліну безводного 15,0

Внаслідок хімічної взаємодії вапняної води з лікарськими засобами мазь розшаровується. Усунути таке розшарування можна шляхом певного сповільнення хімічної реакції. Для цього лікарські порошки слід внести до складу мазі у вигляді сусpenзії, а гідрофільну основу ланолін безводний частково гідрофобізувати вазеліном, що зменшить контрактуючу активність лікарських засобів.

Технологія. Спочатку старанно подрібнюють і змішують прописану кількість порошків, до яких згідно з правилами приготування сусpenзійних мазей додають частинами стоплену основу, яка складається з рівних частин ланоліну безводного і вазеліну. До сусpenзійної мазі в кілька прийомів примішують вапняну воду до одержання однорідної системи, стабільної при зберіганні на протязі 30 діб. Мазь зберігають у темному місці, оскільки світло викликає фотодеструкцію мазі.

23. Води вапняної
Димексиду по 10,0
Ланоліну безводного 15,0

Прописана кількість рідини не змішується з ланоліном безводним. Для одержання стабільної мазі емульсійного типу необхідно 7,5 г безводного ланоліну замінити на 7,5 г соняшникової олії.

Технологія. У нагрітій ступці стоплюють ланолін безводний і змішують з соняшниковою олією. До сплаву додають теплу вапняну воду до одержання емульсії. В останню чергу невеликими частками примішують димексид до одержання однорідної і стабільної системи.

24. Вітаміну А масляного розчину
Вітаміну Е масляного розчину
Води вапняної по 5,0
Олії персикової
Ланоліну безводного по 10,0
Пасті цинкової 20,0

Для приготування якісної мазі необхідно стопити ланолін безводний з персиковою олією і використати теплу вапняну воду.

Технологія. У нагрітій ступці стоплюють ланолін безводний і змішують з персиковою олією, додають розчин вітамінів А і Е, теплу вапняну воду до одержання стійкої емульсії. До емульсії примішують цинкову пасту до одержання однорідної мазі.

25. Вітаміну А масляного розчину
Води вапняної
Олії соняшникової
Ланоліну безводного по 10,0

Для одержання мазі емульсійного типу необхідно використати лікарські засоби, нагріті до 40—45 °C. Технологія мазі аналогічна технології мазі за прописом 24.

26. Димедролу 0,5
Аnestезину
Кислоти саліцилової по 1,0
Води вапняної
Ланоліну безводного
Вазеліну по 15,0

Мазь розшаровується. Стабільність системи досягається шляхом введення допоміжної речовини аеросилу, якого беруть 2,0 г на пропис.

Технологія. Спочатку подрібнюють і змішують прописану кількість порошків з аеросилом. До суміші порошків додають сплав ланоліну безводного з вазеліном і в кілька прийомів теплу вапняну воду до одержання однорідної мазі. Мазь відпускають у банках темного скла.

27. Кортизону 0,025
Димексиду 5,0
Води вапняної 15,0
Ланоліну безводного 25,0

При звичайних умовах ланолін безводний погано змішується з димексидом і вапняною водою, а також можлива втрата рідкої фази.

Технологія. У нагрітій ступці стоплюють ланолін безводний і примішують розчин кортизону в димексиді. До суміші частками додають теплу вапняну воду до одержання стабільної системи.

28. Етакридину лактату 2,5
Стрептоциду
Кислоти борної
Мазі нафтalanу по 5,0
Води вапняної
Ланоліну безводного
Вазеліну по 20,0

Якісну мазь можна одержати, якщо ви-

користати підігріту суміш формоутворювача та вапняну воду.

Технологія. У нагрітій ступці подрібнюють і змішують прописану кількість лікарських порошків. До суміші додають напівохолоджений сплав нафталанської мазі, ланоліну безводного та вазеліну і в останню чергу теплу вапняну воду до одержання однорідної мазі. Мазь слід відпускати в банках темного скла.

29. Димедролу 2,0
Анестезину 5,0
Ментолу 3,0
Води вапняної
Ланоліну безводного
Вазеліну по 10,0

Мазь поступово розшаровується після її приготування. Усунути це можна шляхом додавання 1,0 г аеросилу.

Технологія. У нагрітій ступці подрібнюють і змішують порошки димедролу, анестезину з аеросилом, а у фарфоровій чащі стоплюють ланолін безводний з вазеліном. У напівохолодженому сплаві розчиняють ментол і змішують з порошками. Після цього у два прийоми додають теплу вапняну воду і перемішують до одержання одно-рідної і стабільної при зберіганні мазі.

30. Ментолу 0,3
Сірки 6,0
Кислоти саліцилової 1,5
Води вапняної
Димексиду
Ланоліну безводного по 15,0

Мазь розшаровується під час приготування. Усунути розшарування можна шляхом заміни частини ланоліну безводного, тобто 10,0 г, на такі компоненти: емульгатора № 1 — 3,0 г, парафіну — 2,0 г, вазеліну — 5,0 г.

Технологія. Спочатку розчиняють в димексиді ментол і саліцилову кислоту, а в ступці за допомогою одержаного розчину (приблизно 3,0 г) подрібнюють сірку. У випарювальній фарфоровій чащі стоплюють емульгатор № 1, парафін, ланоліп безводний, вазелін та соняшниковоу олію. Напівохолоджений сплав переносять у ступку і змішують з суспензією сірки в димексиді. Потім невеликими порціями додають теплу вапняну воду і димексидовий розчин лікарських засобів до одержання однорідної мазі м'якої консистенції і стабільної при зберіганні.

31. Анестезину
Ментолу по 2,0
Води вапняної 36,0
Олії соняшникової 20,0

32. Анестезину

- Ментолу по 1,0
Води вапняної
Олії соняшникової по 25,0

Через певний час після приготування обидва лініменти розшаровуються. Стабілізувати системи можна шляхом добавок ланоліну безводного, якого беруть 5,0 г, зменшивши відповідну кількість олії соняшникової. При цьому використовують теплий сплав формоутворювача і теплу вапняну воду.

33. Стрептоциду 6,0
Ментолу 1,0
Води вапняної 40,0
Олії соняшникової 60,0
34. Ментолу 2,0
Сірки 10,0
Води вапняної 28,0
Олії персикової 60,0

Вода вапняна не змішується з соняшниковою та персиковою олією. Стабільноті лініментів можна досягти шляхом введення ланоліну безводного, якого беруть у першому випадку 7,0 г, а в другому — 10,0 г, зменшивши відповідну кількість олії.

35. Цинку окису
Крохмалю по 6,0
Води вапняної 15,0
Олії соняшникової 25,0
Стабільний лінімент можна одержати шляхом введення 3,0—5,0 г ланоліну безводного.

36. Стрептоциду 10,0
Води вапняної 40,0
Олії соняшникової 50,0

Система розшаровується. Стабілізувати лінімент можна шляхом введення 3,0 г емульгатора № 1, 3,0 г емульгатора Т-2 або 5,0 г ланоліну безводного, зменшивши відповідну кількість олії соняшникової.

Технологія. У нагрітій ступці старанно подрібнюють стрептоцид, до якого частками додають сплав олії соняшникової з одним з зазначених емульгаторів. До одержаної суспензії в кілька прийомів додають теплу вапняну воду до одержання однорідної системи. Лінімент переносять у склянку для відпуску і періодично збовтують до повного охолодження. У випадку часткового розшарування лініменту, система легко відновлюється при збовтуванні. Аналогічні технологічні прийоми слід застосовувати при приготуванні лініментів за вищезазначені прописами.

Надійшла в редакцію 03.07.87.

УДК 614.27

ЮРИДИЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

Запитання. Чим було викликано зміну порядку оплати тимчасового замісництва і що нового внесено в роз'яснення «Про порядок оплати тимчасового замісництва»?

Відповідь. Минуло понад 20 років після прийняття роз'яснення Державного комітету СРСР по праці і соціальних питаннях і Секретаріату ВЦРПС від 29.12.65 № 30/39 «Про порядок оплати тимчасового замісництва». Удосконалення всього законодавства, в тому числі і трудового, викликало необхідність зміни і доповнення зазначеного роз'яснення. Державний комітет СРСР по праці і соціальних питаннях і Секретаріат ВЦРПС постановою від 11.12.86 р. внесли ряд змін і доповнень у вищезазначене роз'яснення, зокрема, зазнало зміни поняття тимчасового замісництва.

«Тимчасовим замісництвом,— зазначено в постанові,— вважається виконання службових обов'язків на посаді тимчасово відсутнього працівника, коли це викликано виробничою необхідністю». Слова «або зв'язано з розпорядчими функціями», що були раніше, з роз'яснення виключені, оскільки питання про доцільність заміни тимчасово відсутнього працівника розв'язує адміністрація, виходячи з виробничої необхідності для підприємства, установи, організації. При цьому тривалість переведення на іншу роботу для заміщення тимчасово відсутнього працівника згідно із ст. 303 Кодексу законів про працю (КЗпП) Української РСР не може перевищувати одного місяця на протязі календарного року. Відмова без поважних причин від тимчасового переведення на іншу роботу у випадку виробничої необхідності вважається порушенням трудової дисципліни. За згодою між працівниками і адміністрацією переведення можливе на весь час відсутності працівника, якого слід замінити. Тимчасове переведення на іншу роботу оформляється наказом адміністрації. Запис про це у трудову книжку працівника не вноситься.

Запитання. Чи змінились умови оплати праці при тимчасовому замісництві?

Відповідь. Постановою від 11.12.86 з роз'яснення виключено вказівку про те, що різниця в окладах при тимчасовому замісництві сплачується, «якщо замісництво тривало більше 12 робочих днів». Отже, працівнику, що виконує поряд з основною іншу роботу по більш високооплачуваній посаді, з першого дня замісництва нараховується різниця в окладах. Якщо працівнику за наказом керівника доводиться виконувати роботу по чинчеоплачуваній посаді, йому виплачується середній заробіток за попередньою роботою.

Постановою встановлено також, що на різницю в окладах премія нараховується в тому ж порядку, що і на доплату за сумісництво професій (посад) згідно з діючим положенням про преміювання.

Запитання. Чи є особливості в оплаті праці провізорів та фармацевтів, що виконують обов'язки тимчасово відсутніх провізорів та фармацевтів аптечних установ?

Відповідь. Постановою Державного комітету СРСР по праці і соціальних питаннях і Секретаріату ВЦРПС від 06.11.86 р. № 469/26-88 встановлено, що виконання провізорами і фармацевтами установ охорони здоров'я (з режимом роботи більше однієї зміни) обов'язків тимчасово відсутніх інших провізорів та фармацевтів цих установ (внаслідок хвороби, відпустки, відрядження і т. д.) сплачується за фактично витраченим робочим часом по посаді відсутнього працівника в одинарному розмірі і не вважається сумісництвом. У тих випадках, коли зазначена робота виконується внаслідок неявки зміняючого працівника до моменту закінчення зміни і неможливості замінити його іншим працівником, оплата провадиться як за понаднормову роботу.

Запитання. Чи визначений строк зайняття працівником вакантної посади як виконуючого обов'язки?

Відповідь. Багаторічна практика застосування роз'яснення від 29.12.65 р. показала, що працівник, призначений виконуючим обов'язки по вакантній посаді вважався таким протягом тривалого часу. Його звільнення або переведення на попередню посаду у випадку необхідності здійснювались без його заяви як тимчасового замісника, що було порушенням трудового законодавства й обмежувало трудові права працівника. Таким чином, правило про те, що призначення працівника виконуючим обов'язки по вакантній посаді не вважається тимчасовим замісництвом, порушувалось.

Постановою Держкомпраці СРСР і Секретаріату ВЦРПС від 11.12.86 р. встановлено, що призначення працівника виконуючим обов'язки по вакантній посаді не допускається. Можливе воно лише за умови, коли призначення на посаду проводиться вищестоящим органом управління. У цьому випадку керівник підприємства, установи, організації зобов'язаний не пізніше місячного строку від дня прийняття працівника на роботу (закінчення випробного строку) подати у вищестоячий орган управління документи для його призначення на посаду. Цей орган протягом місяця від дня одержання документів повинен розглянути питання і повідомити керівника про результати.

У випадку незатвердження на посаді працівника, прийнятого керівником не з числа співробітників даного підприємства, установи, організації, йому має бути запропонована інша робота з урахуванням кваліфікації, досвіду роботи. При відсутності такої або відмовленні працівника від запропонованої роботи він звільняється за підставами, передбаченими законодавством, наприклад за погодженням сторін (п. 1, ст. 36 КЗпП УРСР).

Якщо незатверджений працівник висунутий на керівну посаду з резерву даного підприємства, установи, організації, йому повинна бути надана робота за кваліфікацією і з оплатою не нижче тієї, яку він одержував до призначення на нову посаду. Щоб зберегти за працівником посаду, що він займав раніше, доцільно до розв'язання питання про його затвердження у новій посаді покласти на нього і виконання обов'язків по попередній посаді, оскільки йдеється про роботу протягом лише одного місяця. Це в наступному зніме питання про його працевлаштування.

При розгляданні подання підприємства, установи, організації вищестоящому органу управління, що призначає на посаду працівника своєї номенклатури, слід мати на увазі, що правило ст. 22 КзПП УРСР, яке забороняє необґрутовану відмову у прийомі на роботу, слід виконувати і в цьому випадку. Отже, орган управління, який відмовив у затвердженні працівника на посаді, зобов'язаний навести причину такого рішення, яка має відповідати вимогам трудового законодавства і принципу добору кадрів за діловими якостями, тобто рішення органу управління повинно містити посилання на статтю, пункт закону або іншого нормативного акта, що допускає відмову у прийнятті на певну посаду.

М. О. ДУБИЦЬКА,
головний юрисконсульт ГАПУ МОЗ УРСР
Надійшла в редакцію 16.09.87

ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ, НАДРУКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ» ЗА 1987 РІК

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ТА ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ

Адеїшвілі Л. В. Мас-спектрометричне дослідження лікарських речовин, що відносяться до гідрохлоридів оксизаміщених третинних амінів. 6 (59).

Акопян О. А., Крамаренко В. П., Бахмут Н. Г. Екстракційно-фотометричне визначення метацину. 2 (74).

Бейкін С. Г., Гапоненко Я. С. Ідентифікація β-адреноблокаторів та деяких інших ліків аналогічної дії. 6 (63).

Георгієвський В. П. Оптимізація фармацевтичного аналізу лікарських препаратів. 5 (64).

Вовк Н. Б., Перцев І. М. Кількісне визначення натрію мефенамінату в розчинах. 5 (64).

Долинська Н. В. Вплив електролітів на екстракцію хлорпротексену. 1 (43).

Жебентяєв О. І., Дуксіна С. Г., Бубон М. Т. Фотометричне визначення димедролу в лікарських формах. 1 (41).

Калашников В. П., Минка А. Ф. Фотоелектроколориметричне визначення лікарських засобів, похідних ізонікотинової кислоти. 4 (45).

Ковалчук Т. В., Арзяєва О. А., Каган Ф. Є., Когет Т. О., Медведська В. Н. Кількісне визначення езерину саліцилату в лікарських формах 2 (60).

Міхно В. В., Луцько П. П., Постригань І. Г., Головченко С. В. Застосування електрофорезу на папері для визначення хініну та пахікарпіну в сумішах і в біологічному матеріалі. 5 (46).

Міхно В. В., Луцько П. П., Постригань І. Г. Ідентифікація та кількісне визначення папеверину і дібазолу в біологічному матеріалі. 6 (32).

Минка А. Ф., Шкадова А. І., Копійчук І. І. Фотоколориметричне визначення сульфаніламідних препаратів. 1 (38).

Минка А. Ф., Шкадова А. І., Огурцов В. В., Калашников В. П. Photoелектро-

колориметричне визначення ганглерону в лікарських формах. 6 (60).

Попова В. І., Крамаренко В. П., Семенова Л. В. Визначення деяких барбітуратів у крові. 1 (60).

Постригань І. Г., Петренко В. В., Луцько П. П., Самко А. В., Міхно В. В. Кількісне визначення та умови екстракції етилморфіну. 2 (64).

Прокоф'єва В. І., Єгоренкова Г. І., Фатова Є. Ю., Садчикова Н. П., Нечасєва Є. Б. Калю бромат як уніфікований реактив для ідентифікації алкілпохідних фенотіазину. 3 (66).

Рапапорт Л. І., Флейш Н. Л., Прошунина Д. В., Ковалчук Т. В. Хромато-спектрофотометричне визначення вітаміну А в мазі «фулеїві». 5 (48).

Рибаченко А. І., Георгієвський В. П., Пікальов О. М. Флуоресцентний аналіз препарату «кверсалін». 6 (29).

Свінчук В. С., Войтюк З. А., Рибич Л. П. Визначення ізоіназиду та рифампіцину в супозиторіях. 4 (68).

Сур С. В., Тулюпа Ф. М., Мілюкін М. В. Кількісне визначення 1-ментолу, 1-ментил-ацетату та 1-ментону в лікарській рослинній сировині, ефірній олії та настоїці м'яти холодної за допомогою газо-рідинової хроматографії. 6 (38).

Фартушний А. Ф., Мужановський Е. Б., Седов А. І. Експрес-метод ідентифікації «металевих» отрут в мінералізатах. 6 (35).

Янчук В. Д., Переїдрай О. І., Петренко В. В. Спектрофотометричне визначення сферофізину бензоату за реакцією з алоксантином. 4 (67).

Янчук В. Д., Петренко В. В., Зоря Б. П. Спектрофотометричне визначення гексаметилентетраміну на основі його реакції з алоксантином. 5 (43).

АНОТАЦІЇ

Гайдукевич О. М., Микитенко О. Є., Арсеньєва Т. І., Леонова С. Г. Синтез і біо-

логічна активність похідних 2,4-дихлор-5-нітробензойної кислоти. 1 (69).

Матюхіна Н. Л., Решетняк В. Ю. Використання методу дериваторографії для визначення сухого залишку в настоїках. 1 (69).

Максименко Т. І., Грязнова С. О. Виявлення дифеніну в біологічному матеріалі за продуктом окислення. 1 (71).

Обоймакова О. М., Грищенко С. В., Орлова Ю. Д., Нестерова Г. А., Нечаєва Е. Б. Один з шляхів підвищення якості лікарських засобів для ін'екцій. 1 (70).

ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Білобрин С. О. Моделювання автоматизованого контролю раціонального використання лікарських засобів, які підлягають предметно-кількісному обліку. 2 (69).

Білоус Л. І., Сбоея С. Г. Експериментальні соціологічні дослідження організації та проведення заготівель лікарської рослинної сировини. 1 (51).

Брильова Н. І., Глонь З. І., Подколзіна Р. І. Аналіз помилок, що зустрічаються при вписуванні рецептів. 4 (74).

Брильова Н. І., Захарова Т. І., Новиковіна С. В. Дослідження факторів, що впливають на споживання протигрибкових засобів. 3 (70).

Брильова Н. І., Новиковіна С. В. Дослідження з організації лікарського забезпечення хворих дерматоміозами. 5 (72).

Вишневський О. В., Васильченко О. Г., Межебовська К. М. Резерви підвищення продуктивності праці на фармацевтичних фабриках системи ГАПУ МОЗ УРСР. 6 (17).

Гром О. Л., Ярко Н. Б. Експертна оцінка факторів, що впливають на продуктивність праці аптечних працівників. 6 (68).

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. 4 (62).

Волох Д. С., Толочко В. М. Системний підхід до удосконалення діяльності аптечної служби. 5 (59).

Парновський Б. Л., Знаєвська А. В. Основні принципи та шляхи спеціалізації аптек. 3 (56).

Пономаренко М. С. Визначення потреби післядипломної підготовки провізорських кадрів. 6 (54).

Смирнова Л. П., Шураєва Т. К., Парновський Б. Л., Слабий М. В. Наукометричний аналіз авторефератів дисертацій з організації та економіки фармації. 4 (59).

Скулкова Р. С., Кабакова Т. І. Раціоналізація методів праці у процесі лікарського обслуговування населення. 1 (55).

Шелепетень Л. С. Бібліографічний аналіз основних джерел літератури з питань наукової фармацевтичної інформації. 1 (67).

СИНТЕЗ, ХІМІЧНА БУДОВА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бабак В. В., Горчакова Н. О., Таніна С. С., Смирнова О. А. Вплив таурину

на вміст аденілових нуклеотидів в міокарді щурів за умов експериментальної патології. 3 (47).

Барабай В. А., Коробова Л. М. Дослідження антиокислювальної дії гістаміну. 1 (65).

Безуглій П. О., Тріскач В. Й., Масленников О. І., Грудько В. О., Гарна Н. В., Грищенко С. В. Вивчення термічної стабільності моногетериламідів малонової кислоти. 3 (62).

Безуглій П. О., Тріскач В. Й., Гарна Н. В., Грудько В. О., Грищенко С. В. Вивчення умов реакції ацилування гетериламінів похідними малонової кислоти. 5 (62).

Владзімірська О. В., Лебяк М. М. Синтез фізіологічно активних похідних тіазолідину на основі м-фенілендіаміну. 3 (63).

Гайдукевич О. М., Динник К. В., Арсеньєва Т. І., Степаненко О. В. Синтез, будова та біологічна активність сульфамоїльних похідних 2,4-дихлорбензойної кислоти. 2 (56).

Гайдукевич О. М., Казаков Г. П., Левітін Є. Я., Тимофєєва В. Р., Кравченко О. О., Мартиновський О. О. Синтез та біологічна активність 9-гідразино- та 9-гідрозіноакридинів. 3 (34)..

Городинська В. Я., Гусєв Г. Ф., Юга Є. І. Алкогольний наркоз в експериментальній оцінці дії зиксорину у профілактиці гострої алкогольної інтоксикації. 6 (51).

Горчакова Н. О., Нурищенко Н. Є., Сармарський В. А., Стражеско І. Д. Фармакологічні та фізико-хімічні властивості моносолей глутамінової кислоти. 5 (70).

Демчук О. Г., Романюк Ю. П., Мельник А. М. Вивчення впливу імохлену на активність сироваткових аміноксидаз. 3 (50).

Западнюк В. Г., Купращ Л. П., Заїка М. І., Оранська С. О., Шарабура Л. Б. Особливості фармакодинаміки та фармакокінетики калію глутамінату у віковому аспекті. 6 (48).

Зінченко І. Г., Кремзер О. А., Стрекін Ю. В., Красовський О. М., Стеблюк П. М. Синтез та біологічні властивості іліденпохідних 7-(3-хлор-2-бутеніл-1)-теофілінгідрозину-8. 3 (39).

Ісаєв С. Г., Шульга І. С., Дроговоуз С. М., Сарбаш Т. Ф., Чубенко В. О. Синтез, будова, біологічна активність амідів та амілідів 2-хлор-3-нітробензойної кислоти. 2 (71).

Книш Є. Г., Мазур І. А., Зіменківський Б. С., Стець В. Р., Коміссаренко М. Ф. Синтез і властивості S-глікозидів 1,2,4-тріазолін-5-тіонів. 5 (35).

Конєв В. Ф., Самура Б. А., Чубарева О. Є., Левченко В. В., Радько О. П., Могильна Н. В. Обґрунтuvання пошуку біологічно активних речовин в ряду 4-сульфамілусукцинілової кислоти. 5 (39).

Конєв В. Ф., Самура Б. А., Падалко В. І., Чубарева О. Є., Козлова Е. В. Синтез і властивості солей сульфамідних препаратів antimікробної та гіпоглікемічної дії. 6 (26).

Лебяк М. М., Владзімірська О. В. Синтез сполук тіазолідину з 1,3,5-триазиновими субституентами. 1 (35).

Мазур І. А., Синяк Р. С., Мандриченко

- Б. Ю., Стоянович С. С., Стець В. Р., Стеблок П. М., Коваленко С. І.** Синтез і біологічні властивості N-(хіазоліл-4, імідазопріміділ-5)сульфаміlamіdів. 1 (58).
- Романенко М. І., Федулова І. В., Прийменко Б. О., Орестенко Л. П.** Синтез ізатионових похідних 3-метил-7(3'-хлорбутил-2'-іл-1')-8-гідразиноксантину. 4 (66).
- Ткачук Л. І., Владзімірська О. В., Дасюк Є. В., Коош М. К.** Похідні тіазолідину, синтезовані на основі оксалілдигідрозиду. 2 (72).
- Черних В. П., Гриценко І. С., Ставнічук С. В., Березніякова А. І., Попов С. Б.** Синтез та біологічна активність арилсульфоногідразидів малеїнової і фумарової кислоти метилових ефірів арилсульфоногідразидів фумарової кислоти. 4 (42).
- Черних В. П., Грищенко І. С., Князь О. М., Березніякова А. І., Самура Б. А.** Синтез та біологічна активність похідних арилсульфоногідразидів маленоної кислоти. 6 (57).
- ### ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ
- Беліков В. Г.** Перспективи розвитку фармацевтичного аналізу на основі досягнень науково-технічного прогресу. 3 (27).
- Великий Л. С.** Механічні насосно-дозуючі клапани для розпилення ліків. 1 (32).
- Гудивок Я. С.** Фармакодинаміка токоферолу. 2 (52).
- Діхтяр'ов В. І., Седова А. Б., Ковалев В. М., Малоштан Л. М., Коміссаренко М. Ф., Полянська Л. І.** Біологічну активні сполуки рослин роду Квасоля. 6 (22).
- Дунаєвський Г. А., Карпенко П. А., Денисіяко Є. І.** Цукрозамінники та дієтичні продукти для хворих цукровим діабетом. 4 (38).
- Дъоготь А. В., Фурса М. С., Литвиненко В. І.** Монотерпенові амароїди видів родини губоцвітих. 3 (31).
- Дрогозов С. М., Богуцька О. Е., Яковлєва Л. В., Зупанець І. А., Порохняк Л. А., Кабачний В. І.** Ускладнення фармакотерапії нестeroїдних протизапальних препаратів. 6 (19).
- Сухомлинов О. К., Діліп Кумар Шаха, Сичова З. Г., Грищенко Г. М., Сухомлинова І. О.** Акридин — основа для конструкції лікарських засобів. 4 (34).
- Тихонов О. І.** Лікарські форми прополісу. 5 (31).
- Щербак О. В.** Спленін як лікарська речовина. 1 (28).
- ### ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Башура Г. С., Зайцева І. Г., Мнушико З. М., Клименко О. І., Башура О. Г.** Фармацевтичні аерозольні розчини і суспензії. 4 (57).
- Бондаренко О. М., Смельяненко К. В., Грінблат А. Л.** Про поліпшення якості та строки зберігання очних крапель. 1 (63).
- Ветров П. П., Гарна С. В., Прокопенко С. О., Кучер О. В.** Технологічні параметри рослинної сировини. 3 (52).
- Вдовіко О. А., Муц В. П.** Дослідження рідкої евтектичної системи камфора — ментол. 1 (61).
- Вдовіко О. А., Муц В. П.** Дослідження двокомпонентних систем ментол — хлоралгідрат та камфора — ментол. 5 (65).
- Грошовий Т. А., Мамотенко В. М., Беряк Р. О., Докторман Р. С., Курмаз Б. В., Герасимчук Т. В.** Оптимізація технології виробництва таблеток. 4 (53).
- Дувва О. В., Головкін В. О., Книш Є. Г.** Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм. 6 (41).
- Ериашвілі В. М., Абакелія Т. Б., Зіракадзе А. Н.** Вивчення біологічної доступності етазолу. 2 (75).
- Ковалська Г. Н., Муравілов І. О., Кононіхіна Н. Ф., Стачинський А. Н.** Дослідження фотодесенсибілізуючих властивостей мазей з мікробіологічним каротином. 4 (70).
- Колева М. П., Молдавер Б. Л., Єлінов М. П.** Реологія лаурану. 1 (62).
- Коритнюк Р. С., Борзунов Є. Є., Ветютнева Н. О., Митченко Ф. А., Торхова Т. В., Шафіф М. Г., Савченко Н. А.** Технологія і аналіз поліонічних розчинів з глукозою і натрію лактатом у великоемкій упаковці. 4 (49).
- Мнушико З. М.** Вивчення лікарського за-безпечення пульмонологічних хворих. 5 (51).
- Обоймакова О. М., Нестерова Г. А., Орлова Ю. Д., Нечаєва Є. Б., Грищенко С. В., Взорова Л. М.** Удосконалення упаковки, як один з факторів поліпшення якості лікарських засобів. 5 (66).
- Печерський П. П.** Вивчення закономірностей росту міцності лікарських порошків при їх ущільненні. 6 (45).
- Тихонов О. І., Мамонтова Н. С.** Розробка технології і дослідження ліофілізованого феполно-полісахаридного препарату прополісу. 3 (67).
- Тихонов О. І., Рогожин Б. А., Порохняк Л. А., Мамонтова Н. С., Ярних Т. Г., Буднікова Т. М., Явтушенко С. В.** Вплив різних лікарських форм прополісу на показники проникності мембрани. 6 (65).
- Хмелевська С. С., Федин Р. М., Клімов В. О., Ніколаєнко Н. С., Федин І. М., Подрушняк Є. П., Сніцарук Л. І., Рахматуліна Г. І., Кіршон М. Л., Орлова Є. В.** Супозиторій ібупрофену для геріатричної практики. 2 (66).
- Фролова А. П., Каленюк Т. А.** Аналіз рецептурні спеціалізованих аптек офтальмологічного профілю. 3 (60).
- Шухнін Л. М., Борзунов Є. Є., Есмат Ель Сайед Зейн Ель Дін.** Розрахунки геометричних параметрів та кінетики процесу розчинення нестандартних таблеток. 3 (44).
- ### ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Білан В. Ю.** Динаміка нагромадження каротину у плодах обліпихи, інтродукованої на Поділлі. 6 (67).
- Боднар І. М., Ладна Л. Я., Шешуряк Д. В.** Фітохімічні дослідження соку плодів обліпихи крушиновидної. 5 (53).
- Бойник В. В., Ковалев В. М., Козлова Є. П., Салогуб А. М.** Гістолого-фітохімічне дослідження карагани кущової. 1 (64).
- Городнянська Л. М., Ковалев В. М., Ковалюва А. М.** Локалізація флавоноїдів в органах і тканинах гороху посівного. 2 (77).

Дупліщева О. П., Ромашевська О. І., Синілова Н. Г., Максютіна Н. П., Гриценко О. М. Вивчення імуностимулюючої активності флавоноїдів. 5 (67).

Кабачний П. І., Кортунова Т. В., Чорнобай В. Т. Активність амілолітичних ферментів в екстрактах з насіння сільсько-господарських рослин. 1 (45).

Кабачний П. І., Чорнобай В. Т., Кортунова Т. В. Вплив умов пророщування на опукрюючу активність насіння пшениці літньої. 5 (69).

Макаревич І. Ф., Масленников О. І., Павлій О. І., Кулагіна В. С., Ольховик Д. В., Кисличенко С. Г., Черняєв Ю. А. Термоперетворювання карденолідів. 5 (55).

Макаревич І. Ф., Черняєв Ю. А., Вороб'єв М. Є., Євсєєва Л. В., Алістренко А. І. Про ферментативний гідроліз серцевих глікозидів у процесі екстракції їх з рослинної сировини спирто-водними розчинниками. 4 (71).

Мамчур Ф. І., Зузук Б. М., Бакін С. О., Хворостяній К. В., Харченко І. В. Календуда як лікарська рослина. 3 (68).

Рахметова А. А., Ладна Л. Я., Федин І. М., Луцевич Д. Д. Видлення та ідентифікація флавоноїду кропиви туркестанської. 1 (49).

Соболєва В. О., Богуславська Л. І. Тригеренові глікозиди трави молочаю Сегієра. 2 (76).

Ткаченко Н. М., Картмазова Л. С., Горбач Л. П., Волошина Л. М., Ковалев В. М., Седова А. Б. Анатомо-морфологічні діагностичні особливості вегетативних органів квасолі золотистої. 4 (72).

Фурса М. С., Горовой П. Г., Іванова Л. Г. Склад флавоноїдів надземних органів валеріані аянської та валеріані пучкової. 6 (66).

НА ВІКОНАННЯ РІШЕНЬ
XXVII З'ЇЗДУ КПРС.
НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС
У ФАРМАЦІЇ. АСУ У ПРАКТИЦІ
АПТЕЧНИХ УСТАНОВ.
НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ
ПОТРЕБИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ

Алюшин М. Т., Кобзар Л. В. Наукові дослідження в галузі планування потреби в лікарських засобах. 4 (16).

Апазов О. Д. Впровадження досягнень науково-технічного прогресу — основний напрям удосконалення визначення потреби в медикаментах в СРСР. 4 (12).

Варченко В. Г., Семенова Л. Ю. Досвід створення і функціонування автоматизованого робочого місця організатора медикаментозного постачання. 3 (24).

Волох Д. С. Дальший розвиток аптечної служби Української РСР за умов науково-технічного прогресу. 1 (5).

Волох Д. С., Солов'йов Л. В. Ситуаційне управління при нечітких відношеннях переваги. 3 (22).

Горянів А. К. Поточне і перспективне планування потреби в лікарських засобах з застосуванням обчислювальної техніки. 4 (19).

Грошовий Т. А. Науково-технічний прогрес та оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів. 5 (3).

Захаров В. П. Прискорення науково-технічних розробок при створенні лікарських препаратів. 5 (6).

Мартиненко В. П. Теоретичні передумови використання економіко-математичних методів аналізу діяльності органів та установ аптечної служби. 3 (14).

Мартиненко В. П. Використання обчислювальної техніки в поточному і перспективному плануванні потреби в лікарських засобах. 4 (17).

Мартиненко В. П. Удосконалення наукових основ планових розрахунків потреби в лікарських засобах за умов прискорення науково-технічного прогресу. 5 (10).

Мошкова Л. В. Концептуальна модель предметної області про лікарські засоби в АПС «Ліки». 3 (19).

Ніколаєнко О. С. Розвиток фармації на Конотопщині. 5 (13).

Попов Ю. В. Аналіз наукових досліджень з моделювання потреби в медикаментах. 3 (17).

Прокопішин В. І., Рибак І. С., Сафта В. Н., Вердський В. К., Лупу М. Н. Організаційні аспекти планування потреби в медикаментах у Молдавській РСР. 4 (2).

Резолюція VII Народи експертів соціалістичних країн з аптечної справи «Наукові підходи до визначення потреби в лікарських засобах». 4 (24).

НАЗУСТРІЧ 70-РІЧЧЮ ВЕЛИКОГО ЖОВТНЯ

Волох Д. С. Гідно зустріти 70-у річницю Великої Жовтневої соціалістичної революції. 4 (3).

Головко В. Д. Шляхи перебудови роботи аптечних установ. 3 (7).

Ковалчук Т. В., Каган Ф. Є. Наукову роботу контролльно-аналітичної лабораторії на рівні сучасних вимог. 4 (9).

Куделич В. О., Черпакова Л. В. На нові рубежі. 3 (9).

Стрій В. П., Деменко О. І. Перспективи організації автоматизованих робочих місць у міжлікарняних та лікарняних госпрозрахункових аптеках. 3 (12).

Тарнавський А. О. 70-річчю Великого Жовтня — гідну зустріч. 3 (3).

Туркевич М. М. Перспективи розвитку фармацевтичної хімії. 4 (8).

ПЕРЕМОЖЦІ СОЦІАЛІСТИЧНОГО ЗМАГАННЯ. КОЛЕКТИВИ КОМУНІСТИЧНОЇ ПРАЦІ. З ДОСВІДУ РОБОТИ

Аптечне управління Харківського облвиконкому. 2 (43).

Аптечне управління Дніпропетровського облвиконкому. 2 (44).

Аптечні установи аптекоуправління Дніпропетровського облвиконкому — переможці соціалістичного змагання. 2 (45).

Аптечне управління Київського міськвиконкому. 2 (48).

Аптека № 28 м. Києва. 2 (49).

Аптека № 25 м. Чернігова. 5 (19).

Кунаєв Є. В. Про підвищення якості планування потреби в лікарських засобах. 4 (27).

Лук'янчук І. І., Лобенко А. О. Стан та проблеми удосконалення фармацевтичної служби на суднах Чорноморського пароплавства. 1 (24), 2 (50).

Пакриш Є. Ф. Розвиток аптечної мережі Київської області за умови перебудови. 4 (24).

Романенко І. А. Про організацію лікарського забезпечення сільського населення. 5 (15).

Центральна районна аптека № 175 м. Чернігова. 5 (21).

Чернігівська контролально-аналітична лабораторія. 5 (18).

У НАУКОВОМУ ТОВАРИСТВІ ФАРМАЦЕВТІВ. З'ЇЗДИ. СИМПОЗІУМИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ.

Гайдукевич О. М., Прокопенко О. П., Ковалев В. М., Чорноброва Н. В. Проблеми вишукування синтетичних і рослинних препаратів, їх аналіз, фізико-хімічні та фармакологічні властивості і перспективи впровадження в медичну практику. 1 (19).

Ковал'чук Т. В. Про результати конкурсу на крацу наукову роботу з питань фармації за 1986 рік. 5 (26).

Конкурс на крацу наукову роботу з питань фармації. 1 (79).

Перцев І. М. Організаційно-технологічні дослідження в галузі створення лікарських форм. 1 (15).

Республіканська наукова конференція «Оптимізація лікарського забезпечення і шляхи підвищення ефективності фармацевтичної науки». 1 (3).

Рішення республіканської наукової конференції «Оптимізація лікарського забезпечення і шляхи підвищення ефективності фармацевтичної науки», 1 (21).

Ходосевич Л. Т., Сайковська Ю. Р. Конференція з нагоди 20-річчя заснування музею-аптеки м. Львова. 4 (76).

Черних В. П. Досягнення фармацевтичної науки УРСР за одинадцять п'ятирічки і завдання на дванадцять п'ятирічки у світлі рішень ХХVII з'їзду КПРС. 1 (9).

Шехоцьова З. М., Дімура Г. Л. Актуальні питання фармацевтичної інформації. 5 (22).

IV ВСЕСОЮЗНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ СРСР

Алюшин М. Т. Основні напрямки прискорення науково-технічного прогресу у фармації. 2 (11).

Анисимова М. Д. Шляхи підвищення ефективності лікарської допомоги населенню і лікувально-профілактичним закладам Татарської АРСР. 2 (15).

Волох Д. С. Формування комплексної системи управління в об'єднанні «Фармація» Української РСР. 2 (19).

Георгієвський В. П., Бабілев П. В. Підвищення ефективності наукових досліджень в галузі синтезу і аналізу лікарських засобів. 2 (25).

Гриценко О. М. Раціональне використання ресурсів лікарських рослин — важлива ланка в боротьбі за здоров'я радянської людини. 2 (27).

Литвиненко О. В. Фармацевтичний факультет Казанського медичного інституту — кузня кадрів. 2 (18).

Підвищення якості лікарської допомоги амбулаторним і стаціонарним хворим на основі прискорення науково-технічного прогресу у світлі рішень ХХVII з'їзду КПРС. 2 (6).

Тихонов О. І., Башура Г. С. Актуальні проблеми фармацевтичної технології. 2 (24).

Тольцман Т. І., Савельєва З. А., Прокопішин В. І. Організаційно-економічні дослідження і науково-технічний прогрес. 2 (21).

Хасанов М. Х. Столиця Татарської АРСР Казань — місце проведення IV з'їзду фармацевтів СРСР. 2 (4).

З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ

Гнедков П. А. Вибір оптимальної організаційної структури лабораторного заняття з аналітичної хімії для студентів фармацевтичних вузів та факультетів. 4 (31).

Чекман І. С., Вікторов О. П. Клінічна фармакологія і фармакотерапія (методичні і методичні основи). 5 (27).

Чекман І. С., Полякова І. В., Говоруха О. В., Гриневич О. Й. Використання програмованих мікрокалькуляторів при вивчені фармакології. 1 (26).

З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

Сайковська Ю. Р. З історії старовинних львівських аптек. 4 (72).

Чекман І. С., Полякова І. Ф., Поскрипко А. М. Міфологічна етимологія назв лікарських рослин. 3 (74).

УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДГОТОВКИ ТА ВИХОВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ. ПІСЛЯДИПЛОМНА ПІДГОТОВКА ПРОВІЗОРІВ. ПЕРЕБУДОВА ВИЩОЇ ШКОЛИ

Безуглій П. А., Винник Л. М., Хохлова Т. А. Підготовка кадрів фармації — на рівень сучасних вимог. 6 (3).

Гирін В. М., Борзунов Є. Є., Гриценко О. М., Загороднєська Л. Т., Максютіна Н. П., Пономаренко М. С. Удосконалення післядипломної освіти на етапі передування. 6 (7).

Горен'ков В. П., Жарков Л. В., Годованчиков Г. В., Ельяшевич О. Г. Удосконалення післядипломного навчання провізорів з позицій програмно-цільового підходу. 2 (39).

Кабачна А. В., Перцев І. М., Сосін І. К. Шляхи удосконалення післядипломного навчання провізорів. 2 (29).

Муравйов М. В. Системний підхід у структурі підготовки і підвищення кваліфікації провізорів. 2 (31).

Пономаренко М. С. До питання про організацію підготовки, спеціалізації та удосконалення фармацевтичних кадрів. 2 (41).

Черних В. П. Актуальні проблеми післядипломної підготовки провізорів. 2 (35).

КОНСУЛЬТАЦІЇ

Баланда П. П. Утруднені випадки приготування комбінованих мазей з рідкою фазою. 4 (78), 5 (76), 6 (71).

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Жарко Т. Р. Міжнародна конференція по клінічному застосуванню аміакину. 5 (77).

РАЦІОНАЛІЗАЦІЯ ТА ВИНАХІДНИЦТВО У ФАРМАЦІЇ

Каменецький В. Т. Біологічно активні сполуки і лікарські препарати як об'єкти правового захисту. 6 (13).

Сакун-Щурівський А. І. Годинник-табло



РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНИХ У ЖУРНАЛІ

УДК 615.281:547.525.211

Синтез и свойства солей сульфамидных препаратов antimикробного и гипогликемического действия / Конев В. Ф., Самура Б. А. Падалко В. И., Чубарева Е. Е., Козлова Е. В. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 26—29.—На укр. яз.

Получены соли препарата сульфамидного ряда с органическими аминами: пиперидином, морфином, ди-2-оксиэтиламином, гидроокисью аммония. Строение веществ доказано с помощью ИК-спектроскопии, элементного анализа и других методов исследования. Реакция солеобразования приводит к изменению величины и направленности неспецифического фармакологического действия сульфацила, уросульфана, хлорпропамида, но не оказывает существенного влияния на ионную проницаемость мембранных и активность электронотранспортной цепи митохондрий, а также в равной степени уменьшает этилморфиндеметилазную активность микросом печени крыс. Рис. 1. Табл. 3. Библиогр.: 12 назв.

УДК 536.37

Флуоресцентный анализ препарата «кверсалин» / Рыбаченко А. И., Георгиевский В. П., Пикалев О. М. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 29—32.—На укр. яз.

Разработаны методики флуоресцентного определения действующих компонентов препарата «кверсалин» — аспирина и кверцетина, а также примесей свободной салициловой кислоты. Точность определения аспирина составляет $\pm 2,33\%$, кверцетина — $\pm 3,47\%$, салициловой кислоты — $\pm 3,97\%$. Рис. 2. Табл. 1. Библиогр.: 6 назв.

УДК 615.216:615.217:547.943

Идентификация и количественное определение папаверина и дигидро-папаверина в биологическом материале / Михно В. В., Луцко П. П., Постригань И. Г. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 32—35.—На укр. яз.

Разработана методика качественного определения папаверина и дигидро-папаверина в биологическом материале при совместном присутствии. В основу

для контролю за часом стерилізації. 2 (79).

Симов М. М. Пристрій для зберігання та підготовки до роздачі ліків на сестринському посту. 1 (75).

РЕЦЕНЗІЇ. 1 (77), 3 (77), 5 (78, 79).

ЮВІЛЕЇ. 1 (78), 2 (80), 6 (70).

ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ

Вилканов Н., Таканярова Д. Організація лікарської інформації в Народній Республіці Болгарії як фактор удосконалення планування і прогнозування. 3 (71).

Лук'янчук І. І. Система медикаментозного постачання і надання допомоги морякам на суднах капіталістичних держав. 5 (73).

определения положена длина пути фореза, которая для папаверина равна 59 мм, для дигидро-папаверина — 71 мм. Количественное определение изучаемых препаратов проведено спектрофотометрическим методом, позволяющим определить папаверина — 45—52%, дигидро-папаверина — 61—63%, выделенных из биологического материала. Метод очистки — электрофорез на бумаге. Табл. 2. Библиогр.: 9 назв.

УДК 340.67:[616-008.949.4:615.276].074

Экспресс-метод идентификации «металлических» ядов в минерализатах / Фартушный А. Ф., Мужановский Э. Б., Седов А. И. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 35—37.—На укр. яз.

Предложено 9 цветных капельных реакций (с ортооксихинолином, дитизоном, родамином с, бромным реагентом, дифенилкарбазидом, рубеановодородной кислоты и бензидином) для идентификации висмута, ртути, меди, свинца, стибия, талия, серебра, цинка, кадмия, хрома и марганца. Для идентификации мышьяка предложена пробирочная пробы с хлоридом золота. Чувствительность реакций находится в пределах от 0,01 до 6 мг%. Сочетание их позволяет достоверно идентифицировать «металлические» яды. Время анализа — 20 мин. Значительно сокращается также вес анализируемых навесок и расход реактивов. Табл. 1. Библиогр.: 4 назв.

УДК 543.544:615.07

Количественное определение 1-ментола, 1-ментилацетата и 1-ментона в лекарственном растительном сырье, эфирном масле и настойке мяты перечной с помощью газожидкостной хроматографии / Сур С. В., Тулупа Ф. М., Милюкин М. В. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 38—41.—На укр. яз.

Разработана газохроматографическая методика определения 1-ментола, 1-ментилацетата и 1-ментона в растительном сырье, эфирном масле и настойке мяты перечной с использованием неподвижной жидкой фазы Суперокс 20М, нанесенной на хромосорб W-HW (100—120 меш). Определение проводят на колонке из нержавеющей стали 3 м \times 3 мм при линейном программировании температуры колонки от 80 до 120 °C со скоростью 1,6 °C/мин. Предложено использовать полученные результаты в качестве критерия для оценки качества растительного сырья, эфирного масла и настойки мяты перечной. Рис. 2. Табл. 1. Библиогр.: 7 назв.

УДК 615.244.454.2.014.22.001.42

Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм. Сообщ. VIII. Разработка технологии и биофармацевтическое изучение суппозиториев препарата Е/Дуева О. В., Головкин В. А., Кныш Е. Г. //Фармац журн.—1987. № 6.—С. 41—45.—На укр. яз.

Проведены исследования по выбору рационального состава и технологии суппозиториев препарата Е — нового фармакологического средства с выраженным гепатозащитным действием. В качестве основы предложена композиция полиэтиленоксидов с мол. м. 1500 и 400 в соотношении 9:1, обеспечивающая соответствие полученной лекарственной формы требованиям ГФ X. Экспериментальный срок годности суппозиториев, установленный «искусственным старением», — два года. Показано, что кривые высвобождения препарата Е из полиэтиленгликоловой основы близки к таковым для этого вещества из водного раствора, самые низкие показатели высвобождения отмечены для заводской жировой основы и основы твердый жир. Рис. 1. Табл. 2. Библиогр.: 7 назв.

УДК 615.33:615.453.2.011.3

Изучение закономерности роста прочности лекарственных порошков при их уплотнении / Печерский П. П. //Фармац. журн.—1987. — № 6.— С. 45—48. — На укр. яз.

Изучена закономерность роста прочности лекарственных порошков (анальгина, амидопирина, кофеин-бензоата натрия, левомицетина, норсульфазола, стрептоцида, сульфадимезина, теобромина, фитина, фенолфталеина, фенацетина), обладающих различными физико-технологическими характеристиками. Установлено, что действие на порошок уплотняющего усилия приводит к повышению его прочности за счет роста числа контактов или повышения их прочности; на взаимосвязь между прочностной и геометрической характеристиками существенное влияние оказывает размер частиц порошка, их форма и поверхность. Рис. 4. Библиогр.: 9 назв.

УДК 577.71:615.2:615.3-53

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики калия глутамината в возрастном аспекте/Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У., Оранская С. А., Шарабура Л. Б. //Фармац.

журн.—1987.—№ 6.—С. 48—51.—На укр. яз.

Изучены возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики нового препарата — калия глутамината (однозамещенной калиевой соли глутаминовой кислоты), созданного в лаборатории экспериментальной фармакологии НИИ гериатрии АМН СССР. Использование данных фармакокинетики позволили рассчитать оптимальные дозы и разработать схемы эффективного применения калия глутамината для молодых и старых животных, а также экстраполировать экспериментальные данные на методику испытания препарата в клинике. Табл. 3. Библиогр.: 9 назв.

УДК 615.21

Алкогольный наркоз в экспериментальной оценке действия зиксорина в профилактике острой алкогольной интоксикации/Городинская В. Я., Гусев Г. Ф., Юга Е. И. //Фармац. журн.—1987.—№ 6.—С. 51—54.—На укр. яз.

В опытах на белых мышах определялось влияние зиксорина на продолжительность алкогольного наркоза (бокового положения). Профилактическое введение зиксорина в малой дозе (10 мг/кг внутрь в масляном растворе) за 48 часов до введения алкоголя (5 г/кг в 25% растворе внутрибрюшинно), а также введение зиксорина в большой дозе (40 мг/кг) за 48 часов или за 72 часа до введения алкоголя не приводило к укорочению алкогольного наркоза. Отмечена тенденция к увеличению продолжительности алкогольного наркоза под влиянием большой дозы зиксорина, однако различие средних статистически недостоверно. Рис. 1. Библиогр.: 12 назв.

УДК 614.27

Определение потребности в последипломной подготовке провизорских кадров / Пономаренко Н. С. // Фармац журн.—1987.—№ 6.—С. 54—57.—На укр. яз.

Разработана методика расчета потребности в повышении квалификации фармацевтических кадров на перспективу и определение трудовых потерь в абсолютных числах и процентах к общему количеству работающих специалистов по отдельным специальностям. Приводится методика определения среднерасчетного срока последипломного обучения по отдельным специальностям. Среднерасчетный срок последипломного обучения для провизоров-организаторов — 3,27, для провизоров-технологов и провизоров-аналитиков — 2,56 месяца. Табл. 1. Библиогр.: 2 назв.

ПОМИЧЕНИ ПОМИЛКИ

У журнал № 4, 1987 р., вкралися помилки:
на с. 50, пропис № 3, замість «натрію сульфату» слід читати «натрію сульфіту»,
як у прописах № 1 і 2;
на с. 51, 34 рядок зверху, замість «натрію сульфату», слід читати «натрію сульфіту».

Редакція