

ISSN 0367 - 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ

6

1991

# З ВЕЛИКИМ СВЯТОМ — ПРОГОЛОШЕННЯМ НЕЗАЛЕЖНОЇ ДЕМОКРАТИЧНОЇ УКРАЇНИ!

*«Ми повинні бути сильними, вільними і багатими,  
щоб нас поважали;  
ми повинні бути миролюбними,  
щоб нас не боялись;  
ми повинні бути розумними, підприємливими,  
щоб з нами шукали співробітництва;  
ми повинні бути справді демократичними,  
щоб допомагати своїм прикладом  
здобувати свободу іншим».*

*Президент України Л. КРАВЧУК*

**О. І. АБРАМОВА** — головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Є. Є. БОРЗУНОВ,**

**Д. С. ВОЛОХ** (заступник редактора),

**І. М. ГУБСЬКИЙ,**

**Ф. А. КОНЄВ,**

**Н. П. МАКСЮТІНА,**

**Ф. П. ТРІНУС** (заступник редактора),

**І. С. ЧЕКМАН,**

**В. П. ЧЕРНИХ,**

**Т. К. ШУРАЄВА** (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

**Ю. В. БАРТОЛОМЄЄВ** (Запоріжжя),

**В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ** (Харків),

**Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ** (Львів),

**Т. В. КОВАЛЬЧУК** (Київ),

**В. П. КРАМАРЕНКО** (Львів),

**Л. Я. ЛАДНА** (Львів),

**В. І. ЛИТВИНЕНКО** (Харків),

**І. І. ЛУК'ЯНЧУК** (Одеса),

**О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО** (Харків),

**І. М. ПЕРЦЕВ** (Харків),

**Л. О. СЕМИКІНА** (Дніпропетровськ)



Спонсор журналу — Київське виробниче  
хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця»

Генеральний директор **М. А. ЛІТОШЕНКО**

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6

Двомісячний  
науково-практичний журнал  
Міністерства охорони здоров'я  
УРСР

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

КИЇВ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»  
1991

## З М І С Т

### ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ — ГОЛОВНА ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

- Георгієвський В. П.* Основні напрямки діяльності Всесоюзного НДІ хімії і технології лікарських засобів 3
- Рассоха Т. М., Спиридонова Е. С., Захарченко О. А., Чайка Л. І., Бражнікова Л. М.* Стан задоволення потреби охорони здоров'я в готових лікарських засобах і заходи по його поліпшенню 7
- Георгієвський В. П., Литвиненко А. Л.* Розвиток стандартизації у підгалузі готових лікарських засобів 9
- Башура Г. С., Зайцева І. Г., Башура О. Г., Кошелев Ю. А.* Озонова тривога і аерозолі 15
- Ясницький Б. Г., Медведєва Т. В.* Розробка технології виробництва хлор-ацетальдегіду і створення ряду синтетичних лікарських засобів на його основі 17
- Литвиненко В. І., Попова Т. П., Попова Н. В., Ковальов І. П.* Природні флавоноїдні апіоглюкозиди 33
- Васильченко Є. О., Любарцева Л. А., Хромова Т. О., Васильєва Л. М., Ізмайлова І. К., Шенгур В. Ф., Котляр В. О.* Лікарські засоби, які впливають на обмінні процеси при захворюваннях нирок 39

### АПТЕЧНА СЛУЖБА ЗА УМОВ РИНКОВИХ ВІДНОСИН

- Омельченко О. Г.* До питання удосконалення структури управління аптечною службою на регіональному рівні 44

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Асмолова Н. М., Георгієвський В. П.* Спектрофотометричний аналіз багатокомпонентних лікарських засобів при відсутності стандарту досліджуваних сполук 46
- Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Георгієвський В. П.* Кількісний облік апріорної інформації при контролі якості багатокомпонентних лікарських засобів 51
- Садівський В. М., Петренко В. В.* Спектрофотометричне визначення мелі-праміну 57
- Левін М. Г., Асмолова Н. М., Георгієвський В. П.* Спільне визначення лікарських речовин кислотного та основного характеру методом високоефективної рідинної хроматографії 59
- Ручкін В. Є., Тюкавкіна Н. О., Руленко І. А., Ахтанова Н. К., Колесник Ю. А., Литвиненко В. І.* Дослідження хроматографічної поведінки халконів методом високоефективної рідинної хроматографії 62
- Парновський Б. Л., Смирнова Л. П., Швадчак В. М.* Аналіз динаміки арсеналу лікарських засобів СРСР (1979—1989 рр.) 64

### КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Владзімська О. В., Новикевич О. Т., Демчук О. Г.* Синтез біологічно активних речовин, похідних 4-аміноантипірину з тіазолідиновими й оксатіола-новими циклами в молекулах 67
- Зоря Б. П., Соломонова С. Г.* Спектрофотометричне визначення стугерону 69
- Бензель Л. В., Роговська Р. В., Роговська Л. Я.* Нагромадження поліфе-вольних сполук у полину звичайному залежно від фаз вегетації 70
- Яцкова Г. Ю., Козлюк Т. І.* Деякі проблеми лікарського забезпечення пе-діатричних хворих 72

### НОВІ НОРМАТИВНІ РОЗРОБКИ ПО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКІВ

- Скулкова Р. С., Абдуллаєв Д. Н.* Розробка нормативних матеріалів по удо-коналенню організації праці працівників контрольної служби гомеопатичних аптек 74

У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФСПІЛКАХ

Паляниця Г. І. Піклування про здоров'я фармацевтів	78
Герой Л. П. Робота профспілкового комітету з охорони праці і техніки безпеки	81
З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ	
Тертишник А. Г. Видання фармацевтичних журналів на землях Західної України (1871—1939 рр.)	83
РЕЦЕНЗІЇ	87
ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ, НАДРУКОВАНИХ «У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ» ЗА 1991 РІК	91

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВАМИ—ГЛАВНАЯ ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ. Георгиевский В. П. Основные направления деятельности Всесоюзного НИИ химии и технологии лекарственных средств. 3. Рассоха Т. Н., Спиридонова Э. С., Захарченко Е. А., Чайка Л. И., Бражникова Л. Н. Состояние удовлетворения потребностей здравоохранения в готовых лекарственных средствах и мероприятия по его улучшению. 7. Георгиевский В. П., Литвиненко А. Л. Развитие стандартизации в подотрасли готовых лекарственных средств. 9. Башура Г. С., Зайцева И. Г., Башура А. Г., Кошелев Ю. А. Озоновая тревога и аэрозоли. 15. Ясницкий Б. Г., Медведева Т. В. Разработка технологии производства хлорацетальдегида и создание ряда синтетических лекарственных средств на его основе. 17. Литвиненко В. И., Попова Т. П., Полова Н. В., Ковалев И. П. Природные флавоноидные апиоглюкозиды. 33. Васильченко Е. А., Любарцева Л. А., Хромова Т. О., Васильева Л. Н., Измайлова И. К., Шенгур В. Ф., Котляр В. А. Лекарственные средства, влияющие на обменные процессы при заболеваниях почек. 39. АПТЕЧНАЯ СЛУЖБА В УСЛОВИЯХ РЫНОЧНОЙ ЭКОНОМИКИ. Омельченко А. Г. К вопросам совершенствования структуры управления аптечной службой на региональном уровне. 44. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Гризодуб А. И., Подпружников Ю. В., Асмолова Н. Н., Георгиевский В. П. Спектрофотометрический анализ многокомпонентных лекарственных средств при отсутствии стандарта исследуемых соединений. 46. Гризодуб А. И., Подпружников Ю. В., Георгиевский В. П. Количественный учет априорной информации при контроле качества многокомпонентных лекарственных средств. 51. Садовский В. М., Петренко В. В. Спектрофотометрическое определение мелипрамина. 57. Левин М. Г., Асмолова Н. Н., Георгиевский В. П. Совместное определение лекарственных веществ кислотного и основного характера методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. 59. Ручкин В. Е., Тюкавкина Н. А., Руленко И. А., Ахтанова Н. К., Колесник Ю. А., Литвиненко В. И. Исследование хроматографического поведения халконов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. 62. Парновский Б. Л., Смирнова Л. Ф., Швадчак В. Н. Анализ динамики арсенала лекарственных средств СССР (1979—1989 гг.). 64. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Владимирская Е. В., Новикевич О. Т., Демчук О. Г. Синтез биологически активных веществ, производных 4-аминоантипирина с тиазolidиновыми и оксатиолановыми циклами в молекулах. 67. Зоря Б. П., Соломонова С. Г. Спектрофотометрическое определение стугерона. 69. Бензель Л. В., Роговская Р. В., Роговская Л. Я. Накопление полифенольных соединений в пыльце обыкновенной в зависимости от фаз вегетации. 70. Яцкова Г. Ю., Козлюк Т. И. Некоторые проблемы лекарственного обеспечения педиатрических больных. 72. НОВЫЕ НОРМАТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ. Скулкова Р. С., Абдуллаев Д. Н. Разработка нормативных материалов по совершенствованию организации труда работников контрольной службы гомеопатических аптек. 74. В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОФСОЮЗАХ. Паляниця А. И. Забота о здоровье фармацевтов. 78. Герой Л. П. Работа профсоюзного комитета по охране труда и технике безопасности. 81. ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАЦИИ. Тертишник А. Г. Издание фармацевтических журналов на землях Западной Украины (1871—1939 гг.). 83. РЕЦЕНЗИИ. 87. ПОКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ» ЗА 1991 г. 01.

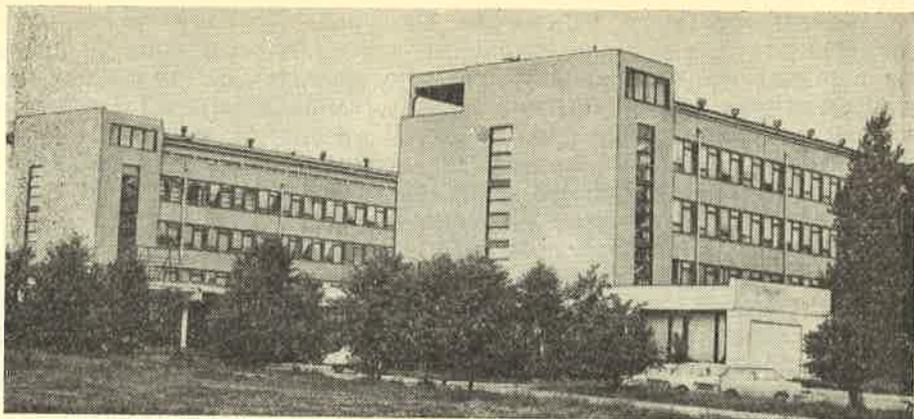
Фармацевтический журнал № 6, ноябрь—декабрь. 1991. Двухмесячный научно-практический журнал Министерства здравоохранения УССР. Основан в 1928 г. (на украинском языке). Главный редактор О. И. Абрамова, Киев, Издательство «Здоров'я». Адрес редакции: 252032 Киев 32, Коминтерна, 16. Книжно-журнальная типография научной книги. 252030 Киев 30, Ленина, 19.

Редактор відділу Т. К. Семенюк, Коректор В. П. Чміль.

Здано до набору 16.10.91. Підписано до друку 13.12.91. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Папір друк. № 2. Вис. друк. Ум.-друк. арк. 8,4. Ум. фарбо-відб. 8,49. Обл.-вид. арк. 9,98. Тираж 8825 пр. Зам. 6-103.

Адреса редакції: 252032 Київ-32, Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92. Київська книжково-журнальна друкарня наукової книги, 252030 Київ-30, вул. Лєніна, 19.

# ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ — ГОЛОВНА ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ



© В. П. Георгієвський, 1991

УДК 615.1.091

**В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ**

Член-кореспондент Інженерної Академії СРСР,  
професор, директор Всесоюзного НДІ  
хімії і технології лікарських засобів

## **ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ДІЯЛЬНОСТІ ВСЕСОЮЗНОГО НДІ ХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Заснований у 1920 році Всесоюзний науково-дослідний інститут хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ) — перший у Радянському Союзі і на Україні науковий заклад в галузі фармації.

До недавнього часу інститут перебував у союзному підпорядкуванні і входив до складу Мінмедпрому СРСР. Нині ВНДІХТЛЗ увійшов до складу концерну «Укрмедбіопром» і є координаційним центром з наукового керівництва підприємствами «Укрмедбіопрому».

Основними напрямками роботи інституту є фундаментальні дослідження по створенню готових лікарських форм (у тому числі дитячих і пролонгованих), розробка і створення екологічно чистих технологічних процесів, створення методів аналізу і контролю якості готових лікарських засобів та дослідження фармакокінетики лікарських засобів.

Широко застосовуються в медичній практиці розроблені інститутом серцеві глікозиди та інші препарати серцево-судинної дії — кор-глікон, конвалітоксин, гітоксин, медулазид, ериніт, строфантин К; гіпотензивні та антиаритмічні засоби — вінканор, аймалін, аспаркам; противиразкові препарати вікалін, плантаглюцид, флакарбін, ліквіритон, алантон, калефлон, кальмагін; послаблюючі — ламінарид, кафіол, сироп крушини; жовчогінні та гепатозахисні — фламін, флакумін, конвафлавін, силбор, гранули фламіну для дітей; фітоферментні препарати ораза, нігедаза, аспераза; засоби для лікування сечокам'яної хвороби авісан і марелін; протизапальні і анальгетичні препарати хлотазол, ацелізін для ін'єкцій, амніоцен, кверцетин; протиопікові і ранозагоювальні засоби лівіан, цимезоль, гіпозоль, мазь ацеміну та багато інших.

Крім оригінальних препаратів різноманітної фармакотерапевтичної дії, інститут розробив ряд нових лікарських форм препаратів, у тому числі існуючих. Це таблетки, гранули, розчини для ін'єкцій, очні краплі, аерозолі, мазі і лініменти, супозиторії, хірургічні нитки, сиропи та ін. Усього за 70 років інститутом створено і впроваджено у медичну

практику близько 250 препаратів і нових лікарських форм, серед яких 60 одержано з рослинної сировини. Розроблені у ВНДІХТЛЗ препарати були представлені на вітчизняних, міжнародних і зарубіжних виставках і ярмарках. Розробки 45 препаратів нагороджені 115 медалями ВДНГ СРСР.

Окремим важливим напрямком діяльності інституту є створення препаратів для дітей. У промисловість впроваджено більше 20 препаратів в різних формах, зокрема таблетки фурадоніну, дипразину, дигоксину, гранули прозерину, амідопірину, амінокапронової і глютамінової кислот, кальмагіну, фуразолідону, етазолу та ін. Вони відповідають сучасним вимогам: точність дозування залежно від віку дитини, висока біологічна доступність, зручність застосування, корекція смаку і запаху, висока стабільність і мікробна чистота.

ВНДІХТЛЗ є основоположником організації в СРСР масового виробництва медичних аерозолів: протизапальних (інгаліпт, каметон, камфомен, гіпозоль), антимікробних, протиопікових, протиастматичних (цимезоль, аерозоль нітазолу, лівіан, фенкортоль, ефатин, сальбутамол). У виробництво впроваджено 19 аерозольних препаратів.

Створено вітчизняні мазі з кортикостероїдами (мазі гідрокортизона, преднізолонна, сульфодекортем, мазь і лінімент синафлан), мазі протизапальної та антивірусної дії (карофіленова, фладекс, мазь ациміну та ін.).

У хірургії застосовуються створені в інституті кровоспинні препарати, що розсмоктуються в організмі: кровоспинна марля, гемостатична віскоза, каноксицел, оксцелодекс, хірургічні нитки «Окцелон» та ін. Створено 25 вітчизняних допоміжних речовин для виробництва готових лікарських засобів.

Розвиток медичної промисловості неможливий без удосконалення методів контролю. ВНДІХТЛЗ — визнаний у світі основоположник методу хроматографії у тонкому шарі. Співробітниками інституту проведені фундаментальні дослідження в галузі теорії і практики неводного титрування, спектрофотометрії, комплексометрії та ін.

Аналітичні, мікробіологічні, фармакологічні, біохімічні служби інституту, прилади і обладнання відділу стандартизації і метрології, лабораторії аналітичної і фізичної хімії, наявність різноманітних сучасних методів досліджень дають можливість здійснювати на високому рівні перевірку якості лікарських препаратів, а також кваліфіковано провадити експертизу їх нормативно-технічної документації.

ВНДІХТЛЗ є базовою організацією по стандартизації і метрології готових лікарських засобів в СРСР. Висококваліфіковані спеціалісти інституту входять у склад комісій Фармакопейного комітету СРСР і фактично інститут є його філіалом, що здійснює нагляд над близько 40% нормативно-технічної документації на лікарські препарати, які входять у Державний реєстр СРСР.

Інститут бере участь у перегляді і створенні понад 2 тис. фармакопейних статей на лікарські препарати, постійно надає консультативну допомогу учбовим і академічним інститутам України і союзних республік у розробці та експертизі науково-технічної документації. В інституті накопичено банк даних по фармакопейних статтях і технічних умовах на препарати, внесені у Державний реєстр лікарських засобів СРСР.

Значне місце серед робіт ВНДІХТЛЗ займають дослідження по створенню й удосконаленню технологічних процесів виробництва фітохімічних препаратів і готових лікарських засобів. Широко відомі оригінальні технологічні розробки інституту: технологія виробництва сульфамідних препаратів, адсорбційна технологія виділення лікарських речовин з рослинної сировини, технологія твердофазних реакцій, технологія створення фіто-ферментних препаратів і медичних аерозолів, спосіб екстракції рослинної сировини зрідженими газами, спосіб уловлювання парів органічних розчинників, спосіб ампулювання ін'єкційних розчинів в атмосфері інертного газу, пароконденсаційний метод

миття ампул і флаконів, сушка і гранулювання таблеткових мас у «киплячому шарі», технології одержання таблеток пролонгованої дії, шлунково- і кишковорозчинних таблетованих лікарських засобів.

Ряд технологічних розробок відмічений дипломами і медалями ВДНГ СРСР, розробки інституту захищені 334 авторськими свідоцтвами, в 10 ведучих країнах світу запатентовано два препарати.

ВНДІХТЛЗ — багатопрофільний науковий заклад, у склад якого входить 17 науково-дослідних відділів, 21 самостійна лабораторія і 3 самостійних сектора, віварій і дослідний завод. Штат інституту укомплектований досвідченими кваліфікованими спеціалістами різних спеціальностей. Це хіміки-технологи і аналітики, фармацевти, фармакологи, біологи, інженери, економісти, конструктори, програмісти та ін. Серед них 16 докторів і 78 кандидатів наук. У ВНДІХТЛЗ створено наукові школи з різних розділів фармації та хімії, зокрема наукова школа фітохіміків, завдяки якій вперше у Союзі було розпочато розробки по одержанню фармакологічно активних речовин, особливо серцево-судинної дії. Основоположником цієї школи був проф. Д. Г. Колесников. Ряд напрямків у роботах цієї школи розвили канд. хім. наук Г. Я. Тропп, професори О. П. Прокопенко і В. Т. Чорнобай. Нині роботи цієї школи успішно продовжуються під керівництвом професорів М. Ф. Комісаренка, В. І. Литвиненка, І. Ф. Макаревича і канд. хім. наук І. П. Ковальова.

Широкому колу спеціалістів відома наукова школа фармацевтів-аналітиків, заснована проф. М. О. Измайловим, роботи якої спрямовані на створення нових (хроматографія у тонкому шарі, неводне титрування, комплексометрія та ін.) і розвиток існуючих фізико-хімічних методів аналізу. Великий вклад у розвиток досліджень цієї школи внесли канд. фармацевт. наук М. С. Шрайбер, канд. хім. наук Н. П. Дзюба, канд. фармацевт. наук В. В. Беліков і проф. В. П. Георгієвський.

Проф. М. О. Измайловим була також створена наукова школа по іонному обміну, яка заклала основи адсорбційної технології лікарських речовин з рослинної сировини. Нині роботи учених цієї школи виконуються під керівництвом канд. хім. наук Ю. В. Шостенка.

Проф. Г. С. Башурою заснована наукова школа технологів по створенню медичних аерозолів, на основі робіт якої організовано промислове виробництво медичних аерозолів у Союзі.

Проф. Ф. А. Коневим заснована наукова школа технологів по створенню ін'єкційних лікарських засобів. Роботи цієї школи дозволили здійснити промисловий випуск сучасних ін'єкційних лікарських засобів.

Відома своїми дослідженнями наукова школа хіміків-синтетиків, заснована проф. Б. Г. Ясницьким. На основі робіт учених цієї школи під керівництвом доктора фармацевт. наук В. А. Оридороги створені полімерні шовні матеріали, що розсмоктуються в організмі, а також полімери, які широко використовуються у виробництві готових лікарських засобів.

Кандидатом фармацевтичних наук С. О. Носовицькою заснована наукова школа технологів по створенню твердих лікарських форм. Ученими цієї школи Р. М. Сафіуліним і Н. А. Бугрим були започатковані роботи по створенню твердих лікарських форм спрямованої дії. Їх роботи успішно продовжуються під керівництвом радника Інженерної Академії СРСР доктора фармацевтичних наук М. О. Казаринова.

Кандидатом хімічних наук М. Х. Глузманом була заснована наукова школа технологів по створенню м'яких лікарських форм. Роботи вчених цієї школи дали можливість організувати промислове виробництво м'яких лікарських форм. Нині зазначена школа продовжує успішно працювати під керівництвом канд. фармацевт. наук Л. І. Драніка.

На основі робіт доктора фармацевт. наук В. М. Спіридонова сформувалася і плідно працює наукова школа технологів, яка спеціалізується на створенні лікарських засобів для дітей.

Науковою школою технологів під керівництвом канд. технічних наук В. А. Жукова успішно вирішуються завдання по вилученню з рослинної сировини у нативному стані термолабільних речовин. На основі досліджень цієї школи створюються і освоюються у промисловому виробництві високоефективні технологічні процеси, які підвищують вихід цільових продуктів і поліпшують їх якість.

Користується авторитетом у країні наукова школа спеціалістів по стандартизації та вивченню якості лікарських препаратів. Очолює школу директор інституту чл.-кор. Інженерної Академії СРСР, проф. В. П. Георгієвський. Напрямок цієї школи по хроматографічних і спектрофотометричних методах аналізу керує доктор хімічних наук О. І. Гризодуб.

Початком наукової школи фармакологів можна вважати 1928 рік, коли Г. В. Тугаєвим був розроблений метод стандартизації серцевих глікозидів на жабах. Потім формування наукової школи було продовжено проф. П. І. Онищевим, а фундаментальні основи цієї школи закладені проф. М. А. Ангарською. Серед її учнів проф. П. І. Безрук, кандидат наук В. Є. Соколова та інші. Розширив напрямки школи фармакологів і багато років керував нею проф. Я. І. Хаджай. Нині школу фармакологів з рядом перспективних напрямків, таких, як створення гастропротекторів, гепатопротекторів, лікувально-профілактичних засобів з протирадіаційною дією та ін. очолює проф. Г. В. Оболенцева.

Великий вклад у підвищення ефективності наукових розробок і освоєння їх у промисловому виробництві вніс Ф. М. Пичахчи, який організував експериментальне виробництво лікарських засобів, що розробляються інститутом. З часом це виробництво було перетворено в дослідний завод інституту, який під керівництвом кандидата фармацевтичних наук В. О. Бірюка, а нині М. М. Тимченка, здійснює напіввиробничі випробування технологічних розробок інституту.

З 1979 р. при інституті працює спеціалізована рада по захисту дисертацій на здобуття вченого ступеня доктора і кандидата наук по спеціальності «Фармацевтична хімія і фармакогнозія», що свідчить про визнання високої кваліфікації наукового колективу інституту. За цей час захищено 57 докторських і 131 кандидатська дисертація (з них 115 — спеціалістами України).

ВНДІХТЛЗ веде роботу по двох загальносоюзних проблемах — «Лікарські засоби» і «Педіатрія», тісно зв'язаний більш як з 25 хіміко-фармацевтичними заводами країни, співробітничав з 47 науково-дослідними інститутами АН СРСР і УРСР, АМН СРСР, вищими навчальними закладами міністерств охорони здоров'я СРСР і УРСР, систематично провадить наукові конференції та координаційні наради. Інститут проводить спільні дослідження з фармацевтичними закладами Чехо-Словакії, Угорщини і Німеччини, з успіхом співробітничав з однією з провідних компаній Європи «Янссен фармацевтика» (Бельгія), а також з фірмою «Орто-Цилаг» (США).

Дослідний завод ВНДІХТЛЗ, експериментальна база інституту, створений у 1939 р. Обсяг виконаних на заводі експериментальних робіт у 1990 р. становив 127,0 тис. крб. У трьох його цехах у 1990 р. випущено медикаментів на 7631,0 тис. крб. (у тому числі 15 млн. упаковок готових лікарських засобів і 26 млн. ампул розчинів для ін'єкцій).

На різних стадіях клінічного дослідження у 1991 р. знаходяться 28 препаратів. Для надання допомоги потерпілим від аварії на Чорнобильській АЕС для профілактики і ліквідації наслідків опромінення у хронічній стадії інститут провадить дослідження по створенню препаратів і харчових добавок з рослинної лікарської сировини (шипшини, шоломниці байкальської та ін.), які найближчим часом планується впровадити у промисловість. У перспективі інститут планує розвивати дослідження в таких напрямках:

— препарати з рослинної сировини як лікувально-профілактичні

засоби з радіозахисними, імунотропними, гемостимулюючими і антиму-  
татенними властивостями;

— хімічна модифікація лікарських засобів — сучасний шлях під-  
вищення їх біологічної доступності;

— трансдермальні терапевтичні системи — нова ефективна лікар-  
ська форма;

— полімерні матриці як основа створення препаратів пролонгова-  
ної дії;

— фармакокінетичні дослідження — шлях до підвищення ефектив-  
ності препаратів;

— вторинна білкова сировина — цінне джерело одержання біоло-  
гічних препаратів різної дії;

— нові екологічно чисті технологічні процеси.

Препарати, що створюватимуться по зазначених напрямках, дадуть  
можливість у 1992—1995 рр. задовольнити потребу населення респуб-  
ліки у багатьох дефіцитних на сьогодні лікувально-профілактичних за-  
собах.

Надійшла в редакцію 09.08.91.

© Колектив авторів, 1991

УДК 615.45:614.275

*Т. М. РАССОХА, Е. С. СПИРИДОНОВА, О. А. ЗАХАРЧЕНКО,*

*Л. І. ЧАЙКА, Л. М. БРАЖНИКОВА*

### **СТАН ЗАДОВОЛЕННЯ ПОТРЕБИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ І ЗАХОДИ ПО ЙОГО ПОЛІПШЕННЮ**

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Медичній промисловості відводиться істотна роль у виконанні за-  
ходів по дальшому поліпшенню охорони здоров'я радянських людей,  
забезпеченню все зростаючої потреби у високоефективних лікарських  
препаратах.

Нині підприємствами медичної промисловості випускається близь-  
ко 40 різновидностей лікарських форм в різноманітних упаковках. Це  
таблетки, медикаменти в ампулах, драже, гранули, розчини, капсули,  
мазі, лініменти, аерозолі, краплі, супозиторії та ін. Лікарські засоби  
виробляються у вигляді 1—3-х лікарських форм. Асортимент продукції  
становить майже 1500 назв і являє собою всі основні фармакотерапев-  
тичні групи: серцево-судинні, діючі на нервову систему, жовчогінні,  
гормональні, ферментні та вітамінні препарати, ті, що впливають на  
видільну функцію нирок, на процеси тканинного обміну, протимікробні  
та ін.

Незважаючи на щорічне зростання випуску продукції в натураль-  
ному вигляді, замовлена потреба охорони здоров'я задовольняється не  
повністю.

Аналізуючи стан задоволення потреби охорони здоров'я в лікар-  
ських засобах, слід зазначити, що останнім часом позначилась тенден-  
ція до більш повного її задоволення.

Темп росту обсягів виробництва випереджає темп росту замовле-  
ної потреби. Так, обсяг виробництва медикаментів в ампулах зріс за  
п'ять років на 21,2%, інших готових лікарських засобів — на 8,9%, пе-  
рев'язочних засобів — на 31,7% при рості замовленої потреби відповід-  
но на 18,5, 6,4, 13,3%. У 1988 р. задоволення потреби становило: в ме-  
дикаментах в ампулах — 67%, в інших ГЛЗ — 83%, у перев'язочних  
засобах — 75%.

Проведений аналіз показав, що з 1145 назв замовленої медичної  
продукції по 881 назвах заявка задоволена на 100%, по решті — ча-  
стково.

Основними причинами неповного задоволення потреби охорони здоров'я в готових лікарських засобах є головним чином відсутність сировини і допоміжних матеріалів, а також нестача відповідних виробничих потужностей.

Аналіз плану 1989 р. також свідчить про неповне задоволення задоволеної потреби по основних групах готових лікарських засобів. Не включено у план 30 назв медичної продукції: через відсутність сировини (в основному рослинної — трави конвалії, кори раувольфії, листа евкаліпту, кори калини, кореня валеріани, кореня алтеї, листа алое, подорожника, каштану та ін.) — 25 назв, через відсутність виробничих потужностей — 5 назв. Аналізуючи задоволення потреби в готових лікарських засобах у 1989 р., можна зробити висновок, що повністю задоволена потреба по 80% позицій, по решті — частково, в тому числі через нестачу сировини і матеріалів — 57,7%, через нестачу виробничих потужностей — 42,3%.

Відповідно до Державного плану економічного і соціального розвитку СРСР на 1986—1990 рр. вжито заходи щодо прискорення розвитку промислово-виробничого і науково-технічного потенціалу медичної промисловості і забезпечення у дванадцятій п'ятирічці у порівнянні з попередньою темпів росту не нижче ніж в 1,4 раза. Це дасть можливість значно поліпшити задоволення потреби населення країни і народного господарства в готових лікарських засобах.

У дванадцятій п'ятирічці передбачається збільшити вдвоє обсяг реалізації медикаментів і виробів медичного призначення; переглянути номенклатуру лікарських засобів, скорочувати випуск малоефективних препаратів, використовуючи потужність і ресурси, що вивільняються, для виробництва нових препаратів. У зв'язку з цим на перший план висувається необхідність прискореного розвитку та інтенсифікації фундаментальних досліджень, зосередження зусиль учених на пріоритетних напрямках медичної науки, здатних забезпечити якісні зрушення в наданні медичної та лікарської допомоги населенню.

Для збільшення випуску медичної продукції, що відповідає рівню кращих світових зразків, буде проведена робота по дальшому підвищенню техніко-економічного прогресу медичної промисловості. Темп росту товарної продукції передбачається в середньому за п'ятирічку від 140 до 150% і буде досягнутий за рахунок впровадження заходів науково-технічного прогресу і підвищення продуктивності праці. Щорічний темп приросту продуктивності праці становитиме 8—9%. Доля приросту продуктивності праці за рахунок підвищення технічного рівня виробництва досягне 70%.

Підвищення продуктивності праці стане результатом технічного переозброєння основних промислових підприємств готових лікарських засобів — створення і впровадження комплексних ліній на провідних технологічних стадіях виробництва, повної автоматизації виробничих процесів, автоматизації і механізації основних вантажно-розвантажувальних робіт та ін. Кількість робітників, що виконують роботу повністю механізованим і автоматизованим способом, зросте до 70%, майже вдвоє зменшиться кількість робітників, що виконують роботу вручну.

Розвиток науки і техніки потягне за собою безперервне нарощування поповнення арсеналу наукових ідей і розробок, а отже, і впровадження нових лікарських засобів, удосконалення технології існуючих.

Передбачається освоєння понад 200 нових лікарських засобів, серед яких препарати для лікування серцево-судинних захворювань, протиінфекційні і протизапальні засоби, ліки для дитячої практики, а також препарати для лікування хворих алкоголізмом.

Прогноз задоволення перспективної потреби до 2015 р., розроблений по найважливіших видах (групах) готових лікарських засобів, показує, що повну потребу в медикаментах в ампулах та інших ГЛЗ планується задовольнити до 1995 р. При цьому випуск медикаментів в ампулах передбачається збільшити у 1,6 раза, інших готових лікарських засобів — в 1,4 раза.

Для підвищення ефективності і якості ін'єкційних препаратів у перспективі будуть розроблені нові технологічні процеси для виробництва нових лікарських форм для ін'єкцій: створення сухих форм (сухі розсіпки, ліофілізовані), для екстемпорального застосування, препарати з використанням неводних розчинників тощо.

У перспективі буде збільшена номенклатура лікарських засобів у вигляді таблеток, у тому числі пролонгованої дії, з плівковим покриттям, лікарських форм спрямованої дії.

Таким чином, у прогнозованому періоді буде вирішене основне завдання — повне задоволення потреби охорони здоров'я у високо-ефективних лікарських засобах і збереження збалансованості між виробництвом і споживанням у наступному.

## В и с н о в к и

У результаті проведеного комплексного економічного аналізу стану випуску і задоволення потреби в готових лікарських засобах намічено шляхи активного діяння на науково-технічні і економічні процеси розвитку підприємств по виробництву готових лікарських засобів і розроблено перспективи повного задоволення потреби охорони здоров'я у високоєфективних лікарських засобах.

1. *Коровина З. П.* План, технический прогресс, стимулы.— М.: Экономика, 1986.— 256 с.
2. *Простяков И. И.* Двенадцатая пятилетка, темпы, пропорции, социальная программа.— М.: Экономика, 1986.— 94 с.
3. *Управление научно-техническим процессом / Под ред. Г. Х. Попова.*— М.: Экономика, 1982.— 303 с.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

Т. Н. Рассоха, Е. С. Спиридонова, Е. А. Захарченко,  
Л. И. Чайка, Л. Н. Бражникова

## СОСТОЯНИЕ УДОВЛЕТВОРЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО ЕГО УЛУЧШЕНИЮ

Дан анализ и рассмотрены вопросы планируемого удовлетворения заявленной потребности здравоохранения страны в готовых лекарственных препаратах.

Разработан баланс удовлетворения перспективной потребности по важнейшим группам продукции медицинской промышленности до 2015 года и по фармакотерапевтическим группам.

Выполнение комплекса мероприятий позволит удовлетворить потребность здравоохранения страны, народного хозяйства и населения в готовых лекарственных средствах.

© В. П. Георгієвський, А. Л. Литвиненко, 1991

УДК 615.45:614.35

В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, А. Л. ЛИТВИНЕНКО

## РОЗВИТОК СТАНДАРТИЗАЦІЇ У ПІДГАЛУЗІ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Результати проваджуваних співробітниками інституту досліджень по стандартизації препаратів, розробці методик постадійного контролю (в основному на фітохімічні препарати), уніфікації існуючих і розробці нових методик аналізу постійно впроваджуються на підприємствах Міністерства медичної промисловості.

Високий рівень розробок і масштаб розв'язуваних інститутом питань дав підставу Мінмедпрому СРСР у 1971 р. доручити ВНДІХТЛЗ

надавати допомогу заводам Головного управління промисловості готових лікарських засобів (ГЛЗ) у перегляді нормативно-технічної документації, затвердженої до 1966 року. Інститут надав консультативну і практичну допомогу заводам, провів аналіз стану стандартизації і метрології на підприємствах Головного управління промисловості ГЛЗ. У результаті було переглянуто всю нормативно-технічну документацію, затверджену до 1966 р., а потім — 1967—1970 рр., що дало можливість виконати постанову Ради Міністрів СРСР від 10.11.70 р. № 937 «Про підвищення ролі стандартів у поліпшенні якості продукції, що випускається».

Для виконання зазначеної постанови було організовано служби стандартизації практично на всіх заводах Головного управління промисловості ГЛЗ. Одночасно, відповідно до наказу Мінмедпрому від 16.01.70 р. № 28 «Про створення галузевої системи стандартизації і метрології у Міністерстві медичної промисловості» на інститут було покладено обов'язки базової організації по стандартизації і метрології по закріпленій групі продукції. На основі наказу Мінмедпрому від 09.02.71 р. в інституті було створено лабораторію стандартизації і метрології, у 1979 р. її перетворено у відділ вивчення якості лікарських препаратів.

Інститут як базова організація по стандартизації продукції хіміко-фармацевтичної промисловості здійснює роботи по таких напрямках:

- розробка стандартів, фармакопейних статей, галузевих керівних технічних документів по стандартизації,
- визначення номенклатури продукції, що стандартизується, виходячи з потреби охорони здоров'я і перспектив її розвитку,
- розробка проектів планів робіт у галузі стандартизації по закріпленій групі продукції,
- проведення науково-дослідних та експериментальних робіт, зв'язаних з розробкою і впровадженням стандартів, фармакопейних статей та іншої нормативно-технічної документації,
- систематичний аналіз якості продукції, що стандартизується, і підготовка пропозицій по своєчасному перегляду показників діючих стандартів і фармакопейних статей з метою заміни застарілих показників більш конкурентоздатними,
- вивчення умов, зв'язаних з впровадженням стандартів, фармакопейних статей, і розробки організаційно-технічних заходів по їх впровадженню,
- науково-технічна експертиза проектів стандартів, фармакопейних статей і технічних умов і висновки по них,
- виявлення причин випуску низькоякісної продукції і розробка заходів по їх усуненню і перегляду діючих стандартів та фармакопейних статей.

Створення і розвиток галузевої системи стандартизації в медичній промисловості дозволили перейти до нового методу ведення робіт по стандартизації. Цей метод полягає у створенні системи стандартів в різних напрямках галузевої стандартизації, яка ґрунтується на методологічних принципах сукупності вимог, характерних для продукції галузі, і тих, що підлягають стандартизації, для рішення певної конкретної проблеми.

Особлива увага приділялась організаційно-методичним стандартам, оскільки від їх якості і повноти залежить ефективність решти напрямків робіт як в галузі стандартизації, так і у створенні нових лікарських засобів та удосконаленні технологічних процесів, а також у сфері виробництва.

Одним з перших стандартів, розроблених Міністерством охорони здоров'я СРСР, був ОСТ 42-1-71 «Порядок розробки, погодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби та лікарську рослину сировину». Цей стандарт відіграв велику роль у своєчасному перегляді стандартів і технічних умов, затверджених до 1966 р., які становили більше 50% застарілої нормативно-технічної

документації. За період 1971—1972 рр. інститут надав допомогу підприємствам підгалузі ГЛЗ у перегляді близько 400 нормативно-технічних документів на лікарські засоби. Успішне виконання цієї роботи дало можливість у подальшому провести перегляд усієї нормативно-технічної документації, затвердженої до 1971 року. Усього за 1973 — 1976 рр. переглянуто 875 МРТУ, ТФС і ФС.

У галузі розроблено ряд інших організаційно-методичних стандартів, серед яких особливе місце займає ОСТ 42-2-72 «Лікарські засоби. Порядок встановлення строків придатності», що регламентує єдиний порядок встановлення строків придатності лікарських засобів. Строк придатності став обов'язковим показником нормативно-технічної документації на хіміко-фармацевтичну продукцію.

Встановлення строку придатності, а також його збільшення на серійні препарати методом спостереження вимагає тривалого часу. Тому для розв'язання цього завдання Всесоюзний науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут (ВНДХФІ) розробив метод прискореного визначення строків придатності лікарських засобів при підвищеній температурі. Для найшвидшого впровадження методу інститут провів семінар по вивченню і впровадженню у виробництво «Тимчасової інструкції по проведенню робіт з метою визначення строків придатності на основі методу «прискореного старіння» при підвищеній температурі». На семінарі пройшли навчання представники 28 заводів підгалузі ГЛЗ.

Впровадження ОСТу 42-2-72 і зазначеної інструкції дозволили організувати щорічну планову роботу по підвищенню стабільності лікарських препаратів. З моменту впровадження стандарту за період 1972—1989 рр. завдяки спільній роботі інституту і заводів підгалузі ГЛЗ, збільшено строки придатності для 720 лікарських препаратів, з них для 415 із строком придатності 2 роки і більше.

Незважаючи на певні успіхи у збільшенні строків придатності препаратів і беручи до уваги те, що строк придатності препарату повинен бути не менше 3 років (питома вага від обсягу продукції, що випускається, становить 59,26%), ще має бути проведена значна робота по доведенню кількості препаратів з зазначеним строком придатності до рівня 60—65% (на підставі завдання Мінмедпрому) від усієї номенклатури.

Поряд з переглядом нормативно-технічної документації на продукцію, що випускається, з введенням ОСТу 64-2-72 «Промисловий регламент виробництва хіміко-фармацевтичного препарату. Зміст. Порядок розробки, затвердження і зміни» Мінмедпром прийняв рішення про плановий, починаючи з 1974 р., перегляд технологічних регламентів.

Технологічний регламент виробництва — це документ, що забезпечує одержання препарату з показниками якості відповідно до затвердженого стандарту (ФС, ТУ), безпеку ведення робіт і досягнення техніко-економічних показників виробництва. Інститут разом з заводами підгалузі ГЛЗ з 1974 по 1989 рр. розробив і переглянув близько 1500 технологічних регламентів, більшість з яких на цей період переглянуто два і більше рази.

Із змісту технологічного регламенту виробництва видно, що стандартизація основних організаційних методів і правил, технічних елементів і норм технології та організації виробництва є основними вимогами в управлінні якістю продукції, що випускається.

У виробництві хіміко-фармацевтичної продукції велике значення має якість застосовуваних матеріалів, сировини і проміжних продуктів. Перевірка якості сировини і матеріалів здійснюється відповідно до вимог ОСТ 64-017-86 «Вхідний контроль якості сировини, допоміжних матеріалів, проміжних продуктів і комплектуючих виробів», в обговоренні і погодженні якого інститут брав участь. Вплив якості сировини і матеріалів на готову продукцію ще раз було показано на основі аналізу претензій підприємств по виробництву готових лікарських засобів до постачальників сировини і допоміжних матеріалів.

Інститут, виконуючи функції базової організації по стандартизації, узагальнив претензії до якості сировини і розробив пропозиції щодо поліпшення якості сировини, матеріалів і напівпродуктів, які застосовуються у виробництві лікарських засобів; зазначені пропозиції було доведено до відома відповідних міністерств та відомств.

Однією з вимог при розробці регламенту виробництва є безпека проведення робіт і техніко-економічні нормативи. За завданням Мінмедпрому у розвиток цих вимог інститут розробив ряд галузевих стандартів. По техніці безпеки розроблено чотири галузевих стандарти: ОСТ 64-7-472-83 «ССБП. Технологічні процеси виробництва готових лікарських засобів. Виробництво ін'єкційних розчинів в ампулах. Вимоги безпеки»; ОСТ 64-7-473-83 «ССБП. Засоби індивідуального захисту у виробництві готових лікарських засобів. Класифікація. Галузь застосування»; ОСТ 64-031-87 «ССБП. Технологічні процеси виробництва готових лікарських засобів. Виробництво таблетованих форм. Вимоги безпеки», КДМВ на стадії затвердження «ССБП. Технологічні процеси у виробництві ГЛЗ. Фітохімічне виробництво. Вимоги безпеки» і два галузевих стандарти — по техніко-економічних нормативах: ОСТ 64-499-85 «СТЕНН. Нормативи технологічних відходів і втрат паливно-енергетичних ресурсів у виробництві. Порядок розробки, погодження і затвердження», ОСТ 64-051-87 «СТЕНН. Норми витрати сировини і матеріалів на випробування хіміко-фармацевтичної і мікробіологічної продукції, медичних виробів з скла, фарфору і полімерних матеріалів. Методика розрахунку».

В інших напрямках стандартизації також розроблені і затверджені стандарти і нормативно-технічні документи, що встановлюють певні вимоги до виробництва лікарських засобів. Інститутом розроблені і затверджені інструктивні матеріали, спрямовані на підвищення вимог до організації виробництва. Це КТМ 64-7-81-74 «Основні вимоги до організації виробництва і контролю якості ГЛЗ»; КД 64-051-87 «Інструкція. Контроль стерильності перев'язочних матеріалів», КД 64-076-89 «Інструкція. Контроль готових лікарських засобів у вигляді очних крапель на відсутність в них механічних включень», І 42-3-85 «Тимчасова інструкція по контролю ін'єкційних розчинів на механічні включення».

Особлива увага в 70-ті роки приділялась Мінмедпромом стандартизації конкретних видів таро-пакувальних засобів, оскільки ці матеріали та їх якість є однією з умов, що визначають стабільність і естетичний вигляд препарату. Якість таро-пакувальних засобів має велике значення не тільки для забезпечення збереження препарату при транспортуванні, зберіганні і споживанні, а і для надання сучасного естетичного вигляду.

У галузі були розроблені стандарти на конкретні групи таро-пакувальних засобів. У період 1978—1979 рр. технічним відділом ВО «Союзлексредства», НВО «Прогресс» за участю інституту були проведені огляди-конкурси упаковок ін'єкційних розчинів в ампулах і таблетованих лікарських засобів, що випускаються підприємствами підгалузі. При цьому було відзначено, що відповідно до встановленого обладнання по упакуванню ампул у плівку і фольгу, обсяг випуску в контурній тарі міг би становити 23% проти 4,5% (по підприємствах підгалузі), що дозволило б поліпшити їх товарний вигляд. Інакше кажучи, при повному забезпеченні плівкою і фольгою 23% всіх ампульних розчинів, що випускаються, за товарним виглядом можуть відповідати кращим зарубіжним зразкам. З цієї ж причини не дуже великий процент випуску таблетованих форм у сучасній упаковці.

Впровадження в галузі стандартів на конкретні групи таро-пакувальних засобів, а також ряду організаційно-методичних стандартів дало можливість підвищити товарний вигляд хіміко-фармацевтичної продукції. Нині інститутом разом з підприємствами провадяться роботи по заміні скляних аерозольних балонів на алюмінієві і ведуться роботи по створенню безпрепелентних упаковок.

За період 1976—1989 рр. поліпшено упаковку для 428 лікарських засобів, з них для 232 таблетованих лікарських засобів пенали замінено на чарункову контурну упаковку у ПВХ і фольгу та ламінований папір, для 10 м'яких лікарських засобів скляні банки замінені тубами. Нині для аерозолів завершено роботи по заміні гумових елементів клапана безперервної дії на пластмасові. Переведення препаратів у нові упаковки дає можливість підприємствам збільшити строки придатності лікарських засобів.

Основними завданнями стандартизації готових лікарських засобів є як підвищення науково-технічного рівня стандартів, так і забезпечення комплексного рішення питань підвищення якості продукції, що випускається. Розв'язання цих завдань досягалось не тільки шляхом проведення робіт по удосконаленню упаковки, а і за рахунок стандартизації технологічних процесів.

Інститутом розроблені і затверджені два ОСТи: «Засоби лікарські. Таблетки. Типи і розміри» і «Прес-інструмент для таблеткового виробництва», які дають можливість провести стандартизацію всієї таблеткової продукції за цими показниками.

Для поліпшення якості ГЛЗ інститутом розроблені і впроваджені нові допоміжні речовини: для м'яких лікарських форм — спирти шерстяного воску, для твердих лікарських засобів — забарвлені цукри (руберозум, церулезум, флаворозум), що дають можливість поліпшити зовнішній вигляд і збільшити строки придатності.

Підвищення науково-технічного рівня стандартів вирішувалось шляхом перегляду нормативно-технічної документації.

За період з 1976 по 1988 рр. ВНДІХТЛЗ розробив і подав на затвердження у Фармакопейний комітет МОЗ СРСР такі загальні статті для Державної фармакопеї СРСР XI видання: потенціометричне титрування, лікарські засоби для ін'єкцій, капсули, визначення рН, пластирі, краплі очні, титрування в неводних розчинниках, супозиторії, гранули, медичні аерозолі, таблетки, рефрактометрія.

За період з 1973 по 1989 рр. інститутом проведена науково-технічна експертиза 1667 проектів ТФС, ФС, 849 змін до ФС, 202 проекти ТУ, 75 повідомлень про зміну ТУ. Роботи по перегляду НТД спрямовані на підвищення науково-технічного рівня лікарських засобів шляхом введення в НТД показників, що відповідають сучасному рівню. Інститутом разом з підприємствами по виробництву готових лікарських засобів введені в НТД нові методики аналізу для 339 препаратів.

Підвищення якості продукції розглядається як комплексна проблема, яка торкається всіх сторін діяльності підприємства, і для її розв'язання необхідним є комплексний підхід.

Проведення всіх зазначених робіт неможливе без підвищення рівня організаційної роботи і виконавської дисципліни всіх підрозділів всередині кожного підприємства, уточнення взаємозв'язку структури підрозділів.

Відповідно до КДТП 104-77 «Типове положення про базову організацію по розробці, впровадженню й удосконаленню КСУЯП» в інституті були розпочаті роботи по розробці комплексної системи управління якістю продукції (КСУЯП) в інституті і в підгалузі ГЛЗ.

При формуванні КСУЯП було враховано досвід системи бездефектного виготовлення продукції (БВП) і системи бездефектної праці (СБП) і розроблено план впровадження КСУЯП на підприємствах підгалузі. Для обміну досвідом розробки і впровадження КСУЯП і надання методичної допомоги заводам з питань КСУЯП об'єднанням «Союзлексредства» і інститутом було організовано:

— семінар «Впровадження КСУЯП на підприємствах Головного управління промисловості ГЛЗ», проведений 24—25.06.76 р. у м. Львові,

— нарада про розробку і впровадження КСУЯП на підприємствах об'єднання «Союзлексредства», проведена 25—26.08.77 р. в м. Ворожеї,

— семінар по обміну досвідом розробки і впровадження КСУЯП на підприємствах об'єднання «Союзлексредства», проведений 21—23.04.80 р. в м. Лубнах.

Протягом 1979—1980 рр. КСУЯП було впроваджено на 21 підприємстві ГЛЗ та в інституті. З 1982 р. підприємства розпочали роботи по удосконаленню КСУЯП. У 1982—1983 рр. на підприємствах об'єднання «Союзлексредства» було проведено аналіз стану якості, висновки і пропозиції якого стали основою для розробки технічного завдання (ТЗ) на удосконалення КСУЯП.

Роботи по удосконаленню КСУЯП в інституті і на підприємствах були розпочаті у 1982—1983 рр. і продовжувались до 1985 р. Наприкінці 1985 р. інститут провів аналіз по удосконаленню КСУЯП і дав свої висновки та рекомендації з цього питання кожному підприємству. 15-и з них було запропоновано оформити акт перереєстрації КСУЯП, а 6-и підприємствам перереєстрація КСУЯП у 1985 р. не рекомендувалась. Приводом для цього стали втрати від внутрішньозаводського браку, відсутність розрахунку економічного ефекту від функціонування КСУЯП, неритмічність виробництва, малий процент препаратів із строком придатності три роки і більше, багато рекламацій.

За період 1977—1985 рр. інститутом було проведено науково-технічну експертизу близько 1700 документів КСУЯП (ТЗ, СТП), надано консультативну допомогу 75 представникам підприємств. Аналіз нормативно-технічної документації по КСУЯП показав, що не на всіх підприємствах було досягнуто очікуваний ефект від функціонування КСУЯП.

Однією з функцій, що виконується інститутом як базовою організацією по стандартизації, є відомчий контроль за впровадженням і додержанням стандартів, технічних умов, фармакопейних статей і якістю продукції в інституті і на підприємствах.

У результаті перевірок підприємства разом з інститутом розробляють комплекс заходів, куди входять і роботи по стандартизації, тобто планування робіт по своєчасному перегляду НТД, збільшенню строків придатності, введенню більш сучасних методів аналізу, прогресивних упаковок, удосконаленню технології виробництва. Плановані показники якості вводяться при розробці карт технічного рівня.

Кarti технічного рівня (КТР) дозволяють порівнювати фізико-хімічні методи аналізу лікарських препаратів, що виробляються, вміст діючих речовин, граничний вміст допустимих домішок у препараті. Оцінка якості продукції, що випускається, і планування робіт щодо поліпшення якості провадиться на основі порівняння показників, закладених в НТД, з аналогами, описаними у зарубіжних фармакопеях (Британія, США, Японія, НДР, Компендіум Медикаменторум).

За період 1986—1989 рр. інститутом проведено пошук аналогів по зарубіжних фармакопеях для 400 препаратів, з них 38 препаратів мають аналоги у зарубіжних фармакопеях (24 препарати відповідають за всіма показниками зарубіжним аналогам, 12 — не відповідають сучасним вимогам по строках придатності (до 3-х років), 2 — по наявності домішок). Результати пошуку аналогів доведено до відома підприємств і разом з ними заплановано заходи для досягнення потрібного рівня. Такими заходами стали: введення у НТД розділу «Розчинність» для 9 препаратів, заміна застарілих методів на більш сучасні (ГРХ, ВРХ, СШХ) для 23 препаратів, зменшення кількості нестабільних препаратів. Крім того, в НТД введено більш жорсткий контроль для наркотичних лікарських засобів.

Одним з основних напрямків розвитку стандартизації буде систематичний перегляд нормативно-технічної документації. Дальшого розвитку у стандартизації набуде розробка методів дослідження і контролю показників якості лікарських засобів. Особлива увага приділятиметься препаратам, які мають строк придатності менше трьох років.

Продовжуються роботи по підвищенню якості і технічного рівня виробництва лікарських засобів за рахунок удосконалення і розширен-

ня бази допоміжних матеріалів, впровадження нових технологічних процесів, інструментальних фізико-хімічних методів аналізу, створення конкурентоздатних на зовнішньому ринку нових ефективних лікарських форм.

Надійшла в редакцію 09.08.91.

© Колектив авторів, 1991

УДК 615.35

Г. С. БАШУРА, І. Г. ЗАЙЦЕВА, О. Г. БАШУРА, Ю. А. КОШЕЛЄВ

## ОЗООНОВА ТРИВОГА І АЕРОЗОЛІ

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

У 1981 р. в журналі «Фармація» нами був наведений огляд літератури по впливу хлорфторвуглеводнів, промислових газів, а також газів природного походження на озоновий шар Землі (2). Наведені у статті матеріали показують, що, незважаючи на високу стабільність і значну кількість хлорфторвуглеводнів, що викидаються промисловістю, вони не єдині руйнівники озонового шару Землі. Набагато більший вплив на цей процес справляють окисли азоту природного походження і ті, що виділяються при польотах надзвукових літаків, а також хлорвмісні гази вулканічного походження. Кількість цих речовин значно перевищує кількість хлорфторвуглеводнів в атмосфері Землі. На підставі цих даних було зроблено висновок про недоцільність припинення робіт над фармацевтичними аерозолями.

Однак, останнім часом у зв'язку з публікацією даних про «озонову діру», динаміку її розвитку і зникнення, у непрофесійній періодиці з'явилась значна кількість суперечливих публікацій, що так або інакше пов'язують екологічні проблеми з аерозолями. Ці хвилі публікацій привели громадську думку до «аерозольної» або «хладонової» фобії, при якій з розумних заходів і постанов, прийнятих міжнародними організаціями і окремими країнами, робляться далекосяжні висновки, які не відповідають справжньому стану справ.

Ми вимушені знов проаналізувати останні заходи і дані промисловості з метою визначення перспектив фармацевтичної лікарської форми — аерозолів.

У 1985 р. у Відні представниками 21 країни було підписано Міжнародну угоду про захист озонового шару Землі, яка набрала чинності 25.09.88 р. У 1987 р. у Монреалі в розвиток цієї угоди було погоджено протокол, що закликав скоротити до 1999 р. використання хлорфторвуглеводнів у світі на 50%. Парламенти більшості країн ЄЕР, США, Канади, Мексики, Японії, Норвегії та ін. підписали цей протокол. Радянським Союзом також підписана Міжнародна конвенція про захист озонового шару Землі.

Між тим, тисячі тонн шкідливих речовин з вихлопних труб і автомобілів викидаються в атмосферу. Окис вуглецю, окиси азоту, різні вуглеводні, включаючи і канцерогенний бензопірен, альдегіди, сірчисті гази — ось основні шкідливі домішки, що виділяються автомобілями; крім того, бензинові мотори викидають продукти, що містять свинець, хлор, бром.

Сотні твердопаливних ракет стартують з полігонів світу. Розрахунки свідчать, що достатньо запустити протягом року 2—3 сотні кораблів багаторазового використання і Земля позбавиться свого біологічного захисту.

Останнім часом розпочато роботи по здійсненню істотного зниження викидів окисів азоту та інших газів промислового виробництва в атмосферу.

Таким чином, вживаються всесторонні міжнародні заходи по екологічному оздоровленню атмосфери Землі.

Природно, постає питання, чи тільки одні хладони винуваті в «озоновій дірі»?

Відповідно до недавно опублікованої доповіді Інституту проблем охорони навколишнього середовища США («ЕПІ»), вміст хлору в атмосфері над територією Антарктики, де утворилась «озонова діра», не вищий, ніж над будь-якою точкою земної кулі. Вважається малоймовірним, що прорив озонного шару у будь-якому іншому районі може повторитися найближчим часом. У зазначеній доповіді відмічається, що вміст хлору в атмосфері наростатиме у випадку повного відмовлення від хладонів і що для зниження рівня концентрації хлору до рівня 1980 р. необхідно припинити застосування усіх галоїдпохідних: чотирьохлористого вуглецю, метилхлороформу, фторопласту. У доповіді наведено широку програму зниження рівня галоїдпохідних шляхом повного припинення випуску аерозолів, що містять фреони, за винятком медикаментів (3).

За відомостями Національного управління США з проблем океану й атмосфери наприкінці 1989 р. діра в шарі озону над Антарктидою затяглась, а вміст озону у верхніх шарах атмосфери над цим районом земної кулі повернувся до нормального рівня.

Промисловість західних країн, незважаючи на підписані угоди по хлорфторвуглеводням, продовжує нарощувати випуск аерозолів. Так, з 1985 по 1986 р. загальний їх випуск збільшився на 4,7% або на 120 млн. упаковок, а з 1986 по 1987 р. — зріс на 3,6% (6), причому цей ріст зумовлений випуском найрізноманітніших побутових аерозолів.

У загальному випуску аерозолів медичні аерозолі займають менше 1% і вміст фреону в них принаймні у 10 разів нижчий, ніж у побутових. Таким чином, згідно з доповіддю «ЕПІ» навіть 70-процентне скорочення кількості фреонів може забезпечити необхідний резерв для використання їх у фармацевтичних аерозолях. Це не означає, що світова фармацевтична промисловість повинна бути осторонь від міжнародного руху по охороні навколишнього середовища. Зарубіжні фірми «Дюпон де Немур», «ІКІ Америкас», «Севаденко», «Еллайд-Сигнал», «Атокем» та ін. витрачають значні суми на розробку альтернативних екологічно нешкідливих фреонів. Фірма «Дюпон де Немур», наприклад, уже розробила тетрафторетан, який зможе замінити хладон 12. Випробування цього хладону наближаються до завершення. Ця ж фірма розпочинає промислове виробництво хладонів 141В і 142В, які вважаються екологічно менш шкідливими. Нині ведуться випробування їх токсичності.

Підприємства Франції широко використовують вибухобезпечний пропелент НГА А-22, який виробляється в необмеженій кількості і призводить до подорожчання продукції (7).

Також розроблені пропеленти на основі сумішей диметилового ефіру з хладонами Dymel 22, Dymel 142, Dymel 152, Dymel А (5).

Нідерландська фірма «Арзо Хімія» розробила новий нетоксичний, без запаху і добре розчинний пропелент FCC Blend, що являє собою азеотропну суміш хладону 11 диметилового ефіру у співвідношенні 77:23 (4).

У нашій країні випускається близько 25 млн. упаковок фармацевтичних аерозолів, з них майже 7 млн. як пропелент містять стиснений газ — азот, що не являє небезпеки для озонного шару, приблизно 7 млн. — пінні препарати, що містять не більше 10% хладонів. Крім того, провадиться заміна деяких протиопікових препаратів з вмістом хладонів до 30 г на упаковку на інші з низьким вмістом пропелентів (до 6—7 г).

Державним інститутом прикладної хімії розроблені і вже впроваджені у промисловість для побутової хімії суміші хладонів із зрідженими вуглеводневими газами. Впровадження останніх для фармацевтичних аерозолів вимагає більш ретельного їх токсикологічного вивчення.

Київським інститутом газу АН УРСР розроблені як пропеленти очищені пропан-бутанові суміші. Однак через вибухово- і пожежо-небезпечність при їх використанні дільниці заповнення пропелентами необхідно переводити в окремі приміщення, розміщені поза заводськими. Крім того, слід провести ретельне дослідження їх дії на організм.

Науково-виробниче об'єднання «Аерозоль» запропонувало пропелент для аерозольних упаковок, що містить диметиловий ефір і хладон ряду метану. Він відрізняється тим, що для здешевлення пропеленту при одночасному збереженні пожежобезпечності як хладон він містить дифтордихлорметан або його суміш з фтортрихлорметаном у співвідношенні (2—7):3 при такому вмісті компонентів: диметиловий ефір — від 16 до 37%, решта — хладони (1).

Найперспективнішим є хладон 22, який завдяки наявності в молекулі водню розкладається у тропосфері і є екологічно безпечним для озонового шару. Однак через високий тиск парів (9,8 ат. при 20 °С) його доцільно використовувати в суміші з іншими пропелентами.

Аерозольна лікарська форма набула широкого розповсюдження в СРСР завдяки ряду переваг перед іншими лікарськими формами. Отже, виходячи з наведених даних, на нашу думку, необхідний зважений підхід до розробки нових аерозольних препаратів і заходів по модифікації цієї лікарської форми.

1. А. с. 1474166 СССР, МКИ СО 9К 3/30. Пропелленты для аерозольных упаковок / А. А. Мазловский, Р. Я. Перкон, И. А. Бруклене (СССР). — Заявлено 04.11.86; Оpubл. 24.04.89, Бюл. № 5.— 2 с.
2. Башура Г. С., Зайцева И. Г., Скороход Л. В. // Фармация.— 1981.— Т. 30, № 3.— С. 39—42.
3. Октябрьская Л. Г. // Хим. товар.— 1989.— № 3.— С. 6.
4. Bohnenp L. I. M. // Aerosol Rept.— 1988.— Bd. 27, N 1.— S. 27—36.
5. Dunn D. P. // Aerosol Age.— 1988.— Vol. 33, N 1.— P. 38—41.
6. Frauenheim I. R. // Ibid.— 1988.— Vol. 33, N 6.— P. 30—32.
7. L'Abandon des chlorofluorocarbures aujderd' hui un engagement. // Emball. mag.— 1989.— N 463.— С. 62—64.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

Г. С. Башура, И. Г. Зайцева, А. Г. Башура, Ю. А. Кошелев

## ОЗОНОВАЯ ТРЕВОГА И АЭРОЗОЛИ

Рассмотрены данные по влиянию хлорфторуглеродов и других газов промышленного и природного происхождения на озоновый слой Земли.

Приведен обзор производства аэрозолей в ведущих странах мира.

Обсуждаются тенденции развития этой формы в связи с экологическими проблемами хладонов.

© Б. Г. Ясницький, Т. В. Медведєва, 1991

УДК 661:615.778.25

Б. Г. ЯСНИЦЬКИЙ, Т. В. МЕДВЕДЕВА

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ХЛОРАЦЕТАЛЬДЕГІДУ І СТВОРЕННЯ РЯДУ СИНТЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЙОГО ОСНОВІ

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Для виробництва ряду продуктів народногосподарського значення особливий інтерес являє розробка способів одержання нових видів хімічної сировини та їх комплексного використання, що дає можливість комбінувати окремі виробництва і найекономічніше використовувати сировинні та енергетичні ресурси.

Одним з таких видів сировини є хлорацетальдегід, який завдяки

2. Фармацевтичний журнал, № 6, 1991р.

високій реакційній здатності і можливості взаємодіяти з багатьма хімічними сполуками в різних напрямках може бути використаний для виробництва цілого ряду хімічних продуктів. Однак, незважаючи на те, що хлорацетальдегід — проста органічна сполука, відома вже більш як 100 років, він до останнього часу лишився маловивченим, не вироблявся у промислових масштабах і майже не застосовувався в лабораторній практиці. Причини цього ми бачимо у відсутності розроблених методів його виробництва й утрудненнях при його використанні, викликаних великою і різноманітною реакційною здатністю, яка приводить до його спонтанної полімеризації і конденсації, проходженню реакції одночасно в кількох напрямках з утворенням сумішей сполук, що важко розділяються. Взаємний вплив розміщених поряд карбонільної і хлорметильної груп спричинює підвищення реакційної активності як С=О - і С—Сl-, так і всіх С—Н-зв'язків хлорацетальдегіду, але закономірності проходження реакції по цих зв'язках залежно від другого реагента і умов взаємодії не були вивчені. Це не дозволило проводити реакцію в заданому напрямі й одержувати потрібні продукти з достатньо високими виходами.

Метою наших досліджень стало вивчення комплексу теоретичних і технологічних питань, необхідних для вибору раціонального способу одержання хлорацетальдегіду і його промислового здійснення; вивчення реакційної здатності хлорацетальдегіду та його похідних відносно широкого кола сполук різних класів і виявлення її основних закономірностей; розробка раціональних способів синтезу і виробництва ряду важливих продуктів на основі вивчення кінетики і механізму взаємодії хлорацетальдегіду з різними сполуками і розробка питань комплексного використання хлорацетальдегіду як нового виду хімічної сировини.

#### **Вивчення питань синтезу і технології виробництва хлорацетальдегіду**

Аналіз літературних, виробничих і власних експериментальних даних щодо різних методів одержання хлорацетальдегіду та його похідних дав можливість вибрати як найбільш перспективний метод окислення хлорвінілу хлором у водному середовищі, раніше детально не вивчений (23, 25).

Встановлено, що в гомогенних умовах взаємодія хлорвінілу, хлору і води відбувається практично миттєво, але через малу розчинність вихідних газів у воді приводить до розчинів хлорацетальдегіду концентрації порядку лише  $10^{-1}$  м/л. При гетерогенному проведенні процесу шляхом барботажу газів у воду за умов пузиркового режиму можна досягти концентрації хлорацетальдегіду до 15—20 ваг. %, але швидкість утворення продукту буде порівняно мала. Вона залежить від факторів, що визначають дифузійний потік газів у рідку фазу, тобто від коефіцієнта дифузії, площі міжфазової поверхні, її поновлення і ступеня турбулізації реакційного середовища. Зміна температури і присутність каталізаторів окислення практично не впливають на швидкість взаємодії. При інших рівних умовах швидкість хемосорбції із збільшенням діаметра пор барботажних насадок спочатку зростає у зв'язку із зменшенням міжфазової поверхні, а потім зростає. Це є наслідком турбулізації рідини газами, що приводить до різкого підвищення інтенсивності дифузійного потоку з одиниці площі. У процесі, що вивчається, паралельно проходять дві основні реакції — утворення хлорацетальдегіду 1 і 1, 1, 2-трихлоретану 2.

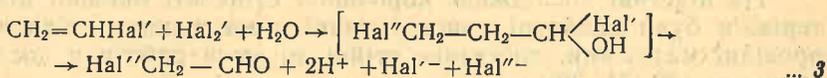


Вторинна реакція окислення хлорацетальдегіду до монохлороцтової кислоти повністю виключається при проведенні процесу в темряві і при відсутності надлишку хлору (25).

У ході процесу відносний вихід хлорацетальдегіду падає за рахунок збільшення витрати хлорвінілу на утворення трихлоретану. При дослідженні процесу було встановлено, що трихлоретан утворюється двома шляхами: гомогенно зі швидкістю, пропорційною концентрації Cl-іона в системі, і гетерогенно — на межі розділу фаз — твердих, рідких і газоподібних, з водним середовищем (25).

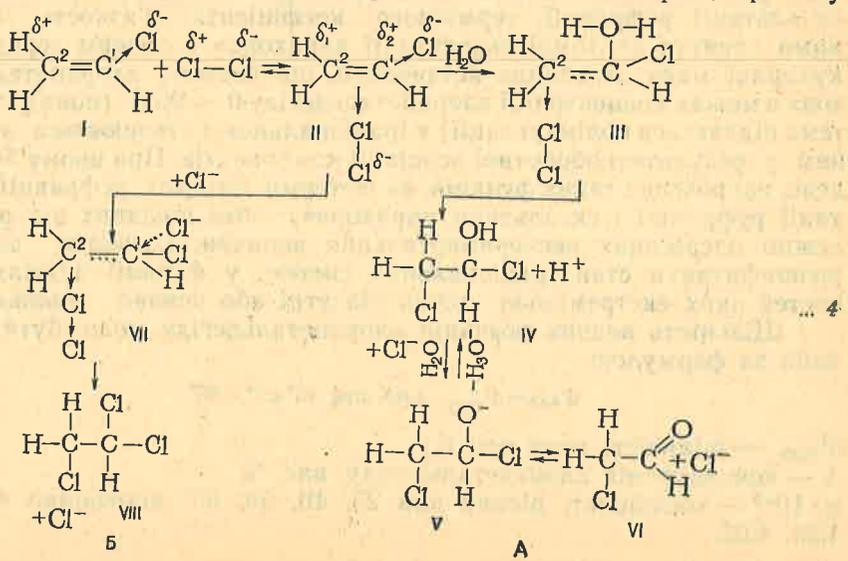
Присутність трихлоретану в системі справляє найістотніший вплив на швидкість його нагромадження. При розробці промислового методу одержання хлорацетальдегіду кількість трихлоретану, що утворюється за гетерогенною реакцією, була нами знижена шляхом виведення трихлоретану з реакційного середовища в міру його утворення і конструктивними особливостями запропонованої апаратури. При цьому вихід хлорацетальдегіду від використаного хлорвінілу в основному визначається концентрацією хлорацетальдегіду, що утворився, а, отже, і соляної кислоти.

При вивченні механізму і кінетики взаємодії хлорвінілу, хлору і води нами знайдено, що при бромованні хлорвінілу у водному середовищі утворюється бромацетальдегід і виділяється соляна кислота. Відомо, що при бромованні бромистого вінілу у присутності води утворюється хлорацетальдегід і виділяється бромистоводнева кислота. Таким чином, галоїдальдегід містить той галоїд, який вводиться в реакцію у вільному стані, а галоїд, що міститься в галоїдолефіні, відщеплюється у вигляді іона, тобто реакція приєднання до олефіну здійснюється за правилом Марковникова



Виходячи з існуючих теорій, взагалі не можна заздалегідь передбачити основні напрями реакції полярного приєднання до несиметрично заміщених олефінів, що мають замісники «середньої сили», такі, як Hal, OAlk, OAc.

На підставі проведених досліджень і аналізу даних літератури нами запропонована уточнена система описання реакцій. При цьому враховується необхідність розглядання не тільки будови вихідних інгредієнтів, але і механізму їх перетворень у кінцеві продукти (30). У багатостадійному процесі електрофільного приєднання початкова поляризація олефіну визначає лише структуру  $\pi$ -комплексу Дьюара, який виникає в результаті приєднання полярної частинки акцептора до олефіну, а не кінцевого продукту реакції. У  $\pi$ -комплексі, що утворився, встановлюється новий розподіл щільності електронної хмари, яка і визначає найвірогідніший напрям атаки його донором, причому



саме останній акт і зумовлює основний напрям реакції приєднання до асиметрично заміщених олефінів. Такі уявлення дають можливість пояснити і передбачити утворення основних продуктів у широкому колі реакцій полярного приєднання по кратних зв'язках у повній згоді з наявними експериментальними даними.

На підставі цих уявлень нами запропоновано схему механізму паралельного утворення хлорацетальдегіду і трихлоретану. Знайдено, що в гомогенному процесі відносно до  $\pi$ -комплексу  $\text{CH}_2=\text{CHCl}\cdot\text{Cl}_2$ , молекула  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{Cl}^-$ -іон проявляють приблизно рівну активність ( $i_{\text{Cl}^-} : i_{\text{H}_2\text{O}} \approx 1 : 1,15$ ).

Для розробки промислової технології одержання хлорацетальдегіду і вишукування даних, необхідних для розрахунку і конструювання реакційної і теплообмінної апаратури, нами проведено серію технологічних досліджень.

Визначено, що теплота реакції утворення хлорацетальдегіду близька до розрахункової і становить 51,8 ккал/моль.

$$\gamma_{25} = 0,993 - 0,0079X \text{ г/см}^3 \text{ при } 2 < X \leq 16 \quad \dots 5$$

$$\mu_{25} = 0,894 + 0,0347X \text{ с. пуаз. при } 2 < X \leq 10,5 \quad \dots 6$$

$$\sigma_{25} = 71,8 - 0,562X \text{ дн/см при } 0 < X \leq 16 \quad \dots 7, \text{ де}$$

$\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\sigma$  — щільність, в'язкість і поверхневий натяг робочих розчинів хлорацетальдегіду, що містять  $X$  вагових процентів останньої і стехіометричної кількості соляної кислоти.

На підставі досліджень корозійної стійкості більшої кількості матеріалів були знайдені конструктивні, прокладкові, в'язучі і теплопровідні матеріали, достатньо стійкі до умов роботи у досліджуваних процесах (22, 31, 39).

Комплекс проведених досліджень забезпечив можливість впровадження у промисловість способу одержання хлорацетальдегіду, який випускається з 1950 р. до цього часу.

#### Дослідження основних властивостей хлорацетальдегіду і системи хлорацетальдегід—вода

Раніше була відома лише одна сполука хлорацетальдегіду з водою складу  $(\text{ClCH}_2\text{CHO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  невстановленої структури. Відмічена схильність хлорацетальдегіду до полімеризації, однак цей процес лишився невивченим. Нами проведений детальний фізико-хімічний аналіз системи хлорацетальдегід—вода з метою встановлення закономірностей утворення його гідратів і полімерів (42—44, 46).

Вивчення щільності системи, показника заломлення, поверхневого натягу і в'язкості, а також аналіз ізотерма питомої рефракції, питомої екзальтації рефракції, термічного коефіцієнта в'язкості, введеного нами поняття «питомої екзальтації парахора» і ізотерм середньомолекулярної маси дозволили встановити, що система хлорацетальдегід—вода в межах концентрації хлорацетальдегіду 0—90% (понад 90% система піддається полімеризації) є іраціональною і утворюється з стисненням у результаті оборотної асоціації компонентів. При цьому було знайдено, що розгляд таких функцій, як ізотерми питомої рефракції, екзальтації рефракції і екзальтації парахора», тобто похідних від ряду незалежно одержаних експериментальних величин, дозволяє детальніше розшифрувати стан іраціональних систем, у функції прямих властивостей яких екстремальні точки відсутні або неявно виражені (42).

Щільність водних розчинів хлорацетальдегіду може бути розрахована за формулою

$$d_{\text{ХАА}}^t = d_{\text{H}_2\text{O}}^t + \alpha X \text{ при } 25^\circ \leq t^\circ \leq 65^\circ \quad \dots 8, \text{ де}$$

$d_{\text{H}_2\text{O}}^t$  — щільність води при  $t^\circ$ ,

$X$  — концентрація хлорацетальдегіду, ваг. %,

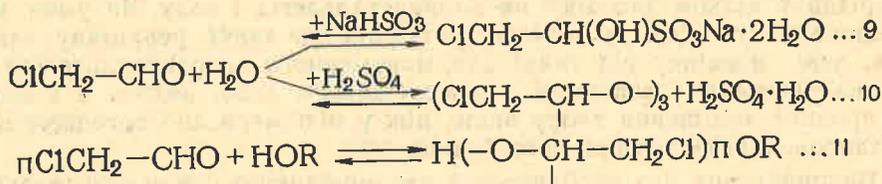
$\alpha \cdot 10^{-3}$  — коефіцієнт, рівний при 25, 40, 50, 65° відповідно 4,75, 4,34, 4,24, 4,02.

Встановлено, що у водних розчинах хлорацетальдегід практично повністю гідратований, утворюючи гідрат  $\text{ClCH}_2\text{CHO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , нестійкий у вільному стані. Цей факт відіграв принципову роль при розгляді механізмів взаємодії хлорацетальдегіду з різними реагентами у водному середовищі, які раніше описувались як реакції нуклеофільного приєднання до карбонільної групи, у той час як фактично вони йдуть за механізмами нуклеофільного заміщення ОН-групи гідрату хлорацетальдегіду.

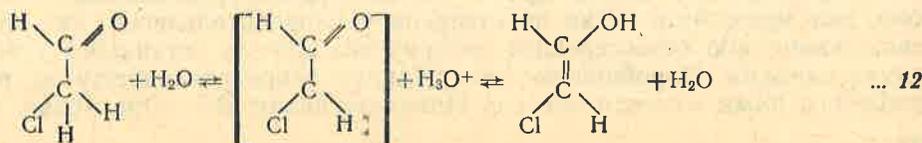
Характерною особливістю хлорацетальдегіду на відміну від ряду інших структурно близьких альдегідів є його висока спорідненість до приєднання протолітичних агентів і особливо води. Завдяки цій спорідненості і всупереч поширеній думці він не піддається процесам полімеризації, якщо кількість води в системі більше 1 моля на 1 моль хлорацетальдегіду. При зниженні кількості води до  $1/2$  моля єдиним продуктом «полімеризації» є сполука  $(\text{ClCH}_2\text{CHO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . При подальшому зменшенні води вільний хлорацетальдегід приєднується до його гідратів, утворюючи суміш полімергомологів, збудованих за типом поліоксиметиленгліколів, з середнім ступенем полімеризації, рівної молярному відношенню хлорацетальдегіду до води. Аналогічне явище спостерігається у присутності інших протолітичних добавок (спирти, кислоти).

Крім методів фізико-хімічного аналізу, це було нами доведено при вивченні кінетики полімеризації і деполімеризації системи з спектрографічним вивченням продуктів реакції (46). У ході досліджень було показано, що сполука складу  $(\text{ClCH}_2\text{CHO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  є 1,1'-діокси-2,2'-дихлоретилловим ефіром (або димергідратом хлорацетальдегіду), тобто першим членом гомологічного ряду сополімерів його з водою, збудованих за типом хлорметилполіоксиметиленів, до яких належать також полімери «безводного» альдегіду.

Велика спорідненість хлорацетальдегіду до води зумовлює специфічність ряду його реакцій. Так, наприклад, на відміну від інших структурно близьких альдегідів він не утворює бісульфітних сполук, якщо в системі знаходиться більше двох молів води на один моль хлорацетальдегіду, тобто тієї кількості, яка може бути зв'язана з хлорацетальдегідбісульфітом у вигляді кристалогідрату (рівн. 9) (18). Формальдегід, ацетальдегід, хлораль та інші альдегіди утворюють олігомери у водних розчинах під впливом каталітичних кількостей сірчаної та інших кислот. Олігомер хлорацетальдегіду — трихлорпаральдегід утворюється лише в тому випадку, якщо кількість сірчаної кислоти перевищить необхідну для зв'язування наявної системи води в гідрат сірчаної кислоти (рівн. 10). Ланцюгові полімери хлорацетальдегіду також утворюються, коли кількість води або інших протолітичних розчинників не більше тієї, яка може бути зв'язана самим сополімером хлорацетальдегіду з даною добавкою (рівн. 11) (11).



Нами встановлено, що хлорацетальдегід, його димергідрат і водні розчини мають високу кислотність, виникаючу, очевидно, внаслідок протонізації і автопротолізу (див. рівн. 12, 13).



Це зумовлює можливість «самовільного» проходження ряду реакцій, які для інших альдегідів звичайно вимагають кислотно-основного каталізу, наприклад, реакції утворення півацеталів, гідратів, альдолів, полімерів, взаємодії з аміносполуками.

При вивченні процесу розділення системи хлорацетальдегід — вода різними методами: ректифікацією при різних тисках і в присутності речовин, що впливають на парціальну пружність компонентів системи, був установлений ряд закономірностей (8, 16, 44).

Крива фазової рівноваги: склад пари — склад рідини проходить достатньо круто. Це забезпечує можливість чіткого розділу системи при ректифікації.

Знайдено, що пружність парів хлорацетальдегіду може бути розрахована за формулою

$$P^t_{\text{ХАА}} = (a - \epsilon_t) P^t_{\text{H}_2\text{O}} \quad \dots 14, \text{ де}$$

$P^t_{\text{H}_2\text{O}}$  — пружність парів води при  $t^\circ\text{C}$ , а коефіцієнти  $a$  і  $\epsilon$  мають значення:  $a=0,6$ ;  $\epsilon=0,0163$  при  $0^\circ \leq t^\circ \leq 47^\circ$ ,  $a=0,86$ ;  $\epsilon=0,0107$  при  $47^\circ \leq t^\circ \leq 70^\circ$ ,  $a=1,072$ ;  $\epsilon=0,00767$  при  $70^\circ \leq t^\circ \leq 100^\circ$ .

Знайдена теплота випарення хлорацетальдегіду становить 48,98 кДж/моль.

Вибір оптимальних умов ректифікації, що приводять до найбільшого виходу продукту при найвищій концентрації погона, вимагає урахування наступних особливостей процесу. При ректифікації хлорацетальдегід частково піддається альдольно-кратоновій конденсації. Вихід його знижується із збільшенням концентрації вихідного розчину і добавок, що знижують парціальну пружність води (наприклад кальцію хлорид, сірчана кислота, гліцерин), з підвищенням температури кипіння розчину і часу розгонки. Концентрація погонів підвищується із збільшенням числа теоретичних тарілок, тиску у верхній частині колони, флегмового числа і концентрації речовин, що викликають депресію парів води. При 89,7 ваг. % хлорацетальдегіду система утворює азеотроп, що відповідає за складом димергідрату хлорацетальдегіду, точка кипіння якого практично збігається з точкою кипіння чистого хлорацетальдегіду.

З розчинів концентрації 50—89,7% (вагових) кристалізується димергідрат хлорацетальдегіду, вихід якого залежить від температури і концентрації розчину. Знайдено, що найбільший вихід димергідрату хлорацетальдегіду — до 90% (з урахуванням втрат при ректифікації і використанні маточників) досягається при ректифікації робочих розчинів його до концентрації 75—85% з наступною кристалізацією погонів при 7—10 $^\circ\text{C}$  (8).

У протолітичних розчинниках або при температурі вище 50 $^\circ\text{C}$  димергідрат цілком дисоціює на хлорацетальдегід і воду. За умов, що перешкоджають розпаду димергідрату, він проявляє реакційну здатність, дещо відмінну від такої для мономерного хлорацетальдегіду — загальна швидкість взаємодії з димергідратом дещо нижче, а відносний процент заміщення хлору вище, ніж у мономера, що погоджується з встановленою формулою його будови (46).

Використання цих особливостей дає можливість проводити реакції з нуклеофільними реагентами в напрямі більшого або меншого заміщення хлору.

На відміну від безводного хлорацетальдегіду та його водних розчинів кристалічний димергідрат є стійкою транспортабельною сполукою, яка може бути легко перетворена у хлорацетальдегід на місці споживання або безпосередньо використана замість останнього у більшості синтезів. Виробництво димергідрату хлорацетальдегіду за розробленим нами методом освоєно Новокузнецьким ВО «Органика».

Одержання безводного хлорацетальдегіду з його водних розчинів можливо лише при застосуванні сильних водозабираючих засобів (наприклад кальцію хлорид) або азеотропоутворюючих розчинників. Відомі способи призводять до низьких, не більше 60%, виходів безводного продукту. Нами розроблений спосіб азеотропної ректифікації димергідрату хлорацетальдегіду з чотирьохлористим вуглецем, який забезпечує вихід до 90% (16). Безводний хлорацетальдегід піддається швидкій самовільній полімеризації, ініційованій слідами води. В апротонних розчинниках самодовільна полімеризація безводного хлорацетальдегіду йде порівняно повільно. Це дає можливість з достатньо високими виходами здійснювати реакції хлорацетальдегіду, що вимагають відсутності води, наприклад, реакції Грін'єра, одержання хлорацетилхлориду та ін.

### Вивчення гетеролітичних реакцій з участю хлорацетальдегіду

Завдяки високій поляризації хлорацетальдегід, схильний до взаємодії з різними полярними і тими, що поляризуються, реагентами за гетеролітичним механізмом, особливо у поляризуючих середовищах.

Ми приділили значну увагу вивченню реакційної здатності хлорацетальдегіду в полярних середовищах і розробці способів його використання для одержання різних хімічних продуктів і особливо фармакологічно активних сполук, які можуть бути застосовані як медичні препарати (26).

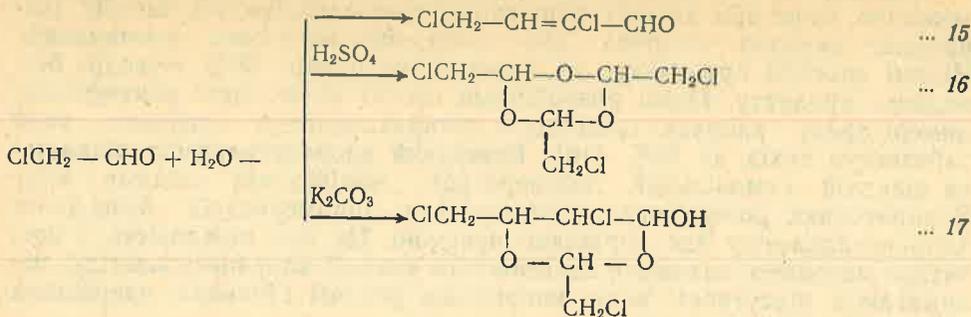
В літературі описано дуже мало реакцій з хлорацетальдегідом. Кінетика і механізм їх, як правило, не вивчені. Відмічається, що у більшості випадків одночасно здійснюється як приєднання за карбонільною, так і заміщення за хлорметильною групами. Це утруднює можливість одержання з високим виходом продуктів взаємодії лише за однією функцією.

Реакційна здатність хлорацетальдегіду та його похідних — ацеталів і димергідрату вивчалась шляхом дослідження кінетики і механізму взаємодії їх з водою, спиртами, в тому числі багатоатомними і полівініловими, кислотами, хлорангідрідами кислот, бісульфітом натрію, ароматичними сполуками, їх окси- і метоксипохідними, аміаком, різними амінами, гідразинами, семікарбазидом, ціанідами, метал-органічними сполуками, ароматичними й аліфатичними альдегідами, хлором, окислами азоту, сечовиною, тіосечовиною, їх ацильними похідними та іншими сполуками.

Переважна більшість цих реакцій раніше не вивчалась (4—6, 15, 17, 26, 40, 45). Аналіз одержаних експериментальних даних привів нас до нижченаведених висновків.

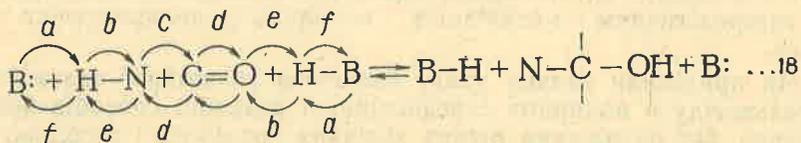
Хлорацетальдегід дійсно достатньо легко реагує з участю всіх неуглецевих атомів і, таким чином, являє собою високореакційно-здатну поліфункціональну сполуку. Найявність  $\alpha$ -Cl-атомів робить його дуже активним альдегідом. Завдяки супряженню  $C^1=O$  і  $C^2-Cl$  зв'язків і зумовленій ним високій кислотності чимало реакцій з хлорацетальдегідом проходять без участі спеціально внесених каталізаторів, тобто автокаталітично, наприклад, процеси полімеризації у присутності протолітичних добавок, реакції з нітроалканами, альдольно-кратонова конденсація та ін. Але ці реакції можна проводити і в присутності каталізаторів, при цьому в ряді випадків утворюються різні продукти залежно від природи каталізатора. Так, гомоконденсація хлорацетальдегіду у присутності кислоти приводить до утворення 2, 4, 6-трихлорметил-1, 3, 5-тріоксолану (4), а в присутності основи — до 2,6-дихлорметил-4-окси-5-хлор-1,3-діоксолану (5), поряд з  $\alpha$ ,  $\gamma$ -дихлоркратоновим альдегідом, який є основним продуктом некаталізо-

ваної реакції



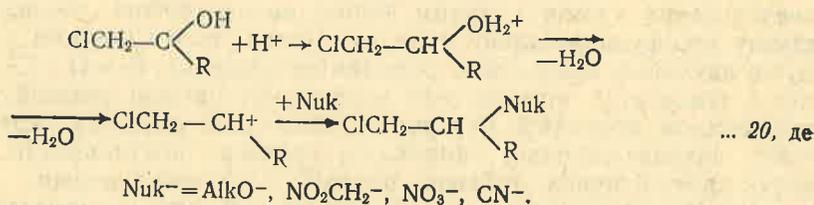
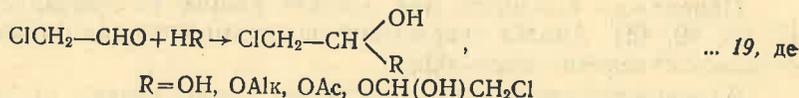
Аналогічно проходять реакції гетероконденсації хлорацетальдегіду з іншими альдегідами.

У літературі взаємодія хлорацетальдегіду з різними реагентами у воді та інших полярних середовищах звичайно розглядається як реакція полярного, в основному нуклеофільного приєднання до карбонільної функції, каталізована як кислотами, так і основами за загальним для всіх карбонільних сполук механізмом



де верхні стрілки (в порядку алфавіту) відповідають електронним переходам при основному каталізі, а нижні — при кислотному.

Для хлорацетальдегіду такі уявлення некоректні. У зв'язку з високою полярністю C=O групи у протолітичних розчинниках насамперед здійснюється реакція приєднання останніх з утворенням сполук типу напівацеталів 19, які взаємодіють далі з присутнім нуклеофілом за механізмом реакції заміщення 20. Дійсно, у протолітичних розчинниках реакції хлорацетальдегіду за карбонільною групою каталізуються лише кислотами. Як відомо, нуклеофільне заміщення таких сильно основних аніонів, як OH, OAlk або NH<sub>2</sub>, у лужному середовищі термодинамічно є неможливим і проходить лише в кислому середовищі завдяки протонізації цих замісників і перетворенню їх в енергетично бідні угруповання (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, HOAlk<sup>+</sup>, HNH<sub>3</sub><sup>+</sup>), які легко відщеплюються у вигляді нейтральних молекул. Так, взаємодія хлорацетальдегіду та його димергідрату із спиртами, тіосечовиною, нітратами і ціанідами у водному середовищі ініціюється кислотами і гальмується в нейтральних і лужних середовищах.

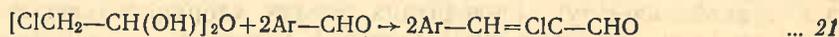


Використання цих реакцій дало можливість розробити ряд нових методів синтезу різних продуктів з хлорацетальдегіду. Так, якщо раніше сам хлорацетальдегід одержували шляхом гідролізу хлорацеталів, то тепер більш раціонально одержувати хлорацеталі з більш доступного хлорацетальдегіду, що до наших робіт в літературі не було описано. Нами запропоновані методи одержання хлорацеталів з застосуванням

як гомогенних (мінеральні кислоти), так і гетерогенних (іонообмінні смоли) каталізаторів (15, 45). За допомогою кінетичних досліджень показано, що у другому випадку процес йде як гетерогенний, що здійснюється на поверхні каталізатора. При цьому залежно від співвідношення інгредієнтів і каталізатора реакція зміщується з кінетичної ділянки в дифузійну. З виходами 50—95% були одержані ацеталі: ациклічні, циклічні — діоксани і діоксолани (ацеталі гліколю, пропіленгліколю, гліцерину, 1-хлоргліцерину, діетиленгліколю, пентаеритру, маніту і сорбіту) і поліциклічні (полівінілхлоретилалі, виходячи з полівінілового спирту і полівінілацетату), а також ряд їх похідних (алкокси-алкіламінокетенацеталі та ін.) (23). Більшість цих сполук синтезовано і вивчено вперше.

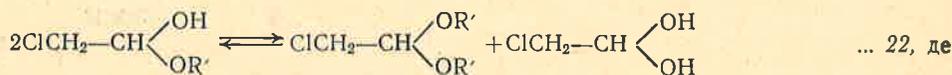
При основному каталізі головним напрямком реакції є звичайне для альдегідів електрофільне заміщення  $\alpha$ -Н-атомів хлорацетальдегіду — альдольна конденсація. З огляду на велику рухомість цих атомів при гетероконденсації з іншими альдегідами хлорацетальдегід найчастіше реагує як нуклеофіл. Продуктами альдольно-кратонової конденсації є складні суміші сполук, в яких альдолі, що утворюються, частково відщеплюють воду, переходять в ненасичені альдегіди і частково конденсуються з альдегідами до циклічних ацеталів альдолів. Отже, як основні продукти гомоконденсації хлорацетальдегіду були виділені 1,3-дихлоркратононний альдегід і 2,4-дихлорметил-5-хлор-6-окси-1,3-діоксан (рів. 15, 17). Продукт гомоконденсації хлорацетальдегіду, одержаний в певних умовах (11) і названий нами ХС-4, має лакоутворюючі й універсально клеючі властивості, перетворюючись при нагріванні у більш складну суміш сполук, основу якої, очевидно, становить циклічний ацеталь хлорацетальдегіду і дихлоркратононний альдегід — 2-(1,3-дихлорпропілен-2,3)-4-хлорметил-5-хлор-(5,6)-дигідро-1,3-діоксан. З формальдегідом утворюються альдолі: 1-хлор-2-оксипропаналь і 2-хлор-2-карбоксипропандіол-1,3, який швидко піддається димеризації і з утворенням циклічних ацеталів — заміщених 1,3-діоксанів (45).

У результаті взаємодії димергідрату хлорацетальдегіду з ароматичними альдегідами у спиртовому середовищі у присутності основного каталізатора утворюються, головним чином,  $\alpha$ -хлоркоричні альдегіди

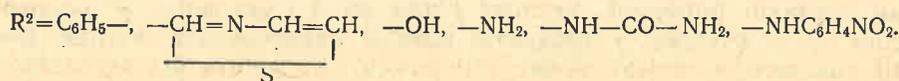
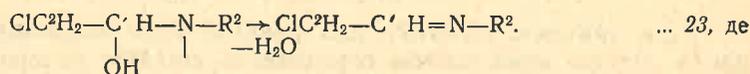


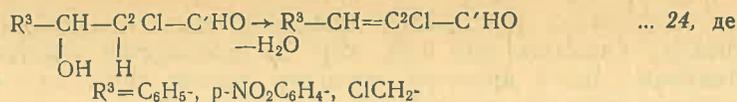
На підставі цієї реакції розроблено спосіб одержання р-нітро- $\alpha$ -хлоркоричного альдегіду, який під назвою «Циміналь» дозволений до застосування в медичній практиці як оригінальний антибактерійний засіб для лікування трофічних виразок і опіків (13, 21, 33). Промисловий випуск цього препарату організований на Новокузнецькому ВО «Органіка».

Первинними продуктами приєднання нуклеофільних реагентів до хлорацетальдегіду є хлоргідрини типу  $\text{ClCH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{R} \end{matrix}$  або  $\text{R—CH(OH)—CHCl—CHO}$ , які звичайно не стійкі. Вони або розпадаються на вихідні сполуки, піддаються диспропорціюванню (17), або стабілізуються шляхом відщеплення води з участю рухомих Н- або ОН-груп замісників і утворенням сполук з кратним зв'язком у  $\text{C}^1$ - або  $\text{C}^2$ -атомів хлорацетальдегіду

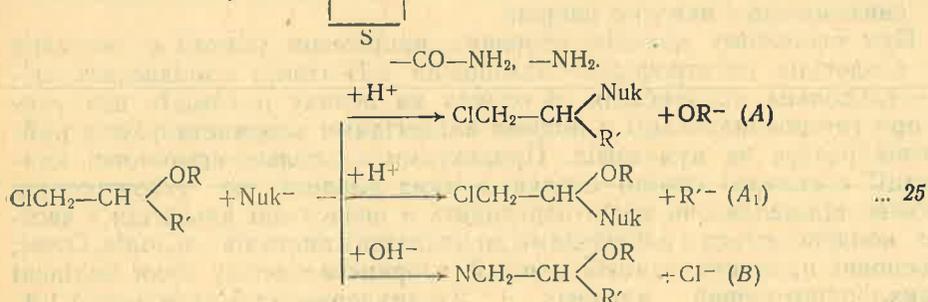
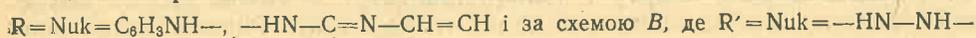


$\text{R}' = \text{Alk}, \text{Ac.}$

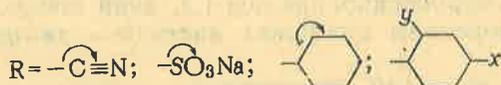
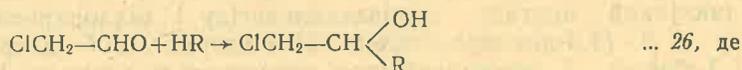




При надлишку нуклеофільного реагенту продукту приєднання типу  $\text{ClCH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \text{OR} \\ \text{R} \end{array}$  звичайно піддаються реакції нуклеофільного заміщення, яке йде здебільшого за схемами 25 A і A<sub>1</sub> за умов кислотного каталізу і 25 B — при основному каталізі. Так, наприклад, при R=H за схемою A здійснені реакції, де

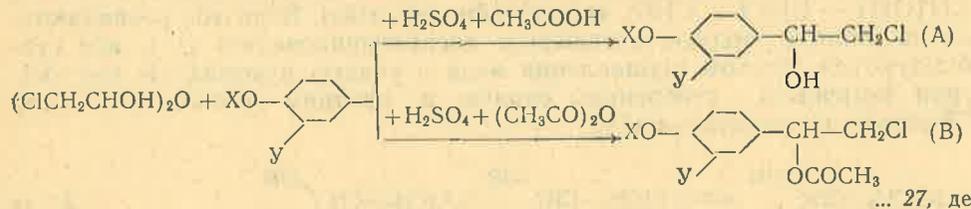


Якщо ж замісник R у хлоргідринах типу  $\text{ClCH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{R} \end{array}$  має високу електрофільність і не має рухомого α-H-атома, то такі сполуки є достатньо стійкими



Це дало нам можливість запропонувати нові способи одержання ряду продуктів даного типу з достатньо високими виходами, виходячи з хлорацетальдегіду: бісульфітних сполук хлорацетальдегіду, хлоргідрину стиролу, хлоретиленціангідрину і, виходячи з останнього, β-хлор-молочної, β-хлоракрилової кислот та ізоцитозину як напівпродуктів для синтезу сульфадіазину та ін. (4, 6, 18, 23).

Слід згадати розроблений нами спосіб одержання окси- і алкоксифенілхлорметилкарбінолів та їх ацильних похідних, як напівпродуктів для синтезу адреноліноподібних препаратів шляхом взаємодії димергідрату хлорацетальдегіду з окси- і алкоксипохідними бензолу (фенол, пірокатехін, анізол, гваякол, вератрол) в середовищі оцтового ангідриду або оцтової кислоти у присутності сірчаної кислоти (40). Більшість одержаних при цьому сполук в літературі не описана.



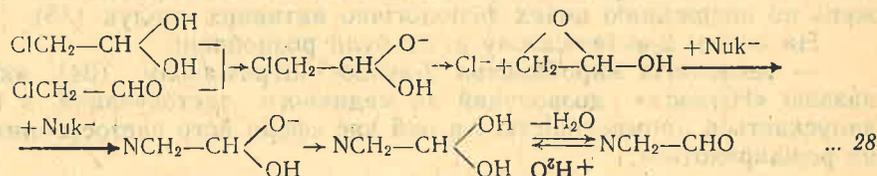
При вивченні кінетики цих реакцій було встановлено, що процес йде з участю компонентів середовища шляхом попереднього утворення ацилалів (сірчаної кислоти у процесі A і оцтової — у процесі B). Швидкість утворення продуктів реакції визначається стадією взаємодії ацилалю з ароматичними сполуками і залежить від загальної кис-

лотності середовища, зумовленої кислотно-основною рівновагою всіх її компонентів.

У реакціях хлорацетальдегіду з різними реагентами часто спостерігаються заміщення за СІ-атомом. Це привело до поширення думки про високу рухомість СІ-атомів у хлорацетальдегіді. Таке твердження, на нашу думку, необгрунтоване. Дійсно, з вивчених нами реакцій хлорацетальдегіду приблизно з 40 сполуками різних класів, не знайдений випадок, де заміщення СІ-атома проходило б швидше або більшою мірою, ніж приєднання за СО-групою. Як правило, С—СІ-заміщення є вторинним процесом, що здійснюється у більш жорстких умовах або з меншою швидкістю, яка залежить від природи нуклеофілу і зростає з підвищенням температури і рН середовища. Так, наприклад, при взаємодії (25 °С) хлорацетальдегіду з аніліном, амініотіазолом, гідроксиламіном, нітрофенілгідрaziном виділення СІ-іона практично не спостерігається, у той час як з аміаком, діетиламіном, диметиламіном за тих же умов кількість СІ-іона, що виділився, становить 16—84% від теоретичного залежно від надлишку аміну. Нами було встановлено, що при взаємодії з гідрaziном та його солями хлорацетальдегід навіть при низьких температурах швидко і кількісно відщеплює СІ-іон (43). Ця реакція виявилась достатньо чутливою і специфічною (ди- і трихлорацетальдегіди, ацетали хлорованих альдегідів, хлорзаміщені спирти і кислоти в аналогічних умовах СІ-іон не відщеплюють) і тому стала основою розробленого нами методу кількісного визначення хлорацетальдегіду у присутності супутніх йому сполук (23). Метод впроваджений на ряді заводів для контролю виробничих процесів з участю хлорацетальдегіду.

У продуктах приєднання до СО-групи хлорацетальдегіду хлор є достатньо мало реакційноздатним. Так, наприклад, аміноацетали будови  $R_2NCH_2-CH(OC_2H_5)_2$  згідно з даними літератури одержуються лише при 120—130 °С протягом 6—14 годин взаємодії хлорацеталу з великим надлишком аміну. З циклічними ацеталами такі реакції нам вдалося здійснити лише під тиском 20—25 атм. і у присутності міді хлориду як каталізатора. У той же час при реакції хлорацетальдегіду з амінами навіть при 20 °С виділяється значна кількість СІ-іона. Це свідчить про участь СО-групи в реакціях нуклеофільного заміщення СІ-атома.

Природно припустити, що активація хлорзаміщення здійснюється шляхом приєднання нуклеофілу до карбонільної функції з утворенням аніона, який стабілізується за рахунок відщеплення СІ-іона з подальшим приєднанням нуклеофілу до С<sup>2</sup>-атома і відновленням СО-функції. Таким чином, має місце ніби перенесення реакційного центру з С<sup>1</sup>- на С<sup>2</sup>-атоми хлорацетальдегіду, наприклад за схемою



Нами було здійснено реакцію утворення фенолацетальдегіду (5, 23) з високим виходом шляхом взаємодії димергідрату хлорацетальдегіду з бензолом з участю алюмінію хлориду. З структури основного продукту реакції можна було б прийти до висновку, що процес здійснюється лише за хлором і не торкається С<sup>1</sup>—О-зв'язку. Однак більш детальне розглядання реакції показує, що і в цьому випадку первинною є взаємодія за С<sup>1</sup>—О-групою і процес, очевидно, здійснюється з перенесенням реакційного центру на С<sup>2</sup>-атом з наступним звільненням СО-групи у процесі гідролітичного розкладу реакційного комплексу, що включає алюмінію хлорид.

При взаємодії з 1,2- і 1,3-біфункціональними сполуками хлорацетальдегід та його димергідрат реагують як за С<sup>1</sup>—О-, так і за С<sup>2</sup>—СІ-



гідрату з рядом карбамідних і тіокарбамідних сполук у відсутності розчинників нами було встановлено, що реакції проходять як автокаталітичні і здійснюються до досягнення системою евтектичного стану, тобто дійсно здійснюються як твердофазні. На підставі цих реакцій нами запропоновані нові способи одержання ряду сполук, використуваних у виробництві медичних препаратів: кристалічного 2-амінотіазолу (28), ацилсульфаніліламідотіазолу (32), 2-ацетиламінотіазолу (12, 32). Отже, слід відмітити, що здатність до подібних твердофазних реакцій властива і гідрату трихлороцтового альдегіду (хлоралгідрату), що було нами показано на прикладі його взаємодії з 2-амінотіазолом (41).

### Вивчення гемолітичних реакцій з участю хлорацетальдегіду

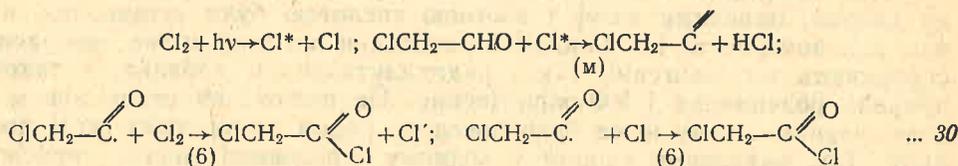
Гомолітичні реакції хлорацетальдегіду раніше не були вивчені. Нами досліджено ряд гомолітичних перетворень хлорацетальдегіду і на їх основі розроблені нові методи одержання деяких важливих хімічних продуктів.

Раніше було показано, що гетеролітичні реакції хлорацетальдегіду здійснюються за  $C^1=O$ -,  $C^2-H$ - і  $C^2-Cl$ -зв'язками,  $C^1-H$ -зв'язок у цих реакціях не бере участі. Являло інтерес вивчити реакцію за  $C^1-H$ -зв'язком з метою одержання хлорацетилхлориду і монохлороцтової кислоти. З аналізу власних (9, 14, 38) і літературних даних щодо хлорування хлорацетальдегіду та його структурних аналогів було зроблено нижченаведені висновки.

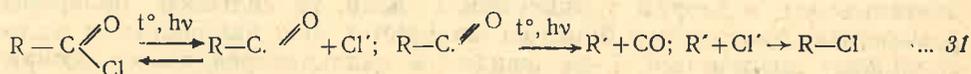
Наявність при  $C^1$ -атомі електронофільних замісників «середньої сили», типу  $OAlk$  або  $OAc$  полегшує відщеплення  $H$ -атома у  $C^1$  у вигляді протона і тим сприяє його електрофільному заміщенню. При двох замісниках типу  $OAlk$  і  $OAc$ ;  $OAlk$  і  $Hal$ ;  $OAc$  і  $Hal$ , а також цикл  $C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$  поляризація приводить до значного позитивного заряду на  $C^1$ ,

що перешкоджає результативному зближенню з ним електрофіла, наприклад, галогід-катиона. При цьому втрачається здатність  $H$ -атома до електрофільного заміщення. Таким чином, у хлорацетальдегіді  $C^1-H$ -заміщення може здійснюватися лише в реакціях, що йдуть за механізмами гідридного переміщення або гомолітичним.

Встановлено, що в середовищі хлоррадикалпередаючого розчинника (наприклад чотирихлористий вуглець) фотоініційоване хлорування хлорацетальдегіду проходить лише за  $C^1-H$ -зв'язком з утворенням хлорацетилхлориду з виходом, близьким до кількісного, і з квантовим виходом близько 20 (38). Процес ініціюється перекисами. Швидкість його змінюється симбатно інтенсивності опромінення. Вивчення кінетики цього процесу показало, що він здійснюється за радикально-ланцюговим механізмом через стадію утворення хлорацетилрадикала, як кінетично незалежної частинки за схемою 30. Участь у процесі чотирихлористого вуглецю як хлоррадикалпередаючого розчинника доведена встановленням факту часткового перетворення у хлороформ.



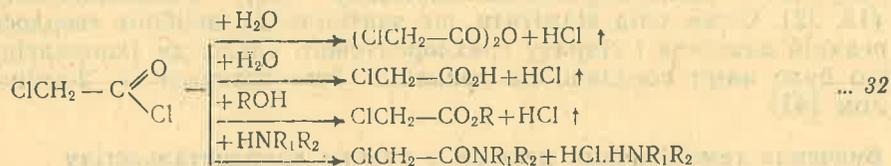
Поряд з основною реакцією при температурі понад  $30^\circ C$  проходить побічна — фотоліз хлорацетилхлориду



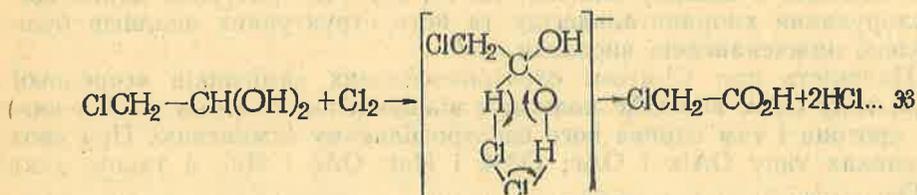
Запропонований нами спосіб одержання хлорацетилхлориду шляхом фотохімічного хлорування хлорацетальдегіду робить цей продукт більш доступним і дешевим, ніж при використанні відомих методів

одержання його взаємодією монохлороцтової кислоти з хлорангіридами мінеральних кислот.

Нами розроблені способи одержання ефірів і амідів монохлороцтової кислоти, а також самої кислоти та її ангідриду (23), виходячи з хлорацетилхлориду з використанням стехіометричних кількостей інгредієнтів і з виходами, близькими до кількісних



Одержання монохлороцтової кислоти може бути здійснено також і прямим окисленням хлорацетальдегіду хлором у водному середовищі (9). У темряві швидкість реакції порівняно мала. Ймовірно є уявлення, що процес йде за механізмом, що включає стадію утворення шестичленного перехідного комплексу в результаті взаємодії гідрату хлорацетальдегіду з молекулярним хлором. Розпад цього комплексу повинен здійснюватися з перенесенням гідрид-іона, що одночасно приводить до утворення монохлороцтової і соляної кислот



При УФ-опроміненні швидкість окислення зростає більш як на порядок і симбатна інтенсивності опромінення. Знайдено, що застосування ртуті хлориду дає можливість ще в 1,5—2 рази підвищити швидкість взаємодії; показано, що ця добавка відіграє роль не катализатора, а фотосенсибілізатора. Розвиток процесу здійснюється за радикально-ланцюговим механізмом аналогічно схемі 30, квантовий вихід 16.

Детально проведені дослідження окислення хлорацетальдегіду азотної кислоти дали можливість запропонувати новий метод одержання монохлороцтової кислоти за періодичним і безперервним варіантами (10, 36, 37). При знайдених оптимальних умовах проведення процесу забезпечується практична відсутність побічних реакцій, майже кількісний вихід продукту при мінімальних затратах азотної кислоти і висока продуктивність апаратури (10 тис. т/год з 1 м<sup>3</sup> робочої місткості). Метод має переваги перед експлуатованими — хлоруванням оцтової кислоти і гідролізом трихлоретилену.

При дослідженні кінетики і механізму окислення хлорацетальдегіду хлором, окислами азоту і азотною кислотою були встановлені цікаві закономірності. На швидкість окислення істотний вплив одночасно справляють як іоногенні, так і радикалутворюючі добавки, а також природа розчинника і УФ-опромінення. Це положення стало новим і неочікуваним і тому нами було доведено рядом незалежних серій дослідів. Так, окислення хлором у водному середовищі значно прискорюється при УФ-опроміненні і ще більше у присутності фотосенсибілізуючих добавок (38). У той же час фотоініційована взаємодія хлорацетальдегіду з хлором у присутності води, як сильного полярного розчинника, проходить з більшою швидкістю, ніж, наприклад, в малополярному дихлоретані, і ще швидше в радикалпередаючому розчиннику чотирихлористому вуглеці, особливо у присутності перекису бензоїлу.

При окисленні окислами азоту як у полярних, так і в неполяр-

них розчинниках швидкість процесу значно зростає при додаванні радикалутворюючих речовин, що підтверджує радикальний механізм взаємодії. З іншого боку, прискорення реакції спостерігається також при додаванні іоногенних речовин (азотна, соляна, сірчана кислоти, нітрат натрію) і залежить від їх концентрації, що характерно для реакцій, які йдуть за гетерогенним механізмом. При цьому швидкість залежить від природи аніона. Так, нітрит-іон викликає більше прискорення, ніж еквівалентна кількість хлорид- або сульфат-іонів (36).

Окислення чистою азотною кислотою проходить з більшим індукційним періодом і розвивається автокаталітично. Додавання радикалутворюючого окису азоту знімає індукційний період. Усунення окису азоту з реакційної маси у процесі окислення, наприклад, гідразином або азотом гальмує процес окислення. У той же час спостерігається симбатна залежність швидкості окислення від концентрації  $\text{NO}_3$ -іонів у реакційній масі. Збільшення концентрації  $\text{NO}_3$ -іонів, наприклад, введенням нітрату натрію приводить до зростання швидкості реакції, а зниження її, наприклад, з допомогою сірчаної кислоти, яка пригнічує дисоціацію азотної кислоти, уповільнює процес (37).

Таким чином, нами показано, що поряд з відомими механізмами окислення альдегідів за гомолітичним або гетеролітичним механізмом воно може проходити за складним гетеро-гомолітичним механізмом.

На підставі проведених досліджень запропоновані нові, більш раціональні методи одержання ряду вихідних сполук для промисловості органічного синтезу, у тому числі хіміко-фармацевтичної:

— хлорацетилхлориду шляхом фотохімічного хлорування хлорацетальдегіду, а також ефірів, амідів і ангідриду монохлороцтової кислоти, виходячи з нього, замість існуючих способів одержання цих продуктів з монохлороцтової кислоти;

— монохлороцтової кислоти, в тому числі особливо чистої, шляхом окислення хлорацетальдегіду азотною кислотою або хлором у водному середовищі при УФ-опроміненні, замість використовуваних методів хлорування оцтової кислоти або гідролізу трихлоретилену;

— димергідрату хлорацетальдегіду — стійкого транспортабельного продукту. Метод освоєний промисловістю;

— 2-амінотіазолу, в тому числі кристалічного; метод впроваджений у промисловість.

Виходячи з хлорацетальдегіду, запропоновані нові технології виробництва ряду медичних препаратів, які до цього часу випускаються вітчизняною промисловістю: норсульфазолу (сульфаніламідотіазолу) і фталазолу, нітазолу (2-ацетиламіно-5-нітротіазолу), оригінального бактеріцидного препарату «Циміналь» (p-нітро- $\alpha$ -хлоркоричного альдегіду), оригінального протизапального, жарознижувального й анальгезуючого препарату «Хлотазол» (2, 2, 2-трихлор-1-(2-тіазоліламіно)-етанолу).

1. А. с. 93041 ССРСР, М. Кл.<sup>2</sup> 12о 4. Способ получения норсульфазола / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 24.06.50; Опубл. 31.12.51. // Бюл. изобретений.— 1951.— № 12.— С. 14.
2. А. с. 93681 ССРСР, М. Кл.<sup>2</sup> 12о 23оз. Способ получения норсульфазола / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 12.01.51; Опубл. 31.05.52 // Там же.— 1952.— № 12.— С. 13.
3. А. с. 98085 ССРСР, М. Кл.<sup>2</sup> 12о 23оз. Способ выделения 2-аминотиазола из реакционных растворов / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 15.01.51; Опубл. 25.07.54 // Там же.— 1954.— № 5.— С. 14.
4. А. с. 103146 ССРСР, М. Кл 12р 10. Способ получения изоцитозина / Б. Г. Ясницкий, С. А. Саркисянц (СССР).— Заявлено 09.02.55; Опубл. 25.07.56 // Там же.— 1956.— № 5.— С. 12.
5. А. с. 103833 ССРСР, М. Кл. 12с 7оз. Способ получения фенилацетальдегида / Б. Г. Ясницкий, В. И. Коган (СССР).— Заявлено 16.07.55; Опубл. 25.09.56 // Там же.— 1956.— № 7.— С. 9.
6. А. с. 104219 ССРСР, М. Кл. 12о 11. Способ получения  $\beta$ -хлормолочной кислоты / Б. Г. Ясницкий, С. А. Саркисянц (СССР).— Заявлено 09.02.55; Опубл. 25.11.56 // Там же.— 1956.— № 9.— С. 10.

7. А. с. 106446 СССР, М. Кл. 12о 6о. Способ получения 2-аминотиазола / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 03.08.56; Оpubл. 25.07.57 // Там же.— 1957.— № 5.— С. 12.
8. А. с. 107269 СССР, М. Кл. 12р 17оз. Способ получения безводного хлоруксусного альдегида / Б. Г. Ясницкий, Ц. И. Сатановская, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 30.08.56; Оpubл. 25.08.57 // Там же.— 1957.— № 6.— С. 14.
9. А. с. 110145 СССР, М. Кл. 12о 11. Способ получения монохлоруксусной кислоты / Б. Г. Ясницкий, А. П. Зайцев (СССР).— Заявлено 11.03.56; Оpubл. 25.02.57 // Там же.— 1957.— № 12.— С. 27.
10. А. с. 119875 СССР, М. Кл. 12о 12. Способ получения монохлоруксусной кислоты / Б. Г. Ясницкий, А. П. Зайцев (СССР).— Заявлено 01.08.57; Оpubл. 21.05.59 // Там же.— 1959.— № 10.— С. 15.
11. А. с. 134863 СССР. М. Кл. 39с 18. Способ получения смолы — основы лаков и красок для печатания резольно-полимеризационным методом на непористых поверхностях / Б. Г. Ясницкий, С. А. Саркисянц (СССР).— Заявлено 11.04.60; Оpubл. 10.01.61 // Там же.— 1961.— № 1.— С. 43.
12. А. с. 136378 СССР. М. Клр 4. Способ получения 2-ацетиламинотиазола / Б. Г. Ясницкий, Г. И. Коваленко, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 09.06.60; Оpubл. 14.03.61 // Там же.— 1961.— № 5.— С. 10.
13. А. с. 139318 СССР. М. Кл 12р 8. Способ получения п-нитро- $\alpha$ -хлоркоричного альдегида / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 23.05.60; Оpubл. 15.07.61 // Там же.— 1961.— № 13.— С. 22.
14. А. с. 154534 СССР. М. Кл. С 07с 12о 2о. Способ получения хлорацетальдегида / Б. Г. Ясницкий, А. П. Зайцев (СССР).— Заявлено 23.12.61; Оpubл. 16.07.63 // Там же.— 1963.— № 10.— С. 9.
15. А. с. 158570 СССР. М. Кл. С 07с 12о 5о. Способ получения циклических хлорацеталей многоатомных спиртов / С. А. Саркисянц, Б. Г. Ясницкий, Е. Г. Иванов (СССР).— Заявлено 05.03.62; Оpubл. 12.11.63 // Там же.— № 22.— С. 13.
16. А. с. 162136 СССР. М. Кл. С 07с 12о 23оз. Способ получения безводного хлорацетальдегида / Б. Г. Ясницкий, А. П. Зайцев (СССР).— Заявлено 01.08.63; Оpubл. 16.04.64 // Там же.— 1964.— № 9.— С. 12.
17. А. с. 167501 СССР. М. Кл. С 07с 12о 23оз. Способ получения ацилсульфаниламидотиазола / Б. Г. Ясницкий, Е. Б. Дольберг (СССР).— Заявлено 04.12.63. Оpubл. 18.01.65 // Там же.— 1965.— № 2.— С. 15.
18. А. с. 222380 СССР. М. Кл. 12с 23/03 МПК С 07с. Способ получения бисульфитного производного хлорацетальдегида / Б. Г. Ясницкий (СССР).— Заявлено 30.12.66; Оpubл. 22.07.68 // Там же.— 1968.— № 24.— С. 12.
19. А. с. 644483 СССР. МКИ<sup>2</sup> А 61 К 31/38. Противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее средство / Г. В. Оболенцева, Я. И. Хаджай, Е. Б. Дольберг и др. (СССР).— Заявлено 25.09.75; Оpubл. 30.01.79 // Там же.— 1979.— № 4.— С. 19.
20. Евнин Д. Н., Хаджай Я. И., Новиков В. В. и др. // Фармакология и токсикология.— 1988.— № 3.— С. 80—82.
21. Казаринов М. О., Медведева Т. В., Оридорога В. А. та ин. // Фармац. журн.— 1977.— № 1.— С. 59—63.
22. Коробейникова И. Е., Саркисянц С. А., Ясницкий Б. Г. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1977.— № 4.— С. 115—120.
23. Методы получения химических реактивов и препаратов.— М.: НИИТЭХИМ, 1970.— Вып. 21.— 135 с.
24. Хаджай Я. И., Ясницкий Б. Г., Оболенцева Г. В. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1983.— № 7.— С. 884—887.
25. Ясницкий Б. Г. // Материалы по обмену передовым опытом и научными достижениями в химико-фармацевтической промышленности.— М.: ВНИХФИ, 1957.— Вып. I/II.— С. 63—66.
26. Ясницкий Б. Г. // Мед. пром-сть СССР.— 1964.— № 2.— С. 3—9.; № 3.— С. 12—19.
27. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Материалы по обмену передовым опытом и научными достижениями в химико-фармацевтической промышленности.— М.: ВНИХФИ, 1957.— № 1.— С. 56—65.
28. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Методы получения химических реактивов и препаратов.— М.: ИРЕА, 1964.— Вып. 11.— С. 22—25.
29. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Журн. общей химии.— 1956.— Вып. 7.— С. 2046—2049; Вып. 9.— С. 2859—2862.
30. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Журн. орган. химии.— 1966.— Вып. 2.— С. 235—238.
31. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Мед. пром-сть СССР.— 1955.— № 2.— С. 39—42.
32. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Там же.— 1961.— № 6.— С. 42—43.
33. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б. // Там же.— 1965.— № 7.— С. 15—18.
34. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б., Коваленко Г. И. // Там же.— 1960.— № 12.— С. 35—37.
35. Ясницкий Б. Г., Дольберг Е. Б., Медведева Т. В. и др. // Физиологически активные вещества: Межресп. сб. науч. тр.— К.: Наук. думка, 1985.— Вып. 17.— С. 60—65.
36. Ясницкий Б. Г., Зайцев А. П. // Журн. орган. химии.— 1966.— Вып. 6.— С. 1022—1026.
37. Ясницкий Б. Г., Зайцев А. П. // Там же.— 1967.— № 3.— С. 604—609.
38. Ясницкий Б. Г., Зайцев А. П. // Там же.— 1967.— № 4.— С. 732—793.

39. Ясницкий Б. Г., Зайцев А. П. // Мед. пром-сть СССР.— 1956.— № 1.— С. 49—51.
40. Ясницкий Б. Г., Иванюк Е. Г., Саркисянц С. А. // Журн. орган. химии.— 1965.— Вып. 10.— С. 1848—1853.
41. Ясницкий Б. Г., Оридорога В. А., Медведева Т. В. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1982.— № 2.— С. 205—206.
42. Ясницкий Б. Г., Сатановская Ц. И. // Журн. общей химии.— 1964.— Вып. 4.— С. 1043—1048.
43. Ясницкий Б. Г., Сатановская Ц. И. // Мед. пром-сть СССР.— 1960.— № 11.— С. 36—40.
44. Ясницкий Б. Г., Сатановская Ц. И., Дольберг Е. Б. // Там же.— 1963.— № 1.— С. 35—39.
45. Ясницкий Б. Г., Саркисянц С. А., Иванюк Е. Г. // Журн. общей химии.— 1964.— Вып. 6.— С. 1940—1945.
46. Ясницкий Б. Г., Титов Е. В., Ковалев И. П. и др. // Журн. прикладной спектроскопии.— 1966.— № 4.— С. 355—358.
47. Пат. 1552724 (Великобритания) МКИ<sup>2</sup> А 61 К 31/38//31/41. Medicinal preparation with an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect / B. G. Yasnitsky, Y. I. Khadzhai, G. V. Obolentseva et al. (СССР).— Оpubл. ИЗР.— 1980.— Вып. 13, № 7.— С. 58.
48. Пат. 2734160 А1 (ФРГ) МКИ<sup>2</sup> А 61 К 31/425. Arzneimittel mit antiphlogistischer, analgetischer und antipyretischer Wirkung / Yasnitskiy B. G., Chadschaj J. I., Obolentseva G. V. u. a. (СССР).— Оpubл. ИЗР.— 1988.— Вып. 13, № 7.— С. 44.
49. Пат. 4159334 (США) МКИ<sup>2</sup> А 61 Q 31/425//424/270. Medicinal preparation with an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect / B. G. Yasnitsky, Y. I. Khadzhai, G. V. Obolentseva et al. (СССР).— Оpubл. ИЗР.— 1980.— Вып. 13, № 2.— С. 77.
50. Пат. 2400361 (Франция) МКИ<sup>2</sup> А 61 К 31/425//С 07 D 277/42. Medicament à action anti-inflammatoire analgésique et antipyrétique à base de 2,2,2-trichloro-1-(2-thiazolylamino) ethanol / B. G. Yasnitski, Y. I. Khadzhai, G. V. Obolentseva et al. (СССР).— Оpubл. ИЗР.— 1979.— Вып. 13, № 16.— С. 32.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

Б. Г. Ясницкий, Т. В. Медведева

#### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ХЛОРАЦЕТАЛЬДЕГИДА И СОЗДАНИЕ РЯДА СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЕГО ОСНОВЕ

Дан обзор многочисленных исследований по химии хлорацетальдегида — исходного сырья для синтеза целого ряда химических соединений, в том числе и медицинских препаратов, проведенных во ВНИИХТЛС. Изложены методы получения димергидрата хлорацетальдегида как его устойчивой товарной формы. Описаны промышленные способы производства ряда как известных ранее (норсульфазол, фталазол), так и созданных во ВНИИХТЛС лекарственных препаратов (нитазол, циминаль, хлотазол). Приведены данные по изучению механизма и кинетики их образования. Показана перспектива использования хлорацетальдегида в производстве других народно-хозяйственных продуктов (в том числе монохлоруксусной кислоты, ее хлорангидрида, эфиров, амидов и др.).

© Колектив авторів, 1991

УДК 615.32:543.47:547.972.2

В. І. ЛИТВИНЕНКО, Т. П. ПОПОВА, Н. В. ПОПОВА, І. П. КОВАЛЬОВ

#### ПРИРОДНІ ФЛАВОНОІДНІ АПІОГЛЮКОЗИДИ

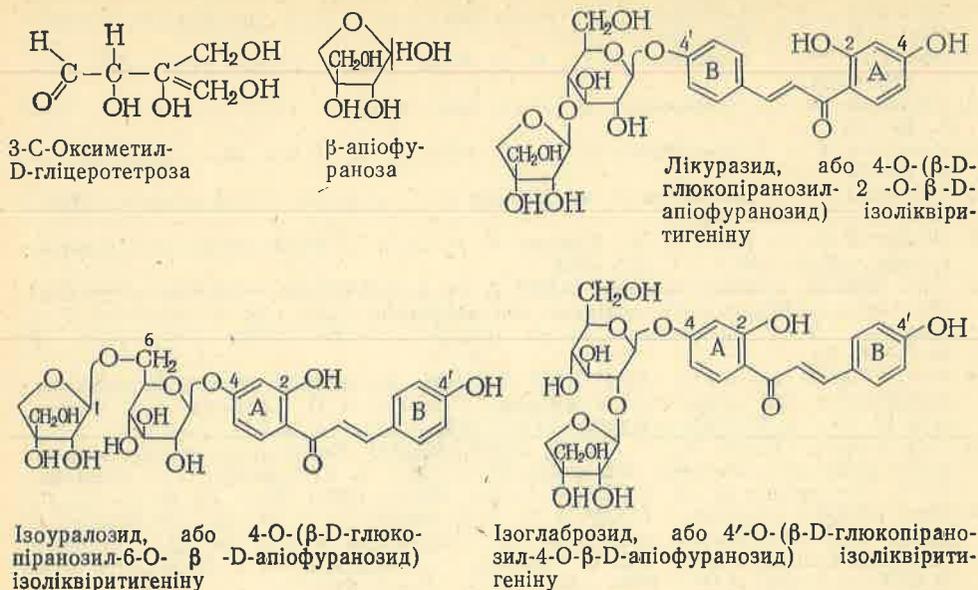
Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Апіоза, або 3-С-оксиметил-D-гліцераальдотетроза, досить рідкісний моносахарид з одним асиметричним центром у С-2 в ациклічній формі (схема 1). У циклічній апіозі з'являються ще два асиметричних центри — у С-1 і С-3, які зумовлюють можливість існування α- і β-глікозидів, а також D- і L-конфігурації замісників у С-3 (4, 29, 31).

Раніше апіозу знаходили переважно у складі полісахаридів клітинної стінки морських трав і ряски (21). Але особливий інтерес являє цей моносахарид у складі низькомолекулярних глікозидів для з'ясування особливостей його структури і впливу на біологічну активність (табл. 1).

Схема 1

Апіоза і типи біозидів, що містять апіозу, і виділені з підземних органів солодки



Одним з перших природних флавоноїдних глікозидів, що містять апіозу, був апіїн — апігеніновий 7-О-біозин, виділений з плодів петрушки (3, 23).

У ході встановлення структури апіїну було доведено, що безпосередньо з агліконом зв'язана  $\beta$ -D-глюкопіраноза, а за С-2 глюкози приєднана  $\beta$ -D-апіофураноза (25).

Таблиця 1

Апіоглюкозиди флавоноїдів, їх лікарські властивості і препарати

Флавоноїди	Біологічна активність	Застосування	Літера- тура
Глаброзид або апіолікві- ритин	кровотамувальна, тонізуюча	для скорочення крово- втрат при хірургічних операціях, травмах, при втомі і ревма- тизмі	18
Ліквіритон (суміш глю- козидів і апіоглюкозидів ліквіритигеніну)	спазмолітична, противираzkова	для лікування гастритів, виразки шлунка та ін.	7, 8, 13
Лікуразид або апіоглю- козид ізоліквіритигеніну	спазмолітична ранозагоююча	для лікування виразки і колітів (флакарбін)	7, 8, 13
Халкорин або суміш апіоглюкозидів і глюко- зидів ізоліквіритигеніну	спазмолітична, жовчогінна і гепатозахисна	для лікування захворю- вань печінки, холецис- титу та ін.	7, 8, 13
Глікозиди апігеніну	спазмолітична, протизапальна	для лікування дермати- тів	22
Глікозиди лютеоліну	спазмолітична, антивірусна	для лікування герпесу, оперізуючого лишая та ін.	2

Такий характер структури біозного замісника в апіїні і в ряді інших флавонових глікозидів, ймовірно, зумовлює ряд особливостей: стійкість до лужного гідролізу (10, 12), утворення гелів у водних і водно-спиртових розчинах, що утруднюють кристалізацію, підвищення спазмолітичної активності (табл. 2) (7, 8, 19).

Пізніше з плодів і надземної частини петрушки, селери та інших зонтичних виділені й охарактеризовані поряд з апіїном 7-О-апіоглю-

козиди лютеоліну (гравеобіозид А), хризеріолу (гравеобіозид В). У цих біозидах також виявлений 1—2 зв'язок між апіозним і глюкозним замісниками (23).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика спазмолітичної активності флавоноїдних агліконів і глікозидів

Флавоноїди	Вуглеводні замісники та їх положення		ЕД <sub>50</sub>	Відносна спазмолітична активність
	замісники	положення		
<b>Халкони:</b>				
Ізоліквіритигенін	—	—	1,5	100,0
Неоізоліквіритин	глюкоза	4	6,5	23,0
Лікуразид	глюкоапіоза	4	0,8	167,0
<b>Флаванони:</b>				
Ліквіритигенін	—	—	1,9	100,0
Ліквіритин	глюкоза	4'	7,6	40,0
Глаброзид	глюкоапіоза	4'	1,5	120,0
<b>Флаволи:</b>				
Апігенін	—	—	2,7	100,0
Космосіїн	глюкоза	7	10,0	15,0
Апіїн	глюкоапіоза	7	7,8	36,0
Лютеолін	—	—	2,0	100,0
Цинарозид	глюкоза	7	20,0	10,0
Гравеобіозид	глюкоапіоза	7	6,6	30,0
Папаверин	—	—	2,0	100,0

Таблиця 3

Фізико-хімічні константи природних апіоглюкозидів

Флавоноїдні апіоглюкозиди	Т. топл., °С	Оптична активність, (α) <sub>D</sub>	Молекулярна маса	Сумарна формула	Джерела виділення
Лікуразид	150—152	—125,0	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	Підземні органи солодки голої, с. уральської, с. коржинського
Ізоуралозид	142—144	—100,0	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	»
Ізоглаброзид	146—148	—62,0	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	»
Лакразид	140—142	—92,0	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	»
Уралозид	143—145	—86,3	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	»
Глаброзид	156—158	—54,7	550,0	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	»
Апіїн	235—237	—134,0	564,0	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	Наземна частина різних сортів перцю стручкового, плодів петрушки
Гравеобіозид А	259—261	—124,0	580,0	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>15</sub>	»
Моноацетил-гравеобіозид А	255—257	—120,0	622,0	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	»

У наступні роки апіоглюкозиди знаходили серед флавонів, флавонолів та ізофлавонів з рослин родин зонтичних, складноцвітих, бобових (20, 23, 26—29, 32, 34—36).

Звичайно апіоглюкозидний замісник знаходили у С-7, рідше у С-7 і С-4' флавонів та ізофлавонів, а у флавонолах — у С-3 (23,27). Наприклад, у рослинах родини пасльонових в останні роки виявлений 3-О-тріозид кверцетину, в якому до глюкози, безпосередньо зв'язаної з агліконом, апіоза приєднана за С-2, а рамноза — за С-6 (23). У наземній частині перцю стручкового однорічного виявлені апіїн (31) і 7-О-апиглюкозид лютеоліну (33).

При аналізі порядку зв'язку між моносахаридами в апіоглюкозидах флавоноїдів доведено лише 1—2 зв'язок між апіозою і глюкозою. Виняток становить фуркатин, або вініл-О-апиглюкозид з кори калини (24), де визначений 1—6 зв'язок.

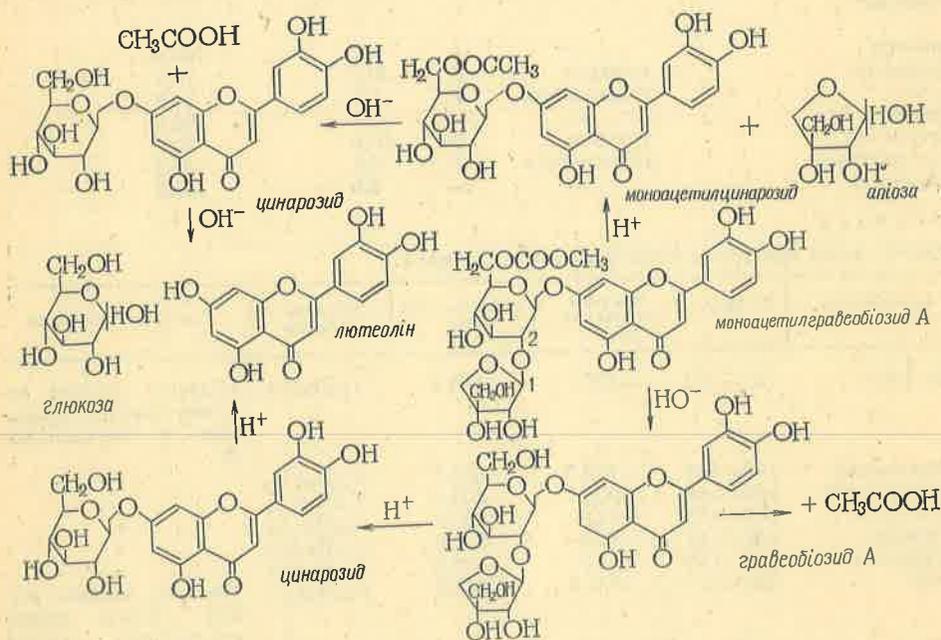
При дослідженнях флавоноїдів підземних органів солодки голої, с. уральської і с. коржинського нами виділені три пари апіоглюкозидів флаванону ліквіритигеніну і халкону ізоліквіритигеніну. Фізико-хімічні константи цих сполук наведені в таблиці 3.

Структурні особливості біозидів доводили по результатах кислотного, лужного і ферментативного розщеплення; метилювання, періодатного й азотнокислого окислення, даних УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та ін. (5, 6, 9, 12).

Серед продуктів повного і ступінчастого гідролізу поряд з агліконами виявляли і препаративно виділяли глюкозу, апіозу і проміжні моноглюкозиди (схема 2), з чого дійшли висновку, що безпосередньо з агліконом зв'язана глюкоза, а з глюкозою апіоза. У ході лужного гідролізу (0,5% розчин їдкою калію у воді, 95–97°C, 1 год) не розщеплюється до аглікону і біози лише тип глікозидів з 1–2 порядком зв'язку між сахарами (лакразид і лікуразид). Рамнодіастаза розщеплювала до аглікону і біози лише біозиди з 1–6 порядком зв'язку (уралозид та ізоуралозид).

Схема 2

Хімічні перетворення гравеобіозиду А та його похідних



При періодатному й азотнокислому окисленні винна кислота виділена лише з біозидів з 1–4 порядком зв'язку між моносахаридами (глабозид та ізоглабозид). 1–3 порядок зв'язку між вуглеводами виключили за продуктами періодатного окислення, коли серед продуктів гідролізу не виявляли глюкозного залишку.

За даними прямої і диференціальної ІЧ-спектроскопії виявляли піранозну форму глюкозного залишку (три смуги вбирання при 1090, 1050, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ) і фуранозну форму апіозного залишку (дві смуги вбирання при 1085 і 1040  $\text{cm}^{-1}$ ).

Додаткову інформацію одержали при ПМР-спектроскопії вихідних глікозидів та їх ацетильних похідних.  $\beta$ -Конфігурація глікозидних зв'язків виявляється по сигналах у ділянці 4,5–5,5 м. д. Аналіз сигналів у спектрах ацетильних похідних показав, що в апіоглюкозидах з 1–2 порядком зв'язку відсутній сигнал при 1,75–1,80 м. д., характерний для 2-ацетоксигрупи глюкопіранозного залишку, в 1–6-апіоглюкозидах відсутній сигнал при 1,90–1,95 м. д., а в апіоглюкозидах з можливим 1–4 зв'язком між моносахаридними залишками обидва ці сигнали виявляються (10).

Таким чином, встановлено, що в лакразиді та лікуразиді біозний залишок має 1—2, в ізоглаброзиді і глаброзиді — 1—4, а в уралозиді та ізоуралозиді — 1—6 порядок зв'язку між апіозою і глюкозою (схема 1) (5—12).

Структура вуглеводного замісника в лікуразиді та інших біозидах солодки була потверджена в дослідженнях французьких (20) та японських (29, 36) авторів.

У ході наших досліджень флавоноїдів наземної частини більше 10 сортів солодкої, напівсолодкої і гіркої перцю стручкового однорічного встановлено, що основні глікозиди в них представлені 7-апіоглюкозидами флавонів (14—17). З них виділені та ідентифіковані апіїн, гравеобіозид А і моноацетилгравеобіозид А (табл. 3). Останній виявився новою сполукою з ацетильним замісником у С-6 глюкозного залишку. Доведення цього глікозиду проведено за продуктами хімічних перетворень (схема 2) і спектральними даними.

Інтерес до досліджень флавоноїдів наземної частини перцю стручкового зумовлений відносно високим вмістом апіоглюкозидів, що досягає 5% від маси повітряно-сухої рослинної сировини, а також біологічною активністю цих флавоноїдів (табл. 1, 2) і відносно більшими запасами рослинної сировини, яка поки не знаходить практичного застосування.

Таким чином, до цього часу апіоза зустрічалась лише у складі біозидів, диглікозидів і тріозидів, але останнім часом з'явилися повідомлення про виявлення і моноапіозидів, наприклад, 7-О-апіозиду 6-оксилтеоліну (23).

При дослідженні біологічної активності флавоноїдних апіоглюкозидів звернули увагу на спазмолітичну, протизапальну, ранозагоюючу та інші види дії, відомі по застосуванню вихідної рослинної сировини, наприклад, коренів та кореневищ солодки, плодів петрушки та ін. (7, 8, 13). Спазмолітичну активність зіставляли з папаверином (табл. 2), при цьому виявили, що аглікони — ліквіритигенін, ізоліквіритигенін, апігенін і лутеолін мають активність ( $ED_{50}$ , ммоль  $\cdot 10^{-2}$ ), яку можна порівняти з папаверином. Заміщення фенольної оксигрупи аглікону глюкозним залишком підвищує активність у 3—10 разів. При введенні в молекулу моноглюкозидів апіозного залишку активність підвищується у 2—3 рази, а у випадку з лікуразидом спазмолітична активність навіть перевищує папаверин (19). Крім того, виявлено протизапальну, противиразкову, жовчогінну (7, 8, 13), ранозагоюючу, кровотамувальну та інші види дії (18, 26). Це дало можливість створити ряд лікарських препаратів на основі флавоноїдних апіоглюкозидів солодки для лікування гастритів, колітів, виразок шлунка і дванадцятипалої кишки (таблетки ліквіритону і гранули флакарбіну), для лікування захворювань печінки (лавалон) (1, 13) (табл. 1).

Протизапальна активність апігенінових глікозидів дала можливість італійським фармакологам рекомендувати їх для створення препаратів для лікування дерматитів. Ці препарати активніші, ніж індометацин і фенілбутазон. Дехто вважає, що протизапальна активність цих глікозидів пов'язана з їх здатністю змінювати обмін арахідонової кислоти в організмі людини (22).

Глікозиди лутеоліну виявились перспективними для створення препаратів з противірусною активністю для лікування герпесу, оперізуючого лишая та ін. (2).

Особливо слід відмітити біологічну активність глаброзиду (4'-О-апіоглюкозид ліквіритигеніну), який за даними японських дослідників (18) виявляє кровотамувальну, тонізуючу та інші види дії. Цей глікозид рекомендований у вигляді ампульних розчинів і таблеток для припинення кровотеч при хірургічних операціях і травмах, для лікування ревматизму і неврозів, для підвищення працездатності людини (18).

Отже, природні апіоглюкозиди флавоноїдів являють інтерес для створення нових препаратів.

1. Аммосов А. С. // Тез. докл. пятого всесоюз. симп. по фенол. соединениям.—Таллин, 1987.—С. 126—127.
2. Глызин В. И., Баньковский А. И., Вичканова А. И. и др. // Тез. третьего всесоюз. симп. по фенольным соединениям.—Тбилиси, 1976.—С. 140.
3. Колесников Д. Г., Максютин Н. П., Литвиненко В. И. и др. // Исследования в области промышленного применения сорбентов.—М.: Изд-во АН СССР, 1961.—С. 166—171.
4. Кочетков Н. К., Бочков А. П., Дмитриев Б. А. и др. Химия углеводов.—М.: Химия, 1967.—671 с.
5. Литвиненко В. И. // IX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Реф. докл. и сообщ. № 4.—М.: Наука, 1965.—С. 12—13.
6. Литвиненко В. И. // Тез. докл. симп. по изучению и использованию в народном хоз-ве СССР.—Ашхабад: Ылым, 1969.—С. 55—56.
7. Литвиненко В. И., Оболенцева Г. В. // Мед. пром-сть СССР.—1964.—№ 10.—С. 20—23.
8. Литвиненко В. И., Оболенцева Г. В. // Материалы всесоюзной научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов.—Ташкент: Медицина УзССР, 1969.—С. 221—222.
9. Литвиненко В. И., Максютин Н. П., Колесников Д. Г. // Вопр. изучения и использования солодки в народном хозяйстве СССР.—М.; Л.: Наука, 1966.—С. 145—153.
10. Литвиненко В. И. // Фенольные соединения и их физиологические свойства.—Алма-Ата: Наука КазССР, 1973.—С. 104—117.
11. Литвиненко В. И., Попова Т. П., Аммосов А. С. и др. // Тез. докл. респ. науч. конф. «Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств».—Х., 1981.—С. 206.
12. Литвиненко В. И., Макаров В. А. // Химия природ. соединений.—1969.—№ 5.—С. 366—369.
13. Оболенцева Г. В., Хаджай Я. И. // Вопр. изучения и использования солодки в народном хозяйстве СССР.—М.; Л.: Наука, 1966.—С. 163—166.
14. Попова Н. В. // Четвертый всесоюз. симп. по фенольным соединениям: Тез. докл.—Ташкент, 1982.—С. 63.
15. Попова Н. В. Фитохимическое изучение растений рода перец стручковый.—Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.—Х., 1985.—20 с.
16. Попова Н. В. // Оптимизация лекарств. обеспечения и пути повышения эффективности фармац. науки: Тез. докл. респ. науч. конф.—Х., 1986.—С. 215.
17. Попова Н. В., Литвиненко В. И., Попова Т. П. // Тез. докл. конф. второго съезда фармацевтов Узбекистана.—Ташкент, 1982.—С. 118—119.
18. Пат. 60-184016 Японии. МКИ А61К31/70. Тонизирующее средство / Т. Косугэ и др.; Т. Косугэ и фирма «К.К. Цимура дзюнтенто» (Япония).—Опубл. Реф. журн. химии.—1986.—18.0.135 П.
19. Хаджай Я. И., Оболенцева Г. В., Литвиненко В. И. и др. // Физиологически активные вещества.—К.: Наук. думка, 1968.—С. 3—9.
20. Afchar D., Cave A., Vaquette J. // Plant. med. et phytother.—1980.—Vol. 14, N 1.—P. 46—50.
21. Duff R. B. // Biochem. J.—1965.—Vol. 94.—P. 768.
22. Flavone mit antiphlogistischer Wirkung. // Dtsch. Apoth. Ztg.—1985.—Jg. 125, N 9.—445 p.
23. Harborne J. B., Marba T. J. // The flavonoids: Advances in research.—L.; N.-Y.: Chapman and Hall.—1982.—744 p.
24. Hattori S., Imaseki H. // J. Amer. Chem. Soc.—1959.—Vol. 81.—P. 4424.
25. Hemming R., Ollis W. D. // Chem. and Ind.—1953.—P. 85.
26. Ikram M., Zirvi K. A. // Herba pol.—1976.—Vol. 22, N 3.—P. 312—320.
27. Ingham J. L. Naturally occurring isoflavonoids // Progress in the chemistry of organic natural products / Eds. W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby.—Wien; New-York: 1983.—266 p.
28. Lutomski J., Mrugasiewicz K., Segiet-Kujawa E. // Herba pol.—1981.—Vol. 27, N 1.—P. 63—73.
29. Nakanishi T., Inada A., Kabayashi K. et al. // Phytochemistry.—1985.—Vol. 24, N 2.—P. 339—341.
30. Overend W. G. // Chem. and Ind.—1963.—P. 342.
31. Rangoonwala R., Friedrich H. // Naturwiss.—1967.—Jg. 54, N 14.—S. 368.
32. Shafizadeh F. // Adv. Carbohydr.—1956.—Vol. 11.—P. 263.
33. Tomas F., Ferreres T. // Afinidad.—1980.—Vol. 37, N 370.—P. 517—518.
34. Van Hulle C. // Pharm. Tijdschr. Belg.—1968.—Vol. 45.—P. 137—138.
35. Van Hulle C., Braeckman C. P., Vanderwalle M. // Planta med.—1971.—Vol. 20, N 3.—P. 278—282.
36. Yahara S., Nishioka J. // Phytochemistry.—1985.—Vol. 23, N 9.—P. 2108—2109.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

Дан обзор современного состояния исследований по установлению структуры, биологической активности природных апиоглюкозидов флавоноидов. Обобщены проиллюстрированы данными собственных исследований по созданию лекарственных препаратов на основе флаваноновых, халконовых апиоглюкозидов подземных органов солодки.

© Коллектив авторов, 1991

УДК 615.03:615.254.4

Е. О. ВАСИЛЬЧЕНКО, Л. А. ЛЮБАРЦЕВА, Т. О. ХРОМОВА, Л. М. ВАСИЛЬЕВА,  
И. К. ИЗМАЙЛОВА, В. Ф. ШЕНГУР, В. О. КОТЛЯР

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ОБМІННІ ПРОЦЕСИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

У структурі загальної захворюваності населення СРСР, як і в усьому світі, велику питому вагу займають різноманітні хвороби нирок. Згідно з останніми даними (5, 11, 13, 16, 17) ниркова патологія (НП) у формі дифузних уражень паренхіми зазначеного органу становить приблизно 0,2%. При цьому відмічається зменшення гострих форм ниркових захворювань, а також перевага хворих молодого та середнього віку в основному з необоротною, що далеко зайшла, нирковою недостатністю. Ниркові захворювання дають досить високу летальність — 1,5%. У цьому плані одне з перших місць займають особи похилого віку, для яких хвороби нирок є однією з чотирьох головних причин смерті (після хвороб серця, судинних уражень ЦНС, злоякісних новоутворень).

Нарівні з дифузними запально-дистрофічними захворюваннями у спектрі НП особливе місце належить нефроуретеролітазу. В останні роки в усьому світі спостерігається його зростання. Епідеміологічні дослідження в США, ФРН, Скандинавії, Австралії та інших країнах показали, що 10—20% усього чоловічого і 3—5% жіночого населення страждають сечокам'яною хворобою (21). Хворіють також і діти, на яких припадає 2—3% від загальної кількості пацієнтів з сечовими каменями (22). У нашій країні хворі ниркокам'яною хворобою становлять від 30 до 40% від загальної кількості осіб з захворюваннями сечової системи. При цьому нефролітаз займає перше місце щодо частоти хірургічних втручань, виконуваних на нирках (3).

Наведені дані свідчать про те, що захворювання нирок є однією з провідних проблем вітчизняної охорони здоров'я, у зв'язку з чим їх терапія й особливо профілактика мають величезне соціальне значення. Серед різноманітних заходів, спрямованих на боротьбу з НП, важливе місце належить створенню лікарських засобів для активної патогенетичної терапії хвороб нирок.

Відомо, що життєво важлива роль нирок полягає в регуляції найважливіших параметрів внутрішнього середовища організму, у зв'язку з чим нирки є відповідальними за велику кількість метаболічних розладів, які виникають при їх захворюваннях. Клінічний перебіг і кінець НП значною мірою зумовлені порушеннями таких видів обміну речовин, як білковий, водно-сольовий та мінеральний. Отже, ведучий принцип лікування в нефрології — синдромно-нозологічний — насамперед передбачає застосування лікарських засобів, регулюючих розлади зазначених обмінних процесів (14, 16, 17).

При консервативному медикаментозному лікуванні дифузних запальних і запально-дистрофічних захворювань нирок основні зусилля концентруються на зниженні утворення кінцевих продуктів білкового

обміну (призначення гіпоазотемічних і анаболічних засобів) та посиленні діуретичної функції нирок з метою усунення затримки зазначених продуктів в організмі (призначення засобів, регулюючих водно-сольовий обмін під контролем водяних просторів організму). Це, зрештою, спрямовано на боротьбу з кардинальним проявом ниркової недостатності (НН) — уремичною інтоксикацією організму, гіперазотемією (7, 8, 10, 15).

Для зменшення гіперазотемії або припинення її зростання в нефрології здавна застосовуються в основному анаболічні стероїдні препарати. Гіпоазотемічний ефект цієї групи лікарських засобів зумовлюється зниженням катаболізму білків та посиленням білковосинтетичних процесів. Проте досвід клінічного застосування стераноболів свідчить про те, що їх тривале використання призводить до розвитку ряду серйозних побічних ефектів, у зв'язку з чим застосування анаболічних стероїдів при НН потребує значної обережності.

Як медикаментозний засіб гіпоазотемічної дії добре зарекомендували себе препарати леспенефрил і хофітоль, запропоновані французькими нефрологами. Аналогічних їм вітчизняних препаратів радянська медицина до недавнього часу не мала. У зв'язку з цим у соціальному замовленні МОЗ СРСР на розробку та репродукцію лікарських засобів, в яких практична охорона здоров'я знає найбільшої потреби, в розділі «Препарати лікарських рослин» протягом ряду років постійно вказується хофітоль і леспенефрил.

Виходячи з вищевикладеного, у ВНДІХТЛЗ протягом останніх 25 років провадиться активний пошук і дослідження лікарських рослин та виділених з них речовин, спрямованих на створення засобів гіпоазотемічної дії. У результаті в медичну практику було впроваджено новий вітчизняний препарат фларонін (реєстраційний № 85/1520/11), який застосовується для комплексної терапії хронічної ниркової недостатності (ХНН) I і II ступеня, а також гострої ниркової недостатності (ГНН) у стадії відновлення діурезу. Фларонін одержують з квітів та листя астрагалу серпоплідного (*Astragalus falcatus* Lam.). Діючою речовиною препарату є флавоглікозид робінін. Спосіб одержання останнього з даного виду астрагалу захищено авторським свідоцтвом (1). У медичній практиці фларонін застосовується у формі таблеток, які містять 0,03 г робініну. Препарат розроблено спільно з Інститутом фармакохімії АН ГРСР.

Фларонін має комплекс фармакотерапевтичних властивостей, досить важливих для лікування основних патогенетичних проявів НН: знижує вміст залишкового азоту, сечовини та креатиніну у крові, збільшує діурез та азотовидільну функцію нирок, поліпшує нирковий кровообіг, має анаболічні властивості, виявляє протизапальну і капіляростійкуювальну дію, а також певний кардіотонічний ефект. При цьому препарат є нешкідливий за умов тривалого застосування.

Клінічне дослідження флароніну, проведене на 374 хворих, показало, що під його впливом у 80% випадків ХНН I ступеня відмічається значне (на 25—30%) зниження гіперазотемії, а також поліпшення функціональної діяльності нирок. Приблизно аналогічний ефект флароніну було відмічено у 67 хворих ХНН II ступеня. У результаті з 267 хворих ХНН I та II ступеня позитивний ефект застосування препарату відмічається у 74% випадків. У хворих ХНН III ступеня фларонін лише в деяких випадках викликав короточасний терапевтичний ефект. Це ж саме ми спостерігали у хворих з трансплантацією нирки від трупа. Такий практично негативний результат пов'язаний з термінальним станом хворих, коли маса діючих нефронів є мінімальною і жодні лікувальні заходи, навіть діалізи різного типу, не зможуть мати терапевтичної дії. При ГНН на стадії олігурії і відновлення діурезу позитивний ефект відмічається у 65% хворих.

Окремо треба зазначити, що на основі здобутого досвіду лікування хворих НН леспенефрилом у клініцистів склалося враження про більш сприятливу дію флароніну при аналогічних захворюваннях.

З 1985 р. фларонін виробляється на експериментальній базі Інституту фармакохімії АН ГРСР в дуже незначних кількостях, що, звичайно, жодною мірою не можна задовольнити потреби вітчизняної охорони здоров'я і потребує наступних досліджень, які мають на меті створення як аналогічних флароніну лікарських засобів, так і препаратів з більш різноманітним спектром фармакотерапевтичних властивостей.

Зважаючи на це, на різних стадіях доклінічного дослідження знаходяться препарати гіпоазотемічної, діуретичної та анаболічної дії, що являють собою індивідуальні флавоноїди, а також комбіновані лікарські засоби, які охоплюють рослинні речовини та хімічні сполуки різних класів, що дозволяє впливати на багато ланок складного етіопатогенезу захворювань нирок.

Успішно розвивається пошук засобів ентеросорбуючої дії для забезпечення нового напрямку гіперазотемії, який є нетрадиційним, проте дуже перспективним у нефрології. В основі методу ентеросорбції лежить детоксикація організму шляхом внутрішнього вживання різних сорбентів. У працях вітчизняних та закордонних авторів показано, що ентеросорбція ефективна при всіх патологічних станах, які супроводжуються токсемією. До них належить також ентеропатія при НН, яка супроводжує перебіг останньої в 60% випадків (4, 9).

У даний час для зменшення зворотного всмоктування токсичних продуктів білкового обміну в експерименті і клініці відомі спроби застосування натурального або хімічного модифікованого цитрусового пектину (20, 21); окисленого крохмалю та оксигелюлози (20); гідролізованого желатину та альгінатів. У вітчизняній медичній практиці такі препарати відсутні і їх розробка та впровадження дадуть можливість оптимізувати терапію НН і, зокрема, практично виключити використання різних діалітичних методів.

Номенклатура лікарських засобів, що застосовуються в СРСР для лікування та профілактики сечокам'яної хвороби, нечисленна; до останнього часу в ній відсутні такі комбіновані рослинні препарати патогенетичної дії закордонного виробництва, як нефроліт, ураліт, уроль, нефрес та ін., а також цитратні суміші для лікування сечокислих каменів — ураліт У, блеморен, солуран, магурліт.

Результатом досліджень у напрямі створення таких лікарських засобів була розробка препаратів для лікування і профілактики різних видів каменів — солімоку для лікування уратних каменів та мареліну — комбінованого рослинного препарату для лікування фосфатного та оксалатного літіазу.

Солімок — титратна суміш у формі гранул, яка складається з лимонної кислоти та її натрієвої і калієвої солей і застосовується для розчинення сечокислих каменів та попередження їх утворення.

У даний час сечокисли камені є єдиним видом каменів, які піддаються медикаментозному розчиненню. Одним з основних методів лікування є олужуюча терапія з використанням цитратних сумішей. Ефект розчинення цитратних каменів залежить від створення постійної реакції сечі з оптимальною амплітудою коливання рН 6,2—6,8, що забезпечується вживанням цитратних сумішей. Лікування цитратними сумішами проводять у два етапи: перший — виявлення ефективної дози, яка підтримує реакцію сечі у потрібних межах (рН 6,2—7,0), другий — тривале застосування препарату в умовах контролю самими хворими.

Проведені клінічні дослідження солімоку свідчать про те, що він є високоефективним засобом при спадному літолізі сечокислих каменів, а також при лікуванні сечокиисло діатезу. В результаті алкалізуючої терапії солімоком у всіх хворих була досягнута зміна реакції сечі в потрібних межах, що привело до різного ступеня розчинення каменів у 88,8% хворих (у 53,5% камені розчинилися повністю, у 35% — частково). Лікування солімоком сечокиисло діатезу привело у

всіх хворих до позитивних результатів. Солімок не змінював лужного резерву крові і не викликав електролітних зміщень. Хворі добре переносять препарат.

Рішенням Фармакологічного комітету МОЗ СРСР солімок був дозволений до медичного застосування з метою лікування уратного літіазу. Реєстраційний номер 82/848/3.

Можливості медикаментозного розчинення сечових конкрементів обмежуються в основному камінням, яке складається з сечової кислоти. У той же час патофізіологічні процеси, що виникають в сечовій системі при сечокам'яній хворобі, потребують цілеспрямованої корекції за допомогою лікарських засобів з комплексною дією на окремі ланки складного патогенезу сечокам'яної хвороби. Такому призначенню відповідають комбіновані препарати, що складаються з речовин, які мають діуретичну, спазмолітичну, протизапальну властивості.

Марелін — новий оригінальний препарат на основі рослинних екстрактів та індивідуальних речовин природного і синтетичного походження. Завдяки поєднаній дії компонентів марелін має комплексну фармакотерапевтичну дію: поліпшує кровообіг в нирках і посилює діурез; розслаблює мускулатуру сечовивідних шляхів, знижує запальні явища в нирках і сечових шляхах, викликає розпушення і виведення сечових конкрементів. Марелін є ефективним лікарським засобом для лікування і профілактики фосфатного і оксалатного нефроуретеролітіазу, в тому числі нефролітіазу, ускладненого калькульозним піелонефритом.

До складу мареліну входять екстракти марени красильної, хвоща польового, золотушника канадського, келін, магнію фосфат, саліциламід та корглікон. Наведений склад свідчить про те, що діуретична дія мареліну зумовлена комбінацією двох рослинних діуретиків — хвоща польового і золотушника канадського, а також корглікону. Всі три речовини потенціюють ефект кожного окремо, забезпечуючи значний діуретичний ефект. Як відомо, рослинні діуретики, що застосовуються при калькульозних піелонефритах, полегшують відхід слизу, гною та кристаликів сечових солей з сечових каналців та ниркових порожнин, створюючи бактеріостатичні умови в нирках.

Вживання мареліну у хворих викликало значне зростання діурезу вже в перші 2—9 днів після початку вживання препарату (88%) і супроводжувалось просуванням конкрементів, відходом значної кількості піску і солей. У хворих з лужною реакцією марелін справляє підкислюючу дію на сечу, знижуючи її рН в середньому з 7,8 до 6,8. У хворих сечокам'яною хворобою, ускладненою піелонефритом, діуретичний ефект мареліну супроводжувався сильним відходом кристалів сечових солей, слизу, гною, а також лейкоцитурією. Хибна фосфатурія, зумовлена піелонефритом, в результаті лікування мареліном зменшувалась вдвоє у 60% хворих. Виявлений протизапальний ефект в поєднанні з виразною діуретичною дією дозволив застосувати препарат з позитивними результатами при супроводжуючих нефролітіаз піелонефритах.

У хворих з переважно важкими формами нефролітіазу, двостороннім численним камінням нирок, яке складається з оксалату та фосфату кальцію, лікування мареліном приводило до виходу дрібних конкрементів з чашечок та миски з переміщенням їх по просвіту сечовода. Це дозволило в окремих випадках обмежити оперативне лікування менш травматичною уретеролітотомією. Самостійний відхід дрібних конкрементів, а іноді і більш крупних (з розмірами до 1×0,8 см) та їх фрагментів підтверджується рентгенологічно у більшості хворих.

При наявності каменів різної величини і локалізації в сечоводах самостійний відхід або просування конкрементів у результаті лікування мареліном спостерігалось у більшості половини хворих.

Марелін добре переноситься хворими і не викликає побічних реакцій та ускладнень (2,6). Рішенням Фармакологічного комітету МОЗ

СРСР марелін був дозволений для широкого медичного застосування. Реєстраційний номер 83/1453/6.

Беручи до уваги літературні дані відносно визначальної ролі кальцію в утворенні різноманітних видів ниркового каміння, перспективними дослідженнями є ті, що спрямовані на пошук та вивчення препаратів, активно впливаючих на обмін кальцію (знижуючих абсорбцію кальцію в кишечнику при гіперкальціурії, стабілізуючих і коригуючих кальцієвий гомеостаз), а також на процес кристалізації солей кальцію в сечі у плані стимулювання утворення сполук, які є інгібіторами кристалоутворення (23—25). Ведуться пошуки можливості створення і вивчення таких препаратів.

Отже, в даній роботі наведені основні підсумки і деякі перспективи досліджень, вивчення і створення лікарських засобів для терапії метаболічних розладів при нирковій недостатності та нефроуретеролітазі. В умовах тенденції до інтенсифікації створення фітопрепаратів, яка намітилася в усьому світі, необхідно відзначити, що два з трьох впроваджених засобів — фларонін і марелін, а також більшість препаратів, що перебувають на різних етапах доклінічного дослідження, належать до препаратів рослинного походження. Зазначене відповідає прийнятій в усьому світі кваліфікації фітопрепаратів як засобів, до складу яких входить не менше 60% діючих речовин, одержаних з лікарської флори (12).

Впроваджені препарати та деяка частина розроблюваних засобів представлені у вигляді лікарських форм для внутрішнього вживання (таблетки, гранули). Перспективними дослідженнями передбачається розширення асортименту лікарських форм із створенням препаратів для ін'єкцій, супозиторіїв, гелів та ін.

У найближчі роки очікується значна практична реалізація виконуваних досліджень, оскільки впровадження ряду розробок дасть можливість значно поліпшити лікарське забезпечення широкого контингенту ниркових хворих.

1. А. с. 2009290/28-13 СССР. Способ получения робинина / М. Д. Алания, Н. Ф. Комиссаренко, Э. П. Кемергелдзе и др. (СССР).— Заявлено 25.03.74; Оpubл. 20.11.75 // Бюл. изобретений.— 1975.— № 35.— С. 13.
2. А. с. 4000161/28-14 СССР. Средство для лечения уролитиаза / Л. А. Любарцева, В. Е. Соколова, Д. Г. Колесникова и др. Заявлено 30.12.85; Оpubл. 23.07.87. // Открытия. Изобретения.— 1987.— № 27.— С. 27.
3. Вайнберг З. С. Камни почек.— М.: Медицина, 1971.— 199 с.
4. Джавад-Заде М. Д., Мальков П. С. Хроническая почечная недостаточность.— М.: Медицина, 1978.— 320 с.
5. Люлько А. В., Муравнидзе Д. Д., Возианов А. Ф. Основы практической урологии детского возраста.— К.: Виц. шк., 1984.— 286 с.
6. Любарцева Л. А. // Экспресс-информ. Новые лек. препараты.— М.: ЦБНТИ Минмедбиопрора, 1987.— Вып. 5.— С. 9—14.
7. Мальшев В. Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений.— М.: Медицина, 1985.— 240 с.
8. Мухин Н. А., Тареева И. Е. Диагностика и лечение болезней почек.— М.: Медицина, 1985.— 192 с.
9. Николаев В. Г., Стрелко В. В., Коровин Ю. Ф. и др. // Тез. док. I Всесоюз. конф.— X., 1982.— С. 112—114.
10. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томилина Н. А. Ренальные дисфункции (клин.-морфолог. характеристика).— М.: Медицина, 1977.— 296 с.
11. Розенталь Р. Л. Лечение хронической почечной недостаточности.— Рига: Звайгзне, 1984.— 235 с.
12. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова.— София: Медицина и физкультура, 1988.— 504 с.
13. Сура В. В., Борисов И. А., Насонов Е. Л. // Терапевт. арх.— 1981.— Т. 53, № 6.— С. 3—10.
14. Терехов Н. Т., Левченко И. В., Липкан Г. Н. // Врачеб. дело.— 1982.— № 11.— С. 12—16.
15. Урология / Под ред. Н. А. Лопаткина.— М.: Медицина, 1977.— 431 с.
16. Шулушко Б. И. Патология почек (клин.-морфолог. исследование).— М.: Медицина, 1983.— 296 с.
17. Шульцев Г. П. // Клин. медицина.— 1981.— № 3.— С. 4—11.
18. Atalack M. S., Melnik G. R. // Am. J. Nutr.— 1982.— Vol. 112, N 11.— P. 2027—2032.
19. Danielson B. // Scand. J. Urol. and Nephrol.— 1985.— Vol. 19, N 1.— P. 1—5.

20. *Fulkenhagen D., Holtz M., Schmidt R. et al.* // *Z. Urol.*—1979.—Bd. 72, N 1.—S. 9—16.
21. *Ginter E., Kohn R., Malovikova A. et al.* // *Nutr. Repts. Int.*—1983.—Vol. 27, N 5.—P. 1049—1057.
22. *Koll P.* // *Therapie Woche.*—1985.—Bd. 35, N 51.—S. 5855—5862.
23. *Zeshovar P.* // *Z. Urol. und Nephrol.*—1980.—Bd. 73, N 3.—S. 229—239.
24. *Pak O. J. C., Fuller C., Sakhaee K. et al.* // *J. Urol.*—1985.—Vol. 134, N 1.—P. 11—19.
25. *Schwille P. O., Weippent J. H., Bausch W. et al.* // *Urol. Res.*—1985.—Vol. 13, N 4.—P. 161—168.
26. *Spaeth A.* // *Z. Allgem. Med.*—1976.—Bd. 52, N 29.—S. 1515—1519.

Надійшла в редакцію 28.03.91.

Е. А. Васильченко, Л. А. Любарцева, Т. О. Хромова, Л. Н. Васильева, И. К. Измайлова, В. Ф. Шенгур, В. А. Котляр

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Приведены основные итоги и перспективы исследований, изучения и создания лекарственных средств (преимущественно растительного происхождения) для терапии метаболических расстройств при почечной недостаточности и нефро-уретеролитазе.

### АПТЕЧНА СЛУЖБА ЗА УМОВ РИНКОВИХ ВІДНОСИН

*Друкується в порядку обговорення*

© О. Г. Омельченко, 1991

УДК 614.27

О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО

#### ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ СТРУКТУРИ УПРАВЛІННЯ АПТЕЧНОЮ СЛУЖБОЮ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

*Генеральний директор виробничого об'єднання «Фармація»  
Харківського облвиконкому, канд. фармац. наук*

Радикальні реформи господарського механізму поставили перед аптечною службою невідкладне завдання, від розв'язання якого залежить подальше поліпшення лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів. Це — удосконалення структури управління широко розвинутою аптечною мережею і особливо її оптової ланки. Командно-адміністративні методи керівництва стали безперспективними й уходять в минуле. Необхідно об'єднати централізоване планове керівництво з господарською самостійністю колективів, посилити їх економічну зацікавленість і відповідальність за кінцевий результат.

Прийнятий Закон «Про підприємства в Українській РСР» спрямований на реалізацію «Декларації про державний суверенітет України» і визначає загальні правові, економічні та соціальні основи організації підприємства за сучасних умов. Він забезпечує дійсну самостійність підприємства, визначає його права і відповідальність у здійсненні виробничо-господарської діяльності, регламентує відношення з іншими підприємствами і організаціями, Радами народних депутатів, органами управління.

Закон торкається інтересів усіх трудових колективів, у тому числі й аптечних. Перш ніж провести реорганізацію структури управління аптечною службою відповідно до діючого закону, було вивчено досвід інших обласних ВО «Фармація», у тому числі і Російської Федерації.

До розв'язання питань реорганізації служби підійшли чисто з науковими підходами: були залучені спеціалісти-практики, юристи, економісти. Чимало уваги приділили цій проблемі і надали істотну допомогу вчені кафедри організації та економіки фармації факультету вдосконалення провізорів Харківського фармацевтичного інституту.

Виникли питання: яку обрати структуру управління та її базу, якою може бути велика аптека на самостійному балансі, центральна районна аптека, фармацевтична фабрика, обласний аптечний склад і, беручи до уваги важливу роль оптової ланки — «станового хребта» аптечної служби—аптечного складу, було прийнято рішення створити об'єднання на його базі. Це дасть можливість обласному ВО «Фармація» координувати запаси і використання арсеналу лікарських засобів, поліпшити розрахункову дисципліну, контроль за фондовими поставками, оперативніше здійснювати функції державного контролю і тримати дислокацію аптечної мережі.

Закон «Про підприємства в Українській РСР» стосовно до існуючої структури управління аптечною діяльністю надає два шляхи реорганізації: бути об'єднанням, до складу якого входять центральні районні аптеки, або лишатися підприємством із структурними підрозділами. Важко сказати, який шлях найправильніший і найефективніший. На наш погляд, доцільно надати трудовим колективам можливість бути суб'єктами господарювання. Це принципово нова форма об'єднання, що створюється на договірній основі на засадах добровільності входження в нього всіх учасників і активної їх взаємодії.

Для прийняття остаточного рішення щодо реорганізації структури управління аптечною службою було скликано Установчу конференцію представників аптечних колективів області. Учасники конференції схвалили статут об'єднання і затвердили його.

До складу об'єднання ввійшли центральні районні аптеки міста і області, аптеки I групи, фармацевтична фабрика, майстерня по ремонту і виготовленню аптечних меблів. Усі підприємства, що входять до складу об'єднання, зберігають самостійність, користуються правами юридичних осіб. З керівниками підприємств складений договір, що визначає взаємовідносини «Підприємства» і «Об'єднання».

Органами управління об'єднання є конференція уповноважених представників підприємства, рада об'єднання і виконавча дирекція. На першій установчій конференції було обрано раду у складі 25 чоловік. До компетенції ради належить затвердження скоординованої програми діяльності об'єднання, затвердження рішень соціальних питань, обрання генерального директора об'єднання і складання з ним контракту строком на 5 років, установлення напрямів використання прибутку, розв'язання питань про прийом у члени об'єднання і вихід з нього.

Є підстава вважати, що в особі реорганізованого об'єднання «Фармація» ми маємо справу з особливою організаційною формою господарювання і управління аптечною мережею. Удосконалення структури управління є важливим кроком на шляху переходу до ринкових відносин. У наступному це полегшить розв'язання питання переведення аптек на оренду, а згодом і приватизацію, але каменем спотикання лишається питання ціноутворення. Діюча нині система ціноутворення не забезпечує відшкодування матеріальних затрат на виробництво і реалізацію лікарських засобів, не дає можливості розв'язувати питання розвитку аптечної мережі, зміцнення її матеріально-технічної бази, питання соціального захисту аптечних працівників. Роздрібні ціни повинні об'єктивно відповідати всім затратам аптечних установ по виготовленню і реалізації медикаментів, що може бути аптекам буде не потрібна дотація з держбюджету і її можна буде адресувати виконкомам або безпосередньо органам охорони здоров'я для розв'язання конкретно на місцях питань компенсації все зростаючих затрат хворих на ліки.

Другим ненормальним явищем, яке заважає роботі аптек за будь-яких умов і яке давно вже слід ліквідувати, вважаємо подвійний статус аптечної служби — з одного боку, установи торгівлі, з другого, — охорони здоров'я.

Аналізуючи історичні етапи розвитку аптечної служби від підвідділів органів охорони здоров'я до аптечних управлінь облвиконкомів,

ми прийшли до висновку, що фармація повинна мати статус самостійної галузі. Будучи у підпорядкуванні відділів охорони здоров'я, на власному гіркому досвіді ми переконалися в тому, як принижується роль фармації у цьому випадку і до якого занепаду були доведені лікарняні аптеки.

Фармація повинна бути самостійною галуззю. Після обговорення питання реорганізації структури управління аптечною службою на установчій конференції з упевненістю можемо сказати, що створення об'єднання на даному етапі є тим щабелем, який необхідний для організації республіканської асоціації фармацевтів. Саме вона зможе захищати і відстоювати права та інтереси фармацевтичної служби на урядовому рівні.

Надійшла в редакцію 15.11.91.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

© Колектив авторів, 1991

УДК 543.062

О. І. ГРИЗОДУБ, Ю. В. ПІДПРУЖНИКОВ, Н. М. АСМОЛОВА,  
В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ВІДСУТНОСТІ СТАНДАРТУ ДОСЛІДЖУВАНИХ СПОЛУК

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

При контролі якості лікарських препаратів рослинного походження нерідко постає питання про відсутність або малодоступність стандартів досліджуваних сполук. В однохвильовому спектрофотометричному аналізі ця проблема розв'язується введенням зовнішнього стандарту (1). При цьому звичайно визначається сума сполук, хоч можливе визначення й індивідуального компонента. Прикладом може бути визначення суми каротиноїдів за власним вбиранням при 450 нм з стандартизацією за біхроматом калію (зовнішній стандарт) в оліях обліпиховій (ФС 42-1730-86) і шипшини (ФС 42-2067-85), каротоліні (ФС 42-2405-85) і т. д. (1). Як зовнішній стандарт можуть використовуватися і індивідуальні сполуки та їх суміші. У загальному випадку для зменшення похибки градування спектр вбирання зовнішнього стандарту повинен бути якомога ближче до спектра вбирання аналізованого розчину (1). Найкращим зовнішнім стандартом є, таким чином, сама речовина, що визначається. Метод зовнішнього стандарту при цьому переходить у звичайний метод стандарту. У багатохвильовому багатокомпонентному аналізі метод зовнішнього стандарту переходить у багатохвильовий метод зовнішнього стандарту (МЗС).

Рівняння МЗС мають вигляд

$$A_i/A_i^{sc} = (1/A_i^{sc}) \sum_{j=1}^m E_{ij} C_j, \quad i = 1, \dots, n \quad \dots 1, \text{ де}$$

$A$  — оптична густина,

$E$  — показник вбирання,

$C$  — концентрація,

$i$  — індекс довжини хвилі,

$j$  — речовини,

$BC$  — зовнішній стандарт,

$m, n$  — кількість компонентів і аналітичних довжин хвиль відповідно.

У багатохвильовому аналізі найкращим зовнішнім стандартом є суміш аналізованих компонентів номінального (відносно випробовуваного розчину) складу (1). Однак цей підхід вимагає наявності стандарту досліджуваних сполук, що не завжди можливо при аналізі

препаратів рослинного походження. За аналогією з однохвильовим методом зовнішнього стандарту як зовнішній стандарт тут можна використати також будь-яку іншу речовину (або суміш речовин), що має спектр вбирання, близький до аналізованого розчину. У цьому випадку рівняння 1 можна розв'язувати, наприклад, методом найменших квадратів (МНК) відносно величин  $C_j$  (1). Практично найважливішим є випадок використання як зовнішнього стандарту однієї речовини, що може входити або не входити до складу аналізованої суміші. Тоді, припускаючи виконання закону Бугера

$$A_i^{вс} = E_i^{вс} \cdot C^{вс} \quad \dots 2$$

і підставляючи формулу 2 у рівняння 1, одержимо рівняння 3, яке за формою збігається із звичайним МВЗ (1)

$$d_i^{вс} = A_i/A_i^{вс} = \sum_{j=1}^m (E_{ij}/E_i^{вс}) \cdot (C_j/C^{вс}) = \sum_{j=1}^m r_{ij}^{вс} \cdot X_j^{вс} \quad \dots 3$$

Розв'язок рівняння 1 за МНК має вигляд

$$X_j = C_j/C^{вс} = \sum_{j=1}^n a_{ij}^{вс} \cdot d_i^{вс}; \quad C_j = C_j^{вс} \cdot \sum_{j=1}^n a_{ij}^{вс} \cdot d_i^{вс} \quad \dots 4$$

$$a^{вс} = (r_{вс}^T \cdot r_{вс})^{-1} \cdot r_{вс}^T \quad \dots 5$$

Величини  $r^{вс}$  тут не мають цензу інформаційних коефіцієнтів МЗС і рівняння 3—5 лише за формою збігаються з відповідними рівняннями модифікованого МНК (1), що і підкреслюється індексом «вс».

$C^{вс}$  обирається таким, щоб оптичні густини випробуваного розчину  $A_i$  і зовнішнього стандарту  $A_i^{вс}$  були близькими одна до одної (що неважко, беручи до уваги близькість їх спектрів вбирання), тобто величини  $d_i^{вс}$  близькі до одиниці. Тому критерій вибору аналітичних довжин хвиль тут такий саме, як і у звичайному модифікованому МНК (2, 3).

Таким чином, запропонований новий підхід у спектрофотометричному аналізі багатокомпонентних систем при відсутності стандартів досліджуваних сполук. Підхід ґрунтується на використанні зовнішнього стандарту, який містить речовину із спектром вбирання, близьким до спектра аналізованої суміші. Такий варіант аналізу у порівнянні із звичайним спектрофотометричним визначенням концентрацій дає можливість підвищити відтворюваність і надійність результатів, нівелиюючих міжприладову і деякі інші види похибки.

### Експериментальна частина

Апробація пропонованого підходу була проведена на прикладі визначення псоралену й ангеліцину у препаратах псоралеї косянкової: субстанції «Псорален», 0,1% розчині і таблетках псоралену по 0,01 г.

Субстанція «Псорален» (ФС 42-0254-72) являє собою суміш двох ізомерних фурокумаринів — псоралену й ангеліцину, останній з яких біологічно неактивний. За ФС 42-0254-72 визначається лише сума фурокумаринів, що не характеризує якість препарату. Крім того, метод використовує токсичний окис ртуті і вимагає великої витрати препарату на один аналіз (титрування) — 0,3 г субстанції.

Відмітність у спектрах вбирання псоралену й ангеліцину (рис. 1) дає можливість застосовувати до аналізу сумішей цих речовин багатохвильову спектрофотометрію. Критерій вибору довжин хвиль при  $m=n=2$  еквівалентний критерію максимуму і мінімуму відношення показників вбирання псоралену й ангеліцину (3). Таким чином були обрані довжини хвиль 310 і 338 нм.

З індивідуальних сполук випускається лише псорален-стандарт (ТФС 42-532-76), що дозволяло, здавалося б, використати його як зовнішній стандарт. Однак дослідження показали, що псорален-стандарт нестійкий у часі, при його виробництві виникають технологічні складності, які не дозволяють одержувати продукт, що відповідає

ТФС 42-532-76. Проведені нами дослідження не переконують у можливості одержання стійкого, хоча б протягом одного року, псоралену-стандарту (хоч сама субстанція «Псорален» стійка шість років). Така ситуація часто виникає при аналізі лікарських засобів рослинного походження — документація на стандарт є, а самого стандарту немає або він нерегламентований за питомим показником вбирання (наприклад, кверцетин-стандарт, ТФС 42-1290-79).

Застосування описаного варіанту методу зовнішнього стандарту дає можливість проводити одночасне визначення ангеліцину і псорале-

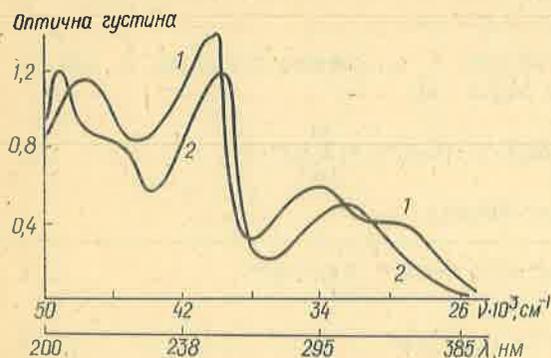


Рис. 1. Спектри вбирання 0,001% розчинів псоралену (1) і ангеліцину (2) у 95% спирті.

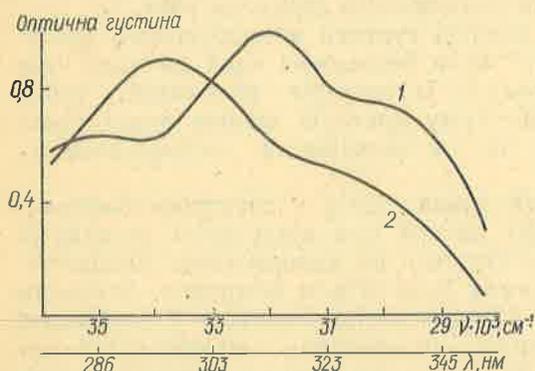


Рис. 2. Спектри вбирання субстанції «Псорален» (1; 0,002%) і папаверину гідрохлориду (2; 0,004%) в 95% спирті (для папаверину гідрохлориду спирт + 0,01 моль/л хлористоводневої кислоти).

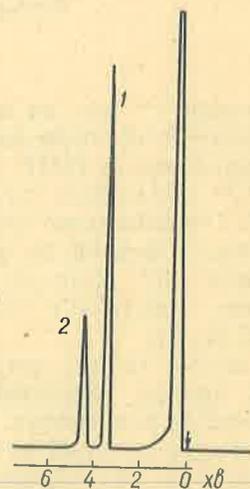


Рис. 3. Типова хроматограма, одержувана при газохроматографічному визначенні псоралену в субстанції «Псорален»: 1 — ангеліцин, 2 — псорален.

лену без стандартів цих сполук. Центральним моментом у пропонованому підході є вибір зовнішнього стандарту, спектр вбирання якого в аналітичній ділянці має бути близьким до спектра аналізованого розчину.

Проведені дослідження з різними речовинами (біхромат і хромат калію, хлорид нікелю, саліцилова кислота, папаверину гідрохлорид та ін.) показали, що найзручнішим зовнішнім стандартом є папаверину гідрохлорид — при аналітичних довжинах хвиль 310 і 338 нм спектр його подібний до спектра субстанції «Псорален» (рис. 2).

Питомі показники вбирання псоралену, ангеліцину і папаверину гідрохлориду:

$$E_{310}^{pc} = 421, E_{310}^{an} = 439, E_{310}^{pc} \text{ (папаверину гідрохлорид)} = 238.$$

$$E_{338}^{pc} = 367, E_{338}^{an} = 172, E_{338}^{pc} \text{ (папаверину гідрохлорид)} = 178$$

Підставляючи ці значення в рівняння 3—5 і беручи до уваги розведення препарату і стандарту, одержимо:

$$C^{pc}, \% = (88,0 \cdot A_{338}/A_{338}^{pc} - 46,1 \cdot A_{310}/A_{310}^{pc}) \cdot a_0/a \quad \dots 6, \text{ де}$$

$a, a_0$  — наважки препарату і папаверину гідрохлориду відповідно, г.

Для визначення суми фурукумаринів (ангеліцин + псорален) було використано звичайний однохвильовий метод зовнішнього стандарту — визначення за ізобестичною точкою при 315 нм:

$$E_{315}^{nc} = E_{315}^{an} = 373, E_{315}^{pc} \text{ (папаверину гідрохлорид)} = 229.$$

Тоді (1) сума фурукумаринів ( $C_c$ ) визначається за формулою

$$C_c, \% = 61,4 \cdot a_c \cdot A_{315}^{an} / A_{315}^{pc} \quad \dots 7$$

**Методика.** Близько 0,05 г (точна наважка а) препарату вміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 2 мл хлороформу, після розчинення наважки об'єм розчину доводять 95% спиртом до мітки. Одержаний розчин розводять у 50 разів 95% спиртом. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину при 310, 315 і 338 нм у кюветах з шаром завтовшки 10 мм. Паралельно при тих саме довжинах хвиль вимірюють оптичну густину розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) папаверину гідрохлориду. Вміст псоралену і суми фурукумаринів у субстанції у процентах розраховують за формулами 6, 7.

Таблиця 1

Метрологічні характеристики методики кількісного визначення псоралену і суми фурукумаринів

Модельна суміш складу	Знайдено за запропонованою методикою, г	
	псоралену	суми фурукумаринів
Псоралену 0,0373 г	0,0360	0,1015
Ангеліцину 0,0627 г	0,0374	0,1003
Сума — 0,1000 г	0,0378	0,1020
	0,0362	0,987
	0,0384	0,0991
$\bar{X}$	0,03716	0,10032
$s^2$	$1,068 \cdot 10^{-6}$	$2,08 \cdot 10^{-6}$
$s$	0,00103	0,0014
$s_{\bar{X}}$	0,00046	0,00065
$P=0,95, t=2,776$	( $f=4$ )	
$\frac{\Delta \bar{X}}{\bar{X}}$	0,00128	0,0018
$\varepsilon \%$	3,5	1,8

Таблиця 2

Результати визначення псоралену і суми фурукумаринів у промислових серіях субстанції «Псорален» спектрофотометричним і газохроматографічним (ГРХ) методами

№ серії	Знайдено спектрофотометрично			Знайдено ГРХ, псорален в % до суми фурукумаринів
	псорален, %	сума фурукумаринів, %	псорален в % до суми	
10589	29,7	100,3	29,6	28,1
20588	45,7	98,0	46,6	48,8
10488	29,0	98,6	29,4	28,3
61081	32,5	99,5	32,7	31,6
61174	40,2	98,9	40,6	39,5

**Приготування РСЗ папаверину гідрохлориду.** Близько 0,08 г (точна наважка  $a_0$ ) папаверину гідрохлориду вміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють повністю у 2 мл хлороформу і доводять 95% спиртом до мітки. 1 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 5 мл 0,1 моль/л хлористоводневої кислоти і доводять до мітки 95% спиртом.

Зазначена методика з невеликими змінами може бути використана для аналізу розчину і таблеток псоралену.

Метрологічні характеристики запропонованої методики наведені в таблиці 1, результати аналізу промислових серій субстанції за розробленою методикою — в таблиці 2. Оскільки за ФС 42-0254-72 визначається лише сума фурукумаринів, то для перевірки правильності як незалежне визначення псоралену й ангеліцину було використано газову хроматографію за таких умов: скляна колонка 2,5 м×3 мм з 5% апіезону L на хроматоні N-AW DMSC 0,2—0,25 мм, швидкість газу-носія гелію і водню 60 мл/хв, повітря 0,6 л/хв, температура термоста-та колонок, випарювача і детектора (за іонізацією полум'я) 224, 230 і 230 °С відповідно. Об'єм проби — 2 мкл приблизно 0,5% розчину суб-станції «Псорален» в ацетоні. Типова хроматограма, одержана на «Хром-5» (ЧСФР) наведена на рис. 3. Відносні вмісти псоралену й ангеліцину розраховували методом внутрішнього нормування. Як видно з даних, наведених в табл. 2, спектрофотометричне визначення збіга-ється з даними газорідинної хроматографії, тобто методика дає пра-вильні результати.

Таблиця 3

Результати визначення псоралену і суми фурукумаринів у промислових серіях субстанції «Псорален» з різними строками зберігання

№ серії	Знайдено, %		№ серії	Знайдено, %	
	псорален	сума фуру-кумаринів		псорален	сума фуру-кумаринів
30684	30,6	101,2	20287	35,1	97,7
10186	31,2	99,4	30387	34,9	99,6
20286	25,8	97,6	20388	34,5	100,5
30386	24,5	98,8	30388	33,4	100,6
40486	49,5	99,2			

В таблиці 3 наведені результати визначення псоралену і суми фу-рукумаринів в різних серіях препарату з різними строками зберігання. Очевидно, спостерігається значний розкид значень псоралену в різних серіях препарату. Як межу вмісту псоралену можна рекомендувати 25%. Наведені результати свідчать про необхідність доробки технології.

### Висновки

Запропонований авторами варіант методу зовнішнього стан-дарту дає можливість стандартизувати псорален у препаратах псоралей костянкової. Цей підхід підвищує надійність і відтворюваність резуль-татів аналізу у випадку відсутності стандарту досліджуваних сполук, тому такий варіант аналізу особливо ефективний у контролі якості препаратів рослинного походження.

1. Гризодуб А. И., Георгиевский В. П. // Лекарственные средства. Экономика, тех-нология и перспективы получения: Обзор. информ.—1988.— № 9.— 49 с.
2. Гризодуб А. И., Левин М. Г., Георгиевский В. П. // Журн. аналит. химии.—1984.— Т. 39, № 11.— С. 1987—1990.
3. Гризодуб А. И., Левин М. Г., Георгиевский В. П. // Там же.—1987.— Т. 42, № 12.— С. 2170—2178.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

### А. И. Гризодуб, Ю. В. Подпружников, Н. Н. Асмолова, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОТСУТСТВИИ СТАНДАРТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Предлагается вариант контроля качества многокомпонентных лекарственных средств при отсутствии стандартов определяемых соединений. Новый вариант ана-лиза предусматривает использование в качестве внешнего стандарта вещества, име-ющего спектр поглощения, подобный спектру испытуемого раствора. На примере определения псоралена и суммы фурукумаринов в препаратах псорален костянковой показана эффективность предлагаемого подхода, который повышает производи-мость и надежность результатов анализа.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF MULTICOMPONENT DRUGS  
IN THE ABSENCE OF STANDARDS OF THE EXAMINED COMPOUNDS

SUMMARY

A variant is proposed of the method of outer standard for improving the control of quality of multicomponent drugs. Theoretical basis is described of a new approach in spectrophotometry and its efficacy is shown on the example of an analysis of the drug «Psoralen» in which the active substance (psoralen) and sum of furocumarins are determined according to the method developed by the authors.

© Колектив авторів, 1991

УДК 543.062

О. І. ГРИЗОДУБ, Ю. В. ПІДПРУЖНИКОВ, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

**КІЛЬКІСНИЙ ОБЛІК АПРІОРНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРИ КОНТРОЛІ  
ЯКОСТІ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Апріорна інформація — це та інформація про аналізований об'єкт, яка відома до проведення експерименту. При проведенні тесту справжності на лікарські засоби завжди мається на увазі деяка апріорна якісна інформація — тест «справжність» провадиться на якісь певні сполуки, а інші компоненти суміші проведенню тесту не заважають. Контроль якості завжди припускає деяку апріорну кількісну інформацію про аналізований об'єкт — регламентовані параметри цього об'єкта повинні змінюватися в якихось межах. Наприклад, концентрація нітрогліцерину в розчині нітрогліцерину 1% (ДФ X, ст. 625) повинна змінюватися в межах 97—103% від номінальної кількості, концентрації норсульфазолу і стрептоциду, розчинних в аерозолі «Інгаліпт» (ФС 42-1000-86), повинні коліватися в межах 90—110% від номінальних значень і т. д. Таким чином, для небракованої продукції завжди виконується співвідношення

$$-B_j < 1 - X_j < +B_j \quad \dots 1, \text{ де}$$

$X_j \cdot 100$  — вміст  $j$ -го компонента суміші в процентах до номінальної його кількості,

$B_j \cdot 100$  — припустиме за документацією відхилення від номінального вмісту, %.

Наприклад, для норсульфазолу і стрептоциду, розчинних в «Інгаліпті»,  $B=0,1$ .

Провадиться кількісне визначення регламентованих компонентів в різних серіях препарату. Одержувані значення концентрацій будуть розподілені навколо номінальних значень за яким-небудь випадковим законом і якась частина серійної продукції буде бракованою, тобто не відповідатиме співвідношенню 1. Отже, вся серійна продукція відповідає цьому співвідношенню з деякою ймовірністю  $P$ .

Питання про те, чому дорівнює ця ймовірність  $P$  і за яким випадковим законом розподіляються концентрації навколо номінальних значень, складне і вимагає додаткових досліджень. Як перше наближення можна припустити, що розподіл нормальний, а  $P=0,95$  (тобто 5% браку). У цьому випадку із співвідношення 1 можна знайти стандартне відхилення  $S_{x_{j,0}}$  розподілу концентрацій в різних серіях препарату:

$$P=0,95; S_{x_{j,0}} = B_j/2 \quad \dots 2,$$

Таким чином, нам апріорно відомо стандартне відхилення  $S_{x_{j,0}}$

вмісту  $j$ -го компонента у препараті. Очевидно, що розроблювана методика кількісного визначення  $j$ -го компонента повинна характеризуватися стандартним відхиленням  $S_{x_j}$ , істотно меншим цього апріорно відомого значення, тобто

$$S_{x_j} < Z \cdot S_{x_{j0}}, \quad 0 < Z < 1 \quad \dots 3,$$

у протилежному разі вона не має сенсу.

Слід відмітити, що співвідношення 3 має загальний характер незалежно від типу розподілу і ймовірності  $P$  і повинно обов'язково братися до уваги при розробці методик контролю якості.

Питання про конкретне значення величини  $Z$  неоднозначне. Для контролю якості лікарських засобів нами запропоновано (1) вважати, що  $Z=0,3 \dots 4$ , тобто, що стандартне відхилення визначення за розроблюваною методикою не повинно перевищувати 30% від апріорно відомої величини  $S_{x_{j0}}$ .

Слід відмітити, що півкількісний облік апріорної інформації у фармацевтичному аналізі проводиться в методі стандарту. Концентрація аналізованого компонента у стандартному розчині обирається рівною або близькою номінальній концентрації в досліджуваному розчині, тобто робиться приблизна оцінка концентрації досліджуваної речовини. Кількісний же облік апріорної інформації (КОАІ) не проводиться, хоча, як буде показано нижче, це в окремих випадках, може суттєво спростити визначення.

Як було показано, КОАІ необхідний при виборі аналітичних довжин хвиль у похідній спектрофотометрії (1), де оптимізований таким чином аналіз дає можливість одержувати іноді більш точні результати для сумішей з відомими показниками вбирання, ніж у методі найменших квадратів, що порушує відоме співвідношення точності цих методів (2). Тому являло інтерес проведення КОАІ і в методі найменших квадратів.

Дослідження показує, що найбільш просто КОАІ проводиться в рамках модифікованого методу найменших квадратів (ММНК), який запропоновано для спектрофотометрії (1, 3), однак може бути узагальнений і на випадок будь-якого методу аналізу. Наприклад, у нас є  $m$  речовин, що характеризуються якимись концентраційними факторами  $C_j$  (концентрація, маса, мольна частка і т. д.) і  $n$  рівняннями зв'язку.

$$\sum_{j=1}^m E_{ij} \cdot C_j = A_i, \quad i=1, \dots, n \quad \dots 5$$

У цьому разі  $E_{ij}$  — деякі коефіцієнти цього зв'язку,  $A_i$  — деяка функція відгуку (оптична густина, кількість  $\gamma$ -еквівалентів у титриметрії, загальна маса і т. д.).

Записуємо рівняння 5 для деяких номінальних величин  $C_j^{ct}$  і ділимо на нього рівняння 5. Одержимо

$$\sum_{k=1}^m r_{ij} \cdot X_j = A_i / A_i^{ct} = d_i \quad \dots 6,$$

$$X_j = C_j / C_j^{ct}; \quad r_{ij} = E_{ij} \cdot C_j^{ct} / \sum_{k=1}^m E_{ik} \cdot C_k^{ct}. \quad \dots 7,$$

Тут  $r_{ij}$  — деякі узагальнені інформаційні коефіцієнти Каца-Розкіна.

Величини  $d_i$  визначаються з деякою похибкою  $S_{d_i}$ . Апріорно нам відомо, що величини  $X_j=1$  (тобто  $C_j=C_j^{ct}$ ) з похибкою  $S_{x_{j0}}$ . Тому КОАІ полягає в об'єднанні рівняння 6 з цією апріорною інформацією. Для простоти припустимо, що

$$S_{x_{j0}} = S_{x_0} \quad \dots 8,$$

$$S_{d_i} = S_d \quad \dots 9.$$

Рівняння 8 звичайно має місце у фармацевції (відносні межі коливань

різних компонентів препарату, припустимі за документацією, нерідко однакові). Рівняння 9 виконується у спектрофотометрії як постійність відносної дисперсії вимірювання оптичної густини при різних довжинах хвиль (4) і можна зробити припущення про його виконання в інших методах аналізу. Тоді рівняння КОАІ мають вигляд

$$\begin{cases} \sum_{j=1}^m r_{ij} \cdot X_j = d_i, S_d; i=1, \dots, n \\ X_j = 1, S_{x_0}; j=1, \dots, m. \end{cases} \dots 10$$

Поділивши кожне рівняння на відповідне стандартне відхилення, тобто вводячи вагові множники, і використовуючи нову перемінну

$$t = S_d / S_{x_0} \ll 1 \dots 11,$$

(як зазначено вище,  $S_{x_0}$  значно більше  $S_d$ ), одержимо

$$\begin{cases} \sum_{j=1}^m r_{ij} \cdot X_j = d_i, i=1, \dots, n \\ t \cdot X_j = t, j=1, \dots, m. \end{cases} \dots 12.$$

Розв'язок цієї системи методом найменших квадратів у матричному вигляді має вигляд

$$X = (P^T \cdot P)^{-1} \cdot P^T \cdot D = \sigma \cdot D \dots 13, \text{ де}$$

$P$  — об'єднана матриця коефіцієнтів лівої частини,

$D$  — вектор правих частин системи 12.

Рівняння 12, 13 характеризують модифікований метод найменших квадратів з кількісним обліком апріорної інформації (ММНКА). Аналіз цих рівнянь показує, що ММНКА ефективний для недовизначених систем (наприклад, аналіз трьох компонентів при одному рівнянні зв'язку), коли інші підходи не можна застосувати. Урахування співвідношення 3 показує, що в загальному випадку при наявності  $n$  рівнянь зв'язку можливе визначення з достатньою точністю не більше  $n$  сполук (загальна кількість сполук  $m > n$ ). Найбільш простий випадок — визначення однієї речовини (з  $m$  компонентів) при наявності одного рівняння зв'язку. При цьому можливе одержання критеріїв ефективності застосування ММНКА, прогнозованих похибок і розрахункової формули.

$n=1$ . Критерій ефективності:

$$r_j^2 / \sum_{k \neq j}^m r_k^2 \gg 1 \dots 14$$

Прогноз випадкової похибки:

$$S_{x_{jA}} \approx S_{x_0} \cdot \sum_{k \neq j}^m r_k^2 / \sum_{k=1}^m r_k^2 \dots 15$$

Розрахункова формула:

$$X_j = [r_j \cdot (d-1) / \sum_{k=1}^m r_k^2] + 1 \dots 16$$

При кількості рівнянь зв'язку 2 і більше відповідні рівняння типу 14—16 дуже складні і не мають практичного значення. Краще розв'язувати рівняння 6, 7, а прогноз випадкової похибки проводити за формулою

$$S^2_{x_{jA}} = S_d^2 \cdot \sum_{i=1}^{n+m} B_{ij}^2 \dots 17$$

При прогнозуванні загальної похибки визначення  $j$ -го компонента ураховують також похибку розведення (у нашому випадку 0,02%), як описано в літературі (5).

Таким чином, запропоновано принципово новий підхід до підвищення збіжності результатів аналізу, який полягає в кількісному

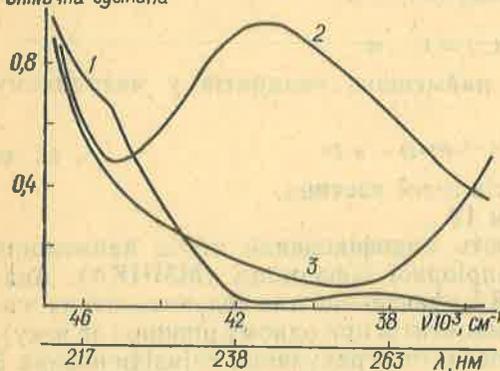
обліку апріорної інформації і використанні її при проведенні аналізу. З математичної точки зору цей підхід аналогічний визначенню концентрацій компонентів різними нерівноточними методами з розрахунком концентрацій з загальної сукупності вимірювань методом найменших квадратів (6). Нижче наведена експериментальна перевірка доцільності КОАІ в аналізі.

### Експериментальна частина

Експериментальну перевірку ефективності застосування ММНКА найзручніше проводити саме у спектрофотометрії через вільність вибору кількості рівнянь зв'язку (довжин хвиль). За приклад ми взяли застосовувані як лікарські суміші: 1. Фенкарол (Ф) — піридоксальфосфат (П) (5:1) і 2. Ф — П — сиднокарб (С) (10:2:1).

Дослідження проводили на спектрофотометрі «Спекорд М40» (НДР) з паспортною величиною  $S_{A,г} = 0,2\%$ , тобто  $S_d = 12 \cdot 0,2 = 0,28\%$ .

Оптична густина



Спектри вбирання наведені на рисунку. В таблиці 1 наведені оптичні характеристики сумішей на обраних для аналізу довжинах хвиль. При приготуванні розчинів стежили, щоб оптична густина знаходилась в оптимальному для вимірювання діапазоні (0,3—1,2), тому аналізовану

Спектри вбирання в аналітичній ділянці 0,002% розчинів фенкаролу (1), сиднокарбу (2) і піридоксальфосфату (3) в 95% спирті, що містить 0,01 моль/л хлористоводневої кислоти.

суміш 1, яка містить за номіналом 60 мкг/мл Ф і 12 мкг/мл П, розводили вдвоє при вимірюванні оптичної густини при 224 нм. Аналогічно суміш 2, що містить за номіналом 200 мкг/мл Ф, 40 мкг/мл П і 20 мкг/мл С, розводили в 10 разів при вимірюванні оптичної густини в короткохвильовому діапазоні (220 нм). Відповідні операції проводили з розчинами стандартів. Для зменшення похибки розведення (ця похибка особливо велика при використанні піпеток малого об'єму) всі аліквоти відбирали ваговим способом, зважуючи колби до і після вміщування в них відповідних аліквот. Склад сумішей варіювали так, щоб  $S_{x0} \approx 10\%$ .

Таблиця 1

Спектральні характеристики досліджуваних компонентів і сумішей при аналітичних довжинах хвиль

Довжина хвилі, нм	Фенкарол			Піридоксальфосфат			Сиднокарб		А ст	
	Е	$\Gamma_{cm} \text{ № 1}$	$\Gamma_{cm} \text{ № 2}$	Е	$\Gamma_{cm} \text{ № 1}$	$\Gamma_{cm} \text{ № 2}$	Е	$\Gamma_{cm} \text{ № 2}$	см № 1	$\Gamma_{cm} \text{ № 2}$
220	344,9		0,8505	180,9		0,0893	224,3	0,0602		0,803*
224	266,6	0,8931		159,6	0,1069		262,5		0,847**	
230	114,1	0,8216		123,8	0,1784		340,7		0,797	
232	78,4	0,7768		112,6	0,2232		368,9		0,579	
245	7,57		0,1291	34,1		0,1163	442,5	0,7546		1,225

\* Концентрація всіх компонентів зменшена в 10 разів.

\*\* Концентрація всіх компонентів у стандарті і досліджуваному розчині зменшена вдвоє.

Схема методики визначення концентрації компонентів: точну навážку аналізованої суміші вміщують у склянку, приливають близько 25 мл розчинника (95% спирт + 0,1 моль/л хлористоводнева кислота (9:1), нагрівають протягом 5 хв на водяному огрівнику ( $t^\circ = 70 \pm 5^\circ C$ ), остиглий розчин кількісно переносять у мірну колбу і доводять роз-

чинником до мітки. Одержаний розчин розводять, причому аліквоти відбирають ваговим способом, як зазначено вище. Паралельно готують робочий стандартний розчин, який являє собою точну номінальну суміш компонентів, що визначаються. На обраних довжинах хвиль вимірюють оптичні густини досліджуваного і робочого стандартного розчину.

Якщо аналіз проводиться в однохвильовому варіанті, концентрації компонентів розраховують за формулою 14, якщо в багатохвильовому, — то за формулою 13. Прогноз відносних стандартних відхилень проводять за формулами 15 і 17 відповідно. При прогнозуванні виходили з того, що  $S_{x0} = 10\%$ ;  $S_d = 0,28\%$ ;  $t = 0,028$ .

Таблиця 2

Результати визначення фенкаролу в сумішах фенкарол — піридоксальфосфат (5:1) з використанням апріорної інформації

№ суміші	Введено, у % до номінального		Знайдено фенкаролу, у % до введеного		
	Ф	П	λ 224 нм	λ 230 нм	λ 232 нм
1	110,0	90,0	97,5	95,9	94,8
2	91,0	110,0	102,5	103,5	104,0
3	90,6	90,7	99,8	100,3	99,0
4	109,5	109,7	97,9	99,4	99,5
5	109,0	91,0	97,1	97,0	96,2
6	90,0	109,0	102,7	104,6	105,5
7	100,0	100,0	99,4	100,5	100,0

Метрологічні характеристики

$\bar{X}$	100,0	100,0	99,6	100,2	99,9
$S_x$	9,5	9,5	2,2	2,9	3,6
$S_x^{пр}$			1,6	2,6	3,2
$(S_x/S_x^{пр})^2$			1,9	1,2	1,3

Таблиця 3

Результати визначення концентрацій компонентів у сумішах фенкарол (Ф) — піридоксальфосфат (П) — сиднокарб (С) (10:2:1) з використанням апріорної інформації

№ суміші	Введено, у % до номінального			Знайдено у % до введеного				
				розрахунок за окремими λ		розрахунок за МНК *		
	Ф	П	С	Ф, λ 220 нм	С, λ 245 нм	Ф	С	П
1	113,8	107,5	115,3	99,0	97,9	99,8	99,1	96,1
2	106,3	115,0	114,6	101,5	98,6	101,5	100,6	89,4
3	91,7	92,7	85,8	99,6	101,8	99,4	99,3	104,7
4	84,3	102,6	101,3	103,6	98,0	101,0	100,5	96,3
5	96,8	85,4	85,7	98,3	101,2	98,9	97,5	114,0
6	100,9	97,4	91,0	98,8	102,3	99,5	100,0	101,5
7	99,0	100,2	99,3	100,6	100,7	100,6	100,7	99,8

Метрологічні характеристики

$\bar{X}$	98,9	100,1	99,0	100,2	100,1	100,1	99,7	100,3
$S_x$	9,6	9,7	12,5	1,73	1,71	0,87	1,13	7,2
$S_x^{пр}$				1,57	2,49	1,00	1,41	9,9
$(S_x/S_x^{пр})^2$				1,2	0,47	0,76	0,64	0,53

\*Формула 13.

У випадку, коли знайдені концентрації виражені у процентах до введених, експериментальне відносне стандартне відхилення знаходять, приймаючи  $\bar{X}$  за 100% і кількість степенів вільності рівною кількості аналізованих сумішей.

Склад аналізованих сумішей і результати аналізу наведені в табл. 2 і 3. В усіх випадках експериментальна і прогнозована дисперсії

задовольняють критерію  $X^2$  для обраних статистичних умов ( $0,24 < X^2/f = S_x/S_x^{np} < 2,3$ ), що свідчить про правильність викладеної вище теоретичної моделі описання експерименту.

Як видно з даних, наведених в табл. 2, визначення  $\Phi$  в суміші з П, проведене при 224 нм, характеризується мінімальною похибкою. Максимальну величину відносного стандартного відхилення дає визначення при  $\lambda = 232$  нм, що пояснюється зменшенням інформаційного коефіцієнта  $\Phi$  при переході від 224 нм до 230 і 232 нм (табл. 1). Згідно з формулою 15 зменшення інформаційного коефіцієнта компонента, що визначається, приводить до збільшення похибки його визначення. Так, з формули 15 виходить, що методика проведення аналізу, що передбачає вимірювання оптичної густини при 232 нм, для визначення фенкаролу некоректна, оскільки  $S_x\Phi > 3\%$ , що не задовольняє співвідношенням (3—4) при  $S_{x_0} = 10\%$ .

Результати, наведені в табл. 3, показують, що, вимірюючи оптичну густину сумішей  $\Phi - П - С$  при 220 і 245 нм, можна з задовільною точністю визначити  $\Phi$  і  $С$  як в однохвильовому, так і в двоухвильовому варіанті (права частина таблиці). Причому другий варіант аналізу характеризується значно меншими величинами відносних стандартних відхилень. Оскільки інформаційні коефіцієнти  $\Pi$  малі (табл. 1), то похибка його визначення знижується незначно у порівнянні з апіорно відомою величиною (10%). Похибки ж визначення  $\Phi$  і  $С$  при проведенні аналізу з КОАІ знижуються істотно і не перевищують 1,5%.

Таким чином, показано доцільність використання в аналізі апіорної інформації. Пропонований підхід дає можливість значно спростити аналіз без втрати точності, а в деяких випадках, при недостатності інформації, дозволяє провести визначення концентрацій, принципово неможливе у звичайних варіантах аналізу.

1. Гризодуб А. И., Асмолова Н. Н., Георгиевский В. П. и др. // Журн. аналит. химии.— 1989.— Т. 44, № 12.— С. 2199—2206.
2. Гризодуб А. И., Асмолова Н. Н., Левин М. Г. и др. // Там же.— Т. 43, № 12.— С. 2170—2178.
3. Гризодуб А. И., Левин М. Г., Георгиевский В. П. // Там же.— 1984.— Т. 39, № 11.— С. 1987—1990.
4. Гризодуб А. И., Левин М. Г., Георгиевский В. П., // Там же.— 1987.— Т. 42, № 9.— С. 1589—1597.
5. Демиденко Е. З. Линейная и нелинейная регрессия.— М.: Финансы и статистика, 1981.— 302 с.
6. Дубровкин И. М., Беликов В. Г. Производная спектрометрия. Теория, техника, применение.— Изд-во Ростов. ун-та, 1988.— 142 с.

Надійшла в редакцію 09.07.91.

А. И. Гризодуб, Ю. В. Подпружников, В. П. Георгиевский

#### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ УЧЕТ АПРИОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Предложен новый подход к анализу многокомпонентных лекарственных средств, заключающийся в количественном учете априорной информации о качестве выпускаемых препаратов. Излагаются теоретические основы такого подхода, приводятся критерий эффективности его применения и расчетные формулы. На примере определения концентраций в двух- и трехкомпонентных модельных смесях показана целесообразность использования априорной информации в анализе. Предлагаемый подход позволяет значительно упростить анализ без потери точности, а при недостатке информации — провести определение, в обычных вариантах анализа невозможное.

A. I. Grizodub, Yu. V. Podpruzhnikov, V. P. Georgiyevsky

#### QUANTITATIVE EVALUATION OF APRIORI INFORMATION IN CONTROLLING THE QUALITY OF MULTICOMPONENT DRUGS

#### SUMMARY

Basic problem are reported of a new approach to the control of the quality of multicomponent drugs. On the example of spectrophotometric determination of concentrations in two- and three-component model mixtures the authors showed the efficacy

and expediency of using this approach based on a quantitative evaluation of apriori information.

Use of this approach is also possible in titrimetric, gravimetric and other methods of analysis.

© В. М. Садівський, В. В. Петренко, 1991

УДК 543.544

В. М. САДІВСЬКИЙ, В. В. ПЕТРЕНКО

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛІПРАМІНУ

Запорізький медичний інститут

Меліпрамін — N-(3-диметиламінопропіл)-імінобензилу гідрохлорид — широко застосовується в медицині як антидепресант (3).

Згідно з нормативно-технічною документацією меліпрамін кількісно визначають титруванням хлорною кислотою в неводному середовищі (1). Відомі також флуорометричний (6), спектрофотометричний (4, 5) методи кількісного визначення меліпраміну, однак ці методи не знайшли широкого застосування у фармацевтичному аналізі, оскільки відрізняються тривалістю виконання аналізу, необхідністю використання не завжди доступної апаратури або порівняно невисокою чутливістю.

Метою даної роботи було вивчення можливості використання реакції 2-нітроіндандіону-1, 3 для кількісного визначення меліпраміну та опрацювання способу його визначення.

Експериментально встановлено, що оптимальним розчинником є диметилформамід (ДМФА) кваліфікації х. ч. Реакція проходить при нагріванні на киплячому водяному огрівнику протягом 10 хв. При цьому виникає вишнево-фіолетове забарвлення, густина якого практично не змінюється 3 години.

Продукт реакції меліпраміну з 2-нітроіндандіоном-1, 3 має максимум вбирання при 570 нм. Розрахунок аналітичних показників, що характеризують чутливість реакції, проводять за відомими формулами (2).

Дані, наведені в табл. 1., показують високу чутливість реакції: відкривальний мінімум меліпраміну — 1,35 мкг/мл.

**Кількісне визначення меліпраміну у препараті.** Точну навážку меліпраміну в межах 0,0076—0,0450 г розчиняють у ДМФА в мірній колбі на 100 мл і доводять до мітки цим же розчинником. 1 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу місткістю 25 мл, додають 1 мл 1% розчину 2-нітроіндандіону-1,3 в ДМФА і нагрівають на киплячому водяному огрівнику 10 хв. Після охолодження реакційну суміш доводять до мітки ДМФА. Паралельно проводять дослід із стандартним розчином препарату меліпраміну, виготовленим шляхом розчинення 0,0300 г (точно) препарату у 100 мл ДМФА, і розчином-фоном.

Оптичну густину вимірюють за допомогою спектрофотометра при 570 нм, використовуючи кювети з шаром завтовшки 1 см.

Вміст меліпраміну у препараті в процентах розраховують за формулою

$$C = \frac{D \cdot 100 \cdot 25 \cdot C_0}{D_0 \cdot P \cdot l}, \text{ де}$$

Таблиця 1

Показники чутливості реакції меліпраміну-2-нітроіндандіон-1,3

Аналітичний показник	Числові значення
Молярний коефіцієнт вбирання	11750
Питоме вбирання	0,03708
Коефіцієнт Сендела	0,02697
Коефіцієнт Коха і Коха — Дедіца (відкривальний мінімум), мкг/мл	1,35
Питомий показник вбирання	262,3
Межі концентрацій, які підпорядковуються закону світловбирання, мг/100 мл	0,3—1,8

$D$  — оптична густина досліджуваного розчину,  
 $D_0$  — оптична густина стандартного розчину,  
 $C_0$  — концентрація стандартного спектрофотометрованого розчину (0,0012 г в 100 мл).  
 $P$  — наважка, г,  
 $l$  — товщина шару, см.

Точність розробленої методики була перевірена на модельній лікарській формі — таблетках по 0,025 г, приготовлених відповідно до Державної фармакопеї СРСР X видання (1).

Таблиця 2

Результати кількісного визначення меліпраміну у препараті та модельній лікарській формі

Об'єкт дослідження	Наважка, г	Оптична густина		Знай-дено, %	Метрологічні характеристики
		$D$	$D_0$		
Препарат	0,0150	0,199	0,401	99,25	$\bar{X}=99,64$ $S^2=0,1480$ $S=0,3847$ $S_{-}=0,1571$ $\bar{X}$ $\Delta\bar{X}=\pm 0,4036$
	0,0200	0,265		99,13	
	0,0316	0,421		99,67	
	0,0360	0,481		99,96	
	0,0400	0,535		100,1	
	0,0420	0,560		99,75	
Меліпраміну 0,025 Допоміжних речовин до одержання таблеток масою 0,1	0,0161	0,110	0,411	99,74	$\bar{X}=99,83$ $S^2=0,2416$ $S=0,4915$ $S_{-}=0,2007$ $\bar{X}$ $\Delta\bar{X}=\pm 0,5157$
	0,0273	0,187		100,0	
	0,0391	0,267		99,69	
	0,0522	0,360		100,7	
	0,0730	0,498		99,59	
	0,0884	0,601		99,25	

Таблиця 3

Результати кількісного визначення меліпраміну в заводській лікарській формі

Об'єкт аналізу	Знай-дено, г	Припустимі відхилення, %	
		за НТД	згідно з розробленим способом
Драже по 0,025	0,02484	$\pm 10$	0,64
	0,02365		5,40
Серія 456980287	0,02474		1,04
	0,02407		3,72
	0,02510		0,40
	0,02543		1,72
	0,02415		3,56
Серія 442090786	0,02528		1,12
	0,02461		1,56
	0,02419		3,24
	0,02502		0,08
	0,02487		0,52

Кількісне визначення меліпраміну в модельній лікарській формі. Точну наважку штучно приготовленої таблеткової маси в межах 0,0152—0,0900 г розчиняють у ДМФА в мірній колбі місткістю 50 мл і доводять до мітки цим же розчинником. Розчин фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а з наступних відбирають 1 мл і далі поступають, як описано вище.

Розрахунок вмісту меліпраміну у процентах проводять за формулою

$$C = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot C_0 \cdot 0,1}{D_0 \cdot P \cdot l \cdot 0,025}, \text{ де}$$

0,025 — вміст меліпраміну в модельній лікарській формі.

Результати кількісного визначення меліпраміну у препараті та модельній лікарській формі наведені в таблиці 2.

Розроблені методики були апробовані на заводській лікарській формі — драже по 0,025 г. Результати визначення меліпраміну проводили згідно з загальновідомою формулою і наведені в таблиці 3.

Аналіз результатів, наведених в табл. 2 і 3, показує, що опрацьований спосіб характеризується достатньою точністю і репродуктивністю.

#### Висновки

1. На основі реакції взаємодії 2-нітроіндантіону-1,3 з меліпраміном розроблено методику спектрофотометричного визначення меліпраміну у препараті та заводській лікарській формі — драже.

2. Запропонований метод простий у виконанні, високочутливий і репродуктивний, може бути легко застосований в контрольно-аналітичних лабораторіях та ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.

1. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд. — М.: Медицина, 1968.— С. 367—370.
2. Марченко З. Фотометрическое определение элементов.— М.: Мир, 1973.— С. 21.
3. Мащковский М. Д. Лекарственные средства : В 2-х ч.— М.: Медицина, 1985.— Ч. 1.— С. 94—96.
4. Петренко В. В., Ротберг Ю. Т., Вдовико Е. А. А. с. № 721712, G 01 N 21/02 (СССР). Способ количественного определения имизина.— Заявлено 05.07.77; Опубл. 15.03.80. Бюл. № 10.
5. Klinge D., Beyer K.-H. // Dtsch. Apoth.—Ztg.— 1968.— Jg. 108, N 22.— S. 780—783.
6. Westertung D., Borg K. O., Legerström P. O. // Acta pharmac. Sci.— 1972.— Vol. 9, N 1.— P. 47—52.

Надійшла в редакцію 25.01.91.

В. М. Садивский, В. В. Петренко

#### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛИПРАМИНА

Изучены условия реакции 2-нитроиндантдиона-1,3 с мелипрамином и разработана методика количественного спектрофотометрического определения мелипрамина в субстанции и драже.

Методика простая в выполнении, высокочувствительная, легко реализуемая в практике контрольно-аналитических лабораторий и ОТК химико-фармацевтических заводов.

Результаты количественного определения характеризуются высокой точностью и воспроизводимостью.

V. M. Sadiovsky, V. V. Petrenko

#### SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF MELIPRAMIN

#### SUMMARY

Studied were the reactions of 2-nitroindandion-1,3 with melipramin and a method is proposed of quantitative spectrophotometric determination of melipramin in substance and dragee.

© Колектив авторів, 1991

УДК 615.32:543.544

М. Г. ЛЕВІН, Н. М. АСМОЛОВА, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ

#### СПІЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН КИСЛОТНОГО ТА ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

У наш час найнадійшим та найуніверсальнішим методом аналізу складних багатокомпонентних сумішей (зокрема лікарських засобів) є вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Однак застосування ВЕРХ ускладнюється, коли частина компонентів має кислотні

властивості, а частина — основні (бо в нейтральних елюентах піки кислотних або основних компонентів розмиті завдяки дисоціації).

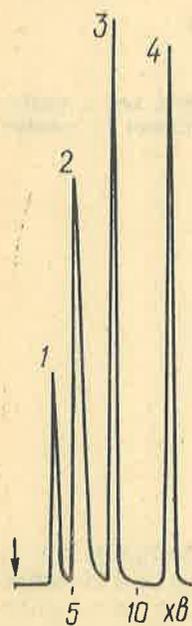
Традиційний метод пригнічення іонної дисоціації в оберненофазній хроматографії (ОФХ) (1) у цій ситуації принципово непридатний, бо якщо пригнічити дисоціацію кислотних компонентів, то посилиться дисоціація основних і навпаки. Вихід з цієї суперечності ми бачимо у використанні іон-парної хроматографії в поєднанні з методом іонного пригнічення. Можливі два варіанти: 1) пригнічення дисоціації основних компонентів та іон-парна хроматографія кислотних; 2) пригнічення дисоціації кислотних компонентів та іон-парна хроматографія основних.

Порівнюємо обидва варіанти, беручи до уваги те, що сорбенти для ВЕРХ на силікагелійній матриці (а це всі доступні високоефективні сорбенти) стабільні в інтервалі  $2 < \text{pH} < 7,5$  (1). Очевидно, для сорбентів на силікагелійній матриці перший варіант мало придатний, оскільки навіть при  $\text{pH} 7,5$  пригнічується дисоціація тільки дуже слабких основ, крім того, тільки достатньо сильні кислоти практично повністю дисоційовані, у той час як знаходження визначеного компонента в іонній формі — головна умова іон-парної хроматографії.

Другий варіант більш прийнятний, бо при  $\text{pH} 2-5$  пригнічується дисоціація слабких кислот і, крім того, у цьому інтервалі  $\text{pH}$  органічні основи звичайно існують в іонній формі, бо виконується визначена вище умова іон-парної хроматографії.

Таким чином, спільне визначення кислотних та основних компонентів лікарських засобів доцільно проводити в режимі поєднання іон-парної хроматографії основних компонентів з хроматографією пригнічення дисоціації кислотних компонентів.

Продемонструємо це положення на конкретному прикладі спільного визначення ортофену (ВФС 42-1528-85), димедролу (ДФ Х, ст. 225) і тримекаїну (ФС 42-2390-85). Ортофен є натрієвою сіллю, біологічно активна частка молекули якої має кислий характер. Тримекаїн та димедрол — гідрохлориди, біологічно активні частки молекули яких мають основний характер. Спроба використати перший з розібраних вище варіантів аналізу, як і очікувалось, не привела до задовільних результатів. При  $\text{pH} 7,5$  одержати задовільні піки компонентів не вдалося (застосовувались рухливі фази: аміачний буферний розчин — ацетонітрил з іон-парними домішками). Підбір умов за другим варіантом привів до наступних параметрів: хроматограф — Міліхром; стальна колонка  $2 \times 64$  мм, заповнена сорбентом Сепарон С 18 з розмірами зерна від 4,5 до 5,5 мкм; рухлива фаза: 0,2 М фосфатний буферний розчин з  $\text{pH} 2,4$  — ацетонітрил (55:45); швидкість подачі рухливої фази 100 мкл/хв, аналітична довжина хвилі спектрофотометричного детектора 200 нм; час інтеграції сигналу 0,3 с. Як реєстратор використовували інтегратор-самописець Waters 740, внутрішній стандарт — метилсаліцилат. Відмічено, що в цьому випадку фосфатний буферний розчин має значення як пригнічувача дисоціації ортофену ( $\text{pH} 2,4$ ), так і постачальника іонних пар для основ димедролу і тримекаїну (значення фосфат-іона як іонної пари для основ відзначалось, наприклад у роботі (2)).



Типова хроматограма (умови в тексті):

1 — тримекаїну, 2 — димедролу, 3 — метилсаліцилату, 4 — ортофену.

Для демонстрації метрологічних характеристик обраної методики зупинимося на модельних сумішах з співвідношенням ортофену, димедролу і тримекаїну, близьким до деякого номінального (3:3:1). Для приготування модельних сумішей стандарту точні наважки компонентів (тримекаїну близько 0,025 г, димедролу близько 0,075 г, ортофену близько 0,075 г) вміщують у мірну колбу місткістю 250 мл і доводять об'єми сумішню вода — спирт 95% (1:1) до мітки (наважки при виготовленні стандартного розчину становили: тримекаїну 0,0250 г, димедролу 0,0750 г, ортофену 0,0750 г). По 20 мл одержаних розчинів вміщують у флакони місткістю 25 мл, додають по 2 мл розчину метилсаліцилату і перемішують. Розчин метилсаліцилату готують таким способом: від 0,12 до 0,14 г метилсаліцилату (ТУ 6-09-2660-78, ч.) вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл і доводять об'єм розчину спиртом 95% до мітки. Об'єм проб, які вводили у хроматограф, становить 8 мкл. Типова хроматограма наведена на рисунку.

Лінійна залежність площі піка на хроматограмі від кількості речовини у пробі виконувалась: для тримекаїну від 0,1 до 4 мкг, для димедролу від 0,3 до 15 мкг, для ортофену від 0,3 до 25 мкг (проби, які вводили у хроматограф, були відповідно близько 0,8, 2, 4, 2,4 мкг).

Величини  $X_T$ ,  $X_D$ ,  $X_O$  (знайдено у процентах до введенного тримекаїну, димедролу та ортофену відповідно) розраховували за формулами

$$X_T = \frac{V_T}{V_T^{ст}} \cdot \frac{a_T^{ст}}{a_T} \cdot 100; \quad X_D = \frac{V_D}{V_D^{ст}} \cdot \frac{a_T^{ст}}{a_T} \cdot 100; \quad X_O = \frac{V_O}{V_O^{ст}} \cdot \frac{a_O}{a_O^{ст}} \cdot 100, \text{ де}$$

$V_T$ ,  $V_T^{ст}$ ,  $V_D$ ,  $V_D^{ст}$ ,  $V_O$ ,  $V_O^{ст}$  — відношення площ піків тримекаїну, димедролу та ортофену до площі піка метилсаліцилату на відповідній хроматограмі для модельної суміші та стандарту (індекс «ст»),

*Результати аналізу модельних сумішей ортофену, димедролу і тримекаїну*

Модельна суміш	Введено у процентах до номінального			Знайдено у процентах до номінального (N=5, P=0,95)					
	ортофену	димедролу	тримекаїну	ортофену		димедролу		тримекаїну	
				X	A*	X	A	X	A
1	102,3	99,1	101,4	100,9	1,8	103,4	3,0	97,2	3,5
2	87,6	108,3	92,4	97,8	1,4	101,5	2,8	104,4	5,0
3	112,8	88,1	117,8	105,4	5,6	99,7	1,9	98,1	4,3
4	85,3	91,7	120,3	102,9	3,8	104,0	5,6	96,9	4,0
5	105,7	94,3	93,2	100,3	2,4	99,2	3,3	97,3	3,8

\* A — довірчий інтервал (N=5, P=0,95).

$a_T$ ,  $a_T^{ст}$ ,  $a_D$ ,  $a_D^{ст}$ ,  $a_O$ ,  $a_O^{ст}$  — наважки тримекаїну, димедролу та ортофену відповідно, взяті для приготування модельної суміші і стандартного розчину.

Результати аналізу модельних сумішей за цією методикою (див. табл.) свідчать, що вона дає добре відтворені результати.

## Висновки

1. Спільне ВЕРХ визначення лікарських речовин, які мають кислотний та основний характер, доцільно проводити в режимі іон-парного визначення основ та пригнічення дисоціації кислот.

2. Запропоновано методику спільного визначення ортофену, димедролу і тримекаїну методом ВЕРХ у режимі іон-парного хроматографування димедролу і тримекаїну при пригніченні дисоціації ортофену.

1. Стыскин Е. Л., Ицксон Л. Б., Брауде Е. В. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография.— М.: Химия, 1986.— 288 с.

2. Тенников М. Б., Шевченко А. А. // Журн. аналит. химии.— 1988.— № 5.— С. 953.

Надійшла в редакцію 02.07.90.

М. Г. Левин, Н. Н. Асмолова, В. П. Георгиевский

## СОВМЕСТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ КИСЛОТНОГО И ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Показано, что совместное определение методом ВЭЖХ лекарственных веществ, имеющих кислотный и основной характер, целесообразно проводить в режиме ион-парного определения оснований при подавлении диссоциации кислот. Предложена методика совместного определения ортофена, димедрола и тримекаина методом ВЭЖХ. Ортофен определяется в режиме подавления ионной диссоциации, тримекаин и димедрол — в режиме хроматографии ионных пар.

*M. G. Levin, N. M. Asmolova, V. P. Georgiyevsky*

## JOINT DETERMINATION OF DRUG OF ACID AND BASE CHARACTER BY THE METHOD OF HIGHLY-EFFECTIVE FLUID CHROMATOGRAPHY

### SUMMARY

It was proved that joint determination of acid and base drugs using the method of highly-effective fluid chromatography is expedient to carry out in the regime of ion-paired assessment based on suppression of acid dissociation.

A method is proposed of joint determination of orthophen, dimedrol and trimecaine using highly-effective fluid chromatography. Orthophen was determined in the regime of suppression of ionic dissociation, trimecaine and dimedrol — in the regime of chromatography of ionic pairs.

© Колектив авторів, 1991

УДК 543.544

*В. Є. РУЧКІН, Н. О. ТЮКАВКІНА, І. А. РУЛЕНКО, Н. К. АХТАНОВА,  
Ю. А. КОЛЕСНИК, В. І. ЛИТВИНЕНКО*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ ХАЛКОНІВ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

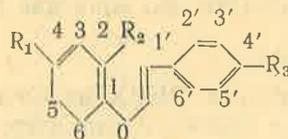
Московська медична академія ім. І. М. Сеченова,  
Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів

Халкони широко розповсюджені в рослинному світі. Чимало з них біологічно активні і є компонентами фітохімічних лікарських засобів. Оскільки для вивчення препаратів рослинного походження нині все ширше застосовується метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), являло інтерес встановлення взаємозв'язку між структурою халконів та їх хроматографічною поведінкою. Систематичного вивчення природних халконів методом ВЕРХ не проводилось.

В опублікованих раніше роботах (3—7) досліджувались цим методом тільки синтетичні халкони, що містили в 4- і 4'-положеннях замісники неприродного характеру.

### Експериментальна частина

Об'єктами дослідження були модельні халкони, які містили різну кількість ОН- і ОСН<sub>3</sub>-груп у положеннях, характерних для природних сполук цього класу. Загальна структура



Аналіз проводили на рідинному хроматографі Spectra-Physics-8700 з УФ-детектором SP-8400.

Оптимальне хроматографування було досягнуто в системі ацетонітрил—оцтова кислота—вода (37:3:60 об.%) на колонці (100××4,6 мм), заповненій обернено-

Таблиця 1

Хроматографічна поведінка модельних халконів

Номер структури	Замісники	Час утримування $t_R$ , хв	Вклад замісника, $\Delta t_R$
(1)	$R_1=R_2=R_3=H$	20,53	
(2)	$R_1=OH,$ $R_2=R_3=H$	7,09	-0,462
(3)	$R_2=OH,$ $R_1=R_3=H$	35,83	+0,242
(4)	$R_3=OH,$ $R_1=R_2=H$	6,61	-0,492
(5)	$R_1=OCH_3,$ $R_2=R_3=H$	23,29	+0,055
(6)	$R_3=OCH_3,$ $R_1=R_2=H$	20,41	-0,003

фазним сорбентом Spheri  $C_{18}$  з величиною частинок 5 мкм. Детектування проводили при 360 нм. Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

Досліджувані сполуки синтезовані за методиками (1, 2). Хроматографуванню піддавались метанольні розчини модельних сполук з концентрацією 40 мкг/мл.

Вивчення взаємозв'язку хроматографічної поведінки халконів з їх структурою проводили на базі порівняння часу утримування  $t_R$  незаміщеного халкону з  $t_R$  його похідних.

Як і очікували, на величину  $t_R$  впливає не тільки природа замісника, але і його положення в молекулі халкону. Розглядаючи вплив гідроксилування на прикладі сполук 2—4 (табл. 1), ми встановили, що введення однієї ОН-групи в положення 4 або 4' значно підвищує полярність халкону. У випадку 2-гідроксихалкону (структура 3) спостерігали зворотне — значення  $t_R$  зросло в 1,5 раза, що, очевидно, пояснюється утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між 2-ОН і карбонільною групами. Наявність  $OCH_3$ -групи в 4- або 4'-положенні (сполуки 5 і 6) приводить лише до незначної зміни  $t_R$  відносно незаміщеного халкону.

Таблиця 2

Хроматографічна поведінка полізаміщених халконів

Номер структури	Замісники	Розраховані значення $t_R$ , хв	Експериментальні значення $t_R$ , хв
(7)	$R_1=H,$ $R_2=R_3=OH$	11,53	11,22
(8)	$R_2=H,$ $R_1=OH,$ $R_3=OCH_3$	7,04	6,95
(9)	$R_2=H,$ $R_1=R_3=OH$	2,28	2,69
(10)	$R_2=H,$ $R_1=R_3=$ $=OCH_3$	23,12	22,16
(11)	$R_1=H,$ $R_2=OH,$ $R_3=OCH_3$	35,56	38,11
(12)	$R_2=H,$ $R_1=OCH_3,$ $R_3=OH$	7,51	6,62
(13)	$R_1=R_2=$ $=R_3=OH$	3,98	4,14

Вклади окремих замісників у хроматографічну поведінку ( $\Delta t_R$ ) були розраховані як різниця логарифмів значень  $t_R$  монозаміщеного і незаміщеного халконів (табл. 1).

Припускаючи адитивність впливу окремих функціональних груп в ди- і тризаміщених халконах, ми встановили формулу, яка дає можливість прогнозувати їх  $t_R$

$$\lg t_{R_x} = \lg t_{R_0} + \sum \Delta t_{R_i} \text{ де}$$

$t_{R_x}$  — час утримування досліджуваного халкону,

$t_{R_0}$  — час утримування незаміщеного халкону.

Розраховані за даною формулою значення  $t_R$  для халконів 7—13 задовільно погоджуються з експериментальними даними (табл. 2).

#### Висновок

Одержані результати можуть бути використані для математичного прогнозування структури халконів за величиною їх  $t_R$  при ідентифікації халконових компонентів в лікарських засобах рослинного походження.

1. Geissman T. A., Clinton R. O. // J. Am. Chem. Soc.— 1946.— Vol. 68.— P. 697—700.
2. Klinke P., Gibian H. // Ber.— 1961.— N 1.— S. 26—38.
3. Chretien J. R., Walczak B., Morin-Allory L. et al. // J. Chromatogr.— 1986.— Vol. 371.— P. 253—267.
4. Walczak B., Chretien J. R., Dreux M. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 353.— P. 123—137.
5. Walczak B., Dreux M., Chretien J. R. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 353.— P. 109—121.
6. Idem. // Ibid.— 1989.— Vol. 464.— P. 237—249.

В. Е. Ручкин, Н. А. Тюкавкина, И. А. Руленко, Н. К. Ахтанова,  
Ю. А. Колесник, В. И. Литвиненко

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ХАЛКОНОВ  
МЕТОДОМ ВЭЖХ

Методом ВЭЖХ исследована взаимосвязь между структурой и хроматографическим поведением халконов, содержащих OH- и OCH<sub>3</sub>-группы в положениях, характерных для природных соединений этого класса.

V. E. Ruchkin, N. A. Tiukavkina, I. A. Rulenko,  
N. K. Akhtanova, Yu. A. Kolesnik, V. I. Litvinenko

EXAMINATION OF CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR OF CHALCONES  
BY THE METHOD OF HIGHLY-EFFECTIVE FLUID CHROMATOGRAPHY

SUMMARY

The method of highly-effective fluid chromatography was used to study the relationship between the structure and chromatographic behaviour of chalcones containing OH- and OCH<sub>3</sub>-groups in positions characteristic of natural compounds of this class.

© Колектив авторів, 1991

УДК 614.27

В. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, Л. П. СМІРНОВА, В. М. ШВАДЧАК

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ СРСР  
(1979—1989 рр.)

Львівський державний медичний інститут

У 1979 р. вийшов у світ довідник «Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР» (1). Він розглядається як офіційне джерело інформації Міжнародної фармацевтичної федерації, що включає основні дані про лікарські засоби (ЛЗ) в нашій країні (4). Друге видання зазначеного довідника («Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР» (2) відбиває стан арсеналу ЛЗ на 1989 р.

На основі порівняльного аналізу видань довідника 1979 та 1989 років ми вивчили динаміку арсеналу ЛЗ в СРСР за десятилітній період, у т. ч. за країнами-імпортерами, деякими фармакотерапевтичними групами, і встановили, що за цей період в нього було внесено мінімум уточнень, без яких результати статистичного аналізу мали б певні похибки. Наприклад, настойка женьшеню в довідник 1979 р. не включена, хоч у зазначений час вона використовувалась. Сумарно довідник 1979 р. включає 1110 ЛЗ, у т. ч. 926 — вітчизняних (83,4% від загальної кількості), а видання 1989 р. — 1397 ЛЗ, з яких 1071 — вітчизняних (76,7%). Таким чином, арсенал ЛЗ за 10 років зріс на 25,9%, у т. ч. вітчизняних — на 15,6%. У структурі виключених препаратів вітчизняні займають 78,9%, а у структурі нових ЛЗ — 61,8%. Отже, спостерігається тенденція до збільшення імпортованих ЛЗ. Кількісні дані, що характеризують динаміку арсеналу загалом, а також за окремими країнами-постачальниками, наведені в таблиці 1. В ній з сукупних даних про капіталістичні країни окремо виділені дані про Фінляндію, для якої виявлені власні характерні особливості динаміки імпорту ЛЗ в нашу країну.

Для кількісної характеристики динаміки арсеналу ЛЗ в таблиці 1 застосовували коефіцієнт (К) оновлення, що розраховували як відношення кількості нових ЛЗ до величини всієї сукупності ЛЗ (З), а також К стабільності. Останній розраховували як відношення кількості ЛЗ, що входять і в арсенал 1979 р. і в арсенал 1989 р., до величини всієї сукупності арсеналу 1979 р.

Таблиця 1

Арсенал лікарських засобів для медичної практики в СРСР (1979 та 1989 рр.)

Країна-постачальник	Кількість ЛЗ в арсеналі					К оновлення	К стабільності
	1979 р.	1989 р.	виключено ЛЗ	включено нових ЛЗ	ЛЗ, що входять в арсеналі 1979 р. та 1989 р.		
СРСР	926	1071	150	295	776	0,28	0,84
УНР	64	89	16	41	48	0,46	0,75
ДРВ	—	1	—	1	—	1,00	—
НДР	23	56	5	38	18	0,68	0,78
НРБ	9	19	1	11	8	0,58	0,89
ПНР	18	31	3	16	15	0,52	0,83
СРР	1	3	—	2	1	0,67	1,00
ЧССР	20	24	3	7	17	0,30	0,85
Югославія	23	49	6	32	17	0,65	0,74
Індія	3	11	1	9	2	0,82	0,67
Капіталістичні країни (без Фінляндії)	22	20	5	3	17	0,15	0,77
Фінляндія	1	23	—	22	1	0,96	1,00
Разом:	1110	1397	190	477	920	0,34	0,83

Таблиця 2

Арсенал лікарських засобів в СРСР за деякими фармакотерапевтичними групами (в 1979 р. та 1989 р.)

Фармакотерапевтична група	Кількість лікарських засобів у групі					К оновлення	К стабільності
	1979 р.	1989 р.	виключено	включено нових ЛЗ	ЛЗ, що входять у групу в 1979 р. та 1989 р.		
Антибіотики	65	79	12	26	53	0,33	0,82
Препарати, що застосовуються для лікування злоякісних новоутворень	37	53	3	19	34	0,36	0,92
Серцево-судинні засоби, в т. ч.: серцеві глікозиди	66	79	11	24	55	0,30	0,83
антиаритмічні засоби	22	14	8	—	14	0	0,64
інші	7	12	—	5	7	0,42	1,0
	37	53	3	19	34	0,36	0,92

Дані, наведені в табл. 1, свідчать, що за станом на 1989 р. найбільшими імпортерами ЛЗ в СРСР були Угорщина (6,4% від загального арсеналу), НДР (4,0%), Югославія (3,5%), ПНР (2,2%), ЧССР (1,7%), Фінляндія (1,6%), НРБ (1,4%), Індія (0,8%), а також Франція (0,6% від загального арсеналу).

Найінтенсивніше оновлювався арсенал ЛЗ, що надходили, зокрема, з НДР, Югославії. Слід звернути увагу на низьке значення коефіцієнта оновлення для ЛЗ, що надходять з капіталістичних країн (крім Фінляндії). Тому, можливо заслуговує вивчення питання інтенсифі-

кації поновлення арсеналу ЛЗ, що закуповуються в капіталістичних країнах, за рахунок більш сучасних препаратів. Величини К стабільності вказують на збереження в арсеналі ЛЗ значної кількості препаратів практично з кожної країни-постачальника (в середньому до 1989 р. зберігалося 83% арсеналу 1979 р.).

Далі ми перейшли до вивчення динаміки арсеналу за окремими фармакотерапевтичними групами, що застосовуються для лікування найпоширеніших захворювань (серцево-судинні ЛЗ, антибіотики, протипухлинні засоби). Одержані результати наведені в таблиці 2.

Отже, арсенал ЛЗ кожної з проаналізованих груп оновився приблизно однаково (відносно більш низьке значення загального К оновлення для серцево-судинних засобів зумовлено відсутністю нових препаратів серцевих глікозидів). З арсеналу 1979 р. повністю збереглися антиаритмічні засоби і значною мірою протипухлинні засоби, інші серцево-судинні (крім серцевих глікозидів).

Порівняння динаміки зазначених груп з динамікою всього арсеналу ЛЗ свідчить, що показники їх оновлення та стабільності суттєво не відрізняються. Лише для антиаритмічних ЛЗ характерно відносно більш інтенсивне оновлення арсеналу.

### В и с н о в к и

1. За період 1979—1989 рр. арсенал лікарських засобів в СРСР зріс на 25,9%, у т. ч. вітчизняних — на 15,6%. У структурі виключених препаратів вітчизняні займають 78,9%, а серед нових — 61,8%, що свідчить про тенденцію до збільшення імпорتنних препаратів.

2. У загальному арсеналі лікарських засобів (1397 назв за станом на 1989 р.) 6,4% імпортувалися з УНР, 4,8% — НДР, 3,5% — Югославії, 2,2% — ПНР, 17% — ЧССР, 1,6% — Фінляндії, 1,4% — НРБ, 0,8% — Індії, 0,6% — з Франції.

3. З лікарських засобів для лікування поширених захворювань (серцево-судинні, антибіотики, протипухлинні) найбільш високий коефіцієнт оновлення мають антиаритмічні засоби (0,42).

1. Ключев М. А., Бабаян Э. А. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР.— М.: Медицина, 1979.— 352 с.
2. Ключев М. А. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР.— М.: Медицина, 1989.— 512 с.
3. Кобзарь Л. В., Максудова Э. Г. // Фармация.— 1986.— № 3.— С. 9—12.
4. Oledzka R. // Farm. Polska.— 1984.— N 7.— S. 425—427.

Надійшла в редакцію 16.01.90.

Б. Л. Парновский, Л. Ф. Смирнова, В. Н. Швадчак

### АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АРСЕНАЛА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СССР (1979—1989 гг.)

Изучены справочники лекарственных средств, разрешенных к применению в СССР, 1979 г. и 1989 г. издания. Приведены статистические данные, характеризующие динамику арсенала в целом, по странам-импортерам и в разрезе отдельных фармакотерапевтических групп. Установлен ряд закономерностей динамики арсенала лекарственных средств в СССР.

*B. L. Parnovsky, L. P. Smirnova, V. M. Shvadchak*

### AN ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE ARSENAL OF MEDICINAL DRUGS IN THE USSR IN 1979—1989

#### SUMMARY

Statistical data are reported characterizing the regularities of development of the arsenal of medicinal drugs in the USSR for 1979—1989 in general and countries-importers as well as characterizing separate pharmacotherapeutic groups.

© Колектив авторів, 1991

УДК 547.732.547.775

О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА, О. Т. НОВИКЕВИЧ, О. Г. ДЕМЧУК

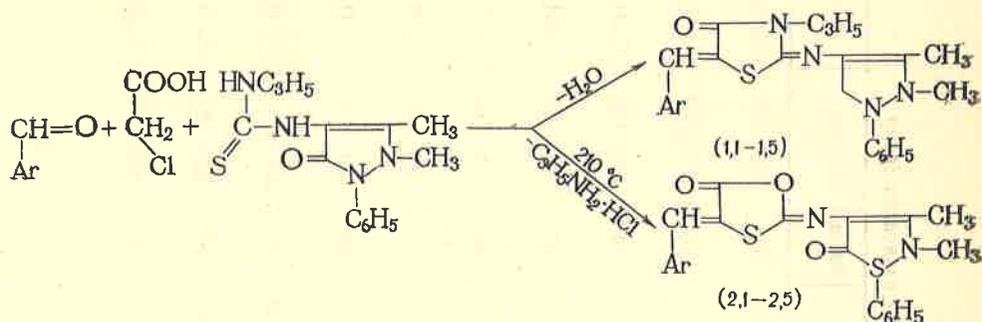
**СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН  
ПОХІДНИХ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ З ТІАЗОЛІДИНОВИМИ  
Й ОКСАТІОЛАНОВИМИ ЦИКЛАМИ В МОЛЕКУЛАХ**

Львівський державний медичний інститут

При конденсації похідних тіосечовини з монохлорацетатною кислотою утворюються 2-імінотіазолідони-4 (псевдотіогідантоїни), які при взаємодії з оксосполуками перетворюються в 5-іліден-2-імінотіазолідони-4 (1, 2). Для одержання останніх ми вперше запропонували проводити реакцію в одну стадію, тобто кип'ятити суміш монохлорацетатної кислоти з тіосечовинами й оксосполуками в льодяній ацетатній кислоті, причому, як правило, виходи кінцевих продуктів є вищими. Оскільки тривалість конденсації часто становить 20 год і навіть більше, ми поставили собі за мету вивчити температурний фактор і провести конденсацію при вищих температурах.

Як вихідну речовину було використано 1-аліл-3-(антипірил-4)-тіосечовину, а як оксосполуки — бензойний, п-хлорбензойний, п-нітробензойний і саліциловий альдегіди, а також опіанову кислоту. Реакції конденсації проводились в киплячій ацетатній кислоті і одночасно в порівняльних дослідах — в надлишку монохлорацетатної кислоти як розчинника при 210 °С.

Проведені досліди показали, що при зазначених конденсаціях одержуються різні продукти реакції, а саме: 5-іліден-3-аліл-2-(антипірил-4')-імінотіазолідони-4 або 4-іліден-2-(антипірил-4)-іміно-1,3-оксатіоланони-5 за схемою:



Для зв'язування хлоридної кислоти при конденсації в ацетатній кислоті додавався безводний ацетат натрію.

Проведені досліди показали, що всі синтезовані речовини є біологічно активними і гальмують ріст в розведенні 1:4000 кишкової і синьогнійної паличок, стафілококів, бацили антракоїду і грибка молочниці. Деякі з них проявляють виразну властивість гальмувати ріст дерматофітів (трихофіти, мікроспоріуми), а також спорів сибірки і псевдосибірки.

**Експериментальна частина**

Для одержання 4-іліден-2-(антипірил-4)-іміно-1,3-оксатіоланонів-5 (2,1—2,5, табл.) беруть 5 ммоль 1-аліл-3-(антипірил-4)-тіосечовини, 6 ммоль оксосполуки і 10 ммоль монохлорацетатної кислоти, добре розтирають і нагрівають 30 хв при 210 °С. При цьому реакційна суміш стає рідкою, а після охолодження закристалізовується. Твердий залишок розтирають і промивають кілька разів ефіром, а потім переكري-

Синтезовані похідні 4-аміноантипірину

Сполука	Аг	Вихід, %	Т. топ., °С	Емпірична формула	Вирахувано, %	Знайдено, %	УФ-спектри, λ <sub>макс</sub> , нм	ІЧ-спектри, см <sup>-1</sup>
1.1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	56	178—179	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	N 13,0 S 7,5	N 13,0 S 7,6	228—235, 327—329, 409—416	νC=O 1695, 1685, νC=C 1615, νC=N 1335, νC=O 1165
1.2	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	253—254	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	N 12,1 S 6,9	N 12,3 S 7,1	230—235, 328, 409—416	νC=O 1635, 1710, νC=C 1615, νC=N 1395, νC=O 1175, νC=Cl 1100
1.3	p-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	159—161	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	N 14,7 S 6,7	N 14,8 S 6,6	263—268, 348—352, 310	νC=O 1685, νC=C 1610, νN—O 1350, 1530, νC=O 1145
1.4	o-HOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	87	244—245	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	N 12,6 S 7,2	N 12,3 S 7,4	244—246, 288—297, 362—368	νC=O 1715, 1670, νC=C 1640, νC=N 1380, νC=O 1165, νO—H 3400
1.5	Опіанілден	56	101—103	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	N 10,5 S 6,2	N 10,4 S 6,5	210—215, 349—351, 305—330	νC=O 1645, νC=C 1645, νC—N 1380, νC=O 1165
2.1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	70	169—171	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	N 10,7 S 8,2	N 10,4 S 8,2	229—231, 263—268, 325—327	νC=O 1710, 1695, νC=C 1615, νC—N 1385, νC—O 1165
2.2	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	88	234—236	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	N 9,9 S 7,5	N 9,8 S 7,8	233—236, 263—268, 328—330	νC=O 1710, 1680, νC=C 1615, νC—N 1385, νC—O 1165
2.3	p-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	77	288 розкл.	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	N 12,8 S 7,3	N 13,0 S 7,2	395, 264—267, 343—344	νC=O 1750, 1705, νC=C 1610, νN—O 1540, νC—N 1385, νC—O 1165
2.4	o-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	87	220—221	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	N 10,3 S 7,9	N 10,0 S 7,6	230—232, 250, 363—370	νC=O 1740, 1695, νC—N 1380, 1340, νC—O 1155
2.5	Опіанілден	91	200—201	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	N 8,5 S 6,5	N 8,2 S 6,6	305—316, 354—361	νC=O 1745, 1695, νC—N 1380, νC—O 1160, νOH 3440

сталізують з бутанолу або розведеного етанолу. Одержані речовини забарвлені в жовтий або коричневий колір різних відтінків, майже нерозчинні у воді, добре розчинні в метанолі, етанолі, розчинні у хлороформі, ацетоні, при нагріванні — у вищих спиртах.

Для одержання 5-іліден-3-аліл-2-(антипірил-4)-імінотіазолідонів (1,1—1,5, табл.) беруть 5 ммоль аліантипірилтіосечовини, 6 ммоль оксосполуки, 15 ммоль безводного ацетату натрію, 10 ммоль монохлорацетату натрію і кип'яють 20 год у 80 мл ацетатної кислоти. Кип'яють 10 хв з активованим вугіллям, відфільтровують осад неорга-

нічних речовин. Фільтрат підпарюють, добре розтирають з водою. Осад, що утворюється, перекристалізують з бутанолу або ксилолу. Одержані речовини білого, жовтого і коричневого кольорів, добре розчинні у спиртах, при нагріванні — у воді, ксилолі, нерозчинні в ефірі.

## Висновки

1. При взаємодії 1-аліл-3-(антипірил-4)-тіосечовини з оксосполуками в надлишку монохлорацетатної кислоти як розчинника при 210 °С утворюються 4-іліден-2-(антипірил-4)-іміно-1,3-оксатіоланони-5.

2. При кип'ятінні суміші зазначеної тіосечовини і монохлорацетатної кислоти з оксосполуками в льодяній ацетатній кислоті одержують похідні 4-аміноантипірину з тіозолідиновими циклами в молекулах.

1. Владзимирская Е. В. // Журн. общей химии.— 1962.— Т. 32, № 6.— С. 2019—2022.
2. Ладная Л. Я., Маслова Л. И., Калашников Е. Я. // Химические исследования в фармации.— К.: Здоров'я, 1970.— С. 35—37.

Надійшла в редакцію 07.07.90.

© Б. П. Зоря, С. Г. Соломонова, 1991

УДК 615.282:547.551.52/074

Б. П. ЗОРЯ, С. Г. СОЛОМОНОВА

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СТУГЕРОНУ

Запорізький медичний інститут

Асортимент методів кількісного визначення стугерону (цинаризину) — транс-1-цинаміл-4-дифенілметилпіперидину — обмежений. Згідно з НТД (1) стугерон кількісно визначають методом кислотно-основного титрування в неводному середовищі. Метод малочутливий, вимагає застосування токсичних розчинників і титрантів.

Розроблений нами спектрофотометричний метод кількісного визначення препарату базується на взаємодії стугерону з динітробіндонкарбоною кислотою, в результаті чого утворюється забарвлена сполука з максимумом вбирання в ділянці 478—482 нм. За аналітичну хвилю вибрано довжину хвилі 480 нм. В результаті визначення оптимальних умов проведення реакції пропонуємо методику кількісного визначення субстанції і таблеткової маси стугерону.

**Методика.** Точну наважку субстанції розчиняють, а таблеткову масу обробляють в діоксані в мірній колбі на 50 мл і доводять до мітки цим же розчинником. 1 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25 мл, додають 2,5 мл 0,7% діоксанового розчину динітробіндонкарбонової кислоти, а через 1 хв доводять до мітки діоксаном.

Паралельно проводять дослід з 1 мл 0,06% розчину стугерону в діоксані (розчин робочого стандартного зразка) і контролем.

Оптичну густину забарвлених продуктів реакції вимірюють на фоні контролю на спектрофотометрі при 480 нм.

Розрахунок процентного вмісту стугерону проводять за формулою

$$C, \% = \frac{D \cdot 3}{D_0 \cdot p}, \text{ де}$$

$D$  — оптична густина досліджуваного розчину,

$D_0$  — оптична густина робочого стандартного зразка (РСЗ).

$p$  — наважка.

$3$  — коефіцієнт з урахуванням розведення та концентрації РСЗ (0,0024 г у 100 мл).

Для таблеткової маси грамівий вміст стугерону розраховують за формулою

$$C = \frac{D \cdot a \cdot 0,03}{D_0 \cdot p}, \text{ де}$$

$a$  — середня вага таблетки,

0,03 — коефіцієнт перерахунку.

Результати кількісного визначення стугерону в субстанції (з шести паралельних визначень, %) мають такі метрологічні характеристики:  $\bar{X}=100,01 \pm 0,71$ ,  $S^2=0,4554$ ,  $\varepsilon=1,73\%$ . При аналізі таблеток стугерону по 0,025 г, серія 1601, знайдено в перерахунку на середню масу таблетки від 0,02434 до 0,02493 г ( $\pm 1,6\%$ ). Припустима похибка діючої речовини згідно з НТД —  $\pm 5\%$ .

#### В и с н о в о к

Експериментально встановлені оптимальні умови реакції стугерону з динітробіндонкарбоною кислотою. Опрацьована високочутлива методика (відкривальний мінімум становить 1,19 мкг/мл) спектрофотометричного кількісного визначення стугерону в субстанції і таблетках.

1. ВНР, НТД-42-43-84.

2. Государственная фармакопея СССР.— 11-е изд.— М.: Медицина, 1987.— С. 200.

Надійшла в редакцію 04.04.91.

© Колектив авторів, 1991

УДК 615.322:543.544

Л. В. БЕНЗЕЛЬ, Р. В. РОГОВСЬКА, Л. Я. РОГОВСЬКА

### НАГРОМАДЖЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ПОЛИНУ ЗВИЧАЙНОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАЗ ВЕГЕТАЦІЇ

Львівський державний медичний інститут

Полин звичайний широко розповсюджений по всій території Радянського Союзу. В науковій та народній медицині надземну та підземну частини використовують як седативні, обезболюючі, снотворні та протиракові засоби, водні витяжки поліпшують апетит, проявляють жарознижувальну, гіпоглікемічну, антисептичну та кровотамувальну дію (2—4,8). У хімічному і фармакологічному відношенні рослина досліджена недостатньо. За літературними даними з рослинної сировини виділені та досліджені ефірні олії, кумарини та інші сполуки (2,6—8). Метою нашої роботи було дослідити поліфенольні сполуки надземної частини полину звичайного, їх нагромадження в різних органах по фазах вегетації. Сировиною для дослідження була надземна частина рослини, заготовлена у Львівській області в 1989 році.

За допомогою якісних реакцій та хроматографічного дослідження в траві полину звичайного встановлена наявність флавоноїдів, кумаринів, дубильних речовин, оксикоричних кислот, каротиноїдів та аскорбінової кислоти. Визначення кількісного вмісту дубильних речовин проводили за методикою ДФ XI, флавоноїдів — фотоколориметричним методом на основі реакції з хлоридом алюмінію (5), суму поліфенольних сполук визначали модифікованим спектрофотометричним методом (1) за хлорогеновою кислотою. Для УФ-спектра 70% спиртової витяжки з трави полину звичайного характерні максимуми світловбирання при 235—245, 290—310, 325—335 нм. Останній максимум найбільше виражений і збігається з максимумом світловбирання в УФ-області світла хлорогенової кислоти ( $\lambda_{\text{макс}}$  328 нм), яку ідентифіковано в зазначеній сировині методом хроматографії на папері та УФ-спектроскопії.

*Методика визначення.* Точну наважку (1 г) спорошкованої сировини, просіяної через сито з діаметром отворів 1 мм, вміщували в пакетик з фільтрувального паперу і обробляли в апараті Сокслета хлороформом до знебарвлення екстрагенту. Фенольні сполуки екстрагували з сировини 70% етанолом тричі по 30 мл на киплячому водяному огрівнику із зворотним холодильником протягом 30 хв. Об'єм об'єднаних витяжок доводили розчинником до 100 мл. Для визначення суми поліфенольних сполук 1 мл об'єднаної витяжки вносили в мірну колбу місткістю 25, 50 або 100 мл (залежно від вмісту поліфенольних сполук), доводили об'єм 70% етанолом до мітки, змішували. Оптичну

густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-4А при довжині хвилі 328 нм, використовуючи як контроль 70% етанол.

Кількісний вміст суми поліфенолів у сировині вираховували через показник питомого вбирання хлорогенової кислоти при 328 нм. Питомий показник вбирання становив  $559,0 \pm 10,9$  (середнє з 10 визначень). Відносна помилка методики  $\pm 4,3\%$ .

*Вміст поліфенольних сполук в надземній частині полину звичайного у фазі вегетації*

Орган рослини	БАР	Вміст діючих речовин по фазах вегетації, %, $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ , n=6				
		стеблювання	бутонізація	цвітіння	плодоношення	
					початок	кінець
Стебла	Фн	$2,94 \pm 0,65$	$4,00 \pm 0,41$	$1,36 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,06$
	Фл	$0,78 \pm 0,20$	$1,75 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,13$	$0,14 \pm 0,03$
	Д	$3,00 \pm 0,41$	$5,06 \pm 0,22$	$2,30 \pm 0,09$	$1,50 \pm 0,13$	$0,96 \pm 0,09$
Листки	Фн	$7,43 \pm 0,01$	$13,23 \pm 0,72$	$5,30 \pm 0,20$	$1,49 \pm 0,23$	$2,20 \pm 0,20$
	Фл	$1,93 \pm 0,03$	$3,50 \pm 0,09$	$3,60 \pm 0,14$	$1,27 \pm 0,13$	$1,95 \pm 0,05$
	Д	$7,77 \pm 0,09$	$14,00 \pm 0,27$	$9,10 \pm 0,40$	$4,70 \pm 0,10$	$6,03 \pm 0,24$
Бутони	Фн		$13,90 \pm 0,26$			
	Фл		$5,87 \pm 0,17$			
	Д		$14,27 \pm 0,09$			
Квіти	Фн			$4,50 \pm 0,11$		
	Фл			$2,10 \pm 0,03$		
	Д			$5,07 \pm 0,09$		
Плоди	Фн				$0,88 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,15$
	Фл				$0,96 \pm 0,11$	$0,45 \pm 0,09$
	Д				$2,07 \pm 0,22$	$2,13 \pm 0,06$
Трава	Фн	$7,33 \pm 0,48$	$10,11 \pm 0,13$	$3,26 \pm 0,28$	$1,23 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,04$
	Фл	$1,85 \pm 0,02$	$3,00 \pm 0,45$	$2,15 \pm 0,15$	$1,03 \pm 0,80$	$0,33 \pm 0,02$
	Д	$6,83 \pm 0,16$	$8,86 \pm 0,05$	$5,06 \pm 0,31$	$2,47 \pm 0,21$	$1,33 \pm 0,19$

Умовні скорочення: Фн — фенольні сполуки, Фл — флавоноїди, Д — дубильні речовини.

Результати дослідів, наведені в таблиці, свідчать, що найбільше поліфенольних сполук, флавоноїдів і дубильних речовин нагромаджується в бутонах та листках у фазу бутонізації, найменше — у стеблах. Одержані дані можуть бути використані при складанні інструкції по заготівлі рослинної сировини, а методика кількісного визначення суми поліфенольних сполук — для її стандартизації.

### Висновки

1. Розроблено методику спектрофотометричного визначення суми поліфенольних сполук в рослинній сировині полину звичайного.

2. Вивчено динаміку нагромадження суми фенольних сполук, флавоноїдів та дубильних речовин в надземній частині рослини залежно від фази вегетації на території західних областей України. Найбільша їх кількість нагромаджується в бутонах та листках у фазу бутонізації.

1. Адиходжаева К. Б., Баньковский А. И., Глызин В. И. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1979.— № 1.— С. 112—116.
2. Акопов И. Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение.— М.: Медицина, 1986.— С. 95—96.
3. Балицкий К. П., Воронцова А. Л. Лекарственные растения и рак.— К.: Наук. думка, 1982.— 376 с.
4. Барнаулов О. Д. // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока.— Томск, 1986.— С. 17—18.
5. Бензель Л. В., Гаргола М. С., Ладна Л. Я. та ін. / Фармац. журн.— 1988.— № 5.— С. 69—70.
6. Березовская Т. П., Белоусова Н. И., Дмитрук С. Е. и др. // Всесоюзное науч.-техн. совещание «Основные направления по интенсификации эфирномасличного производства».— Симферополь, 1985.— С. 93.
7. Исханова М. А., Серых Е. А., Березовская Т. П. // Химия природных соединений.— 1986.— № 1.— С. 110.
8. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова.— София: Медицина и физкультура, 1988.— С. 128—129.

Надійшла в редакцію 12.05.91.

## ДЕЯКІ ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПЕДІАТРИЧНИХ ХВОРИХ

Львівський державний медичний інститут,  
Львівська обласна дитяча клінічна лікарня

Лікарське забезпечення — процес комплексний. Він залежить від багатьох факторів (існуючого асортименту й обсягу виробництва лікарських засобів, якості визначення потреби, стану служби фармацевтичної інформації, наявності коштів у лікувальних закладах на придбання медикаментів) і потребує постійного удосконалення (4, 7—9).

До актуальних завдань, що вирішуються сучасною наукою, належить поліпшення раціональності фармакотерапії хворих педіатричного профілю, яка насамперед вимагає певного асортименту специфічних дитячих препаратів, а також індивідуального дозування залежно від віку, ваги, поверхні тіла дитини і додержання інтервалів між прийомами. Актуальність проблеми підвищується внаслідок суттєвих недоліків виробництва готових лікарських форм для дітей (1, 5, 10).

Метою нашої роботи був критичний аналіз існуючого стану лікарського забезпечення педіатричних хворих на базі обласної дитячої клінічної лікарні м. Львова (ОДКЛ). Об'єкти дослідження — дані статистичних звітів про захворюваність, листи призначень з медичних карт хворих і бюджетні асигнування на придбання лікарських препаратів за 1985—1989 роки.

Встановлено, що найбільшу питому вагу у структурі госпіталізованих хворих постійно займали діти з бронхолегеневою патологією. Для дітей першого року життя вона становила в 1989 р. 48,4%, що на 26,8% менше, ніж в 1985 р. Це можна пояснити збільшенням кількості дітей з неврологічною (на 6,1%), нирковою (на 3,9%), вродженою серцевою (на 6,7%) та іншою патологією (на 5,8%), а також із захворюваннями системи крові (на 4,3%). У дітей іншого віку найбільшу питому вагу становили atopічна бронхіальна астма, затяжні сегментарні пневмонії, бронхіти. На долю гастроентерологічних захворювань припадало в середньому 37,5% від загальної кількості хворих після одного року життя, а на долю гематологічних (гострий лейкоз, геморагічний васкуліт, залізодефіцитні анемії) — 29,4%. Значно зросла кількість госпіталізованих дітей з лімфаденітами (на 5,5%) і нефрологічною патологією (на 18,1%). Отже, питання фармакотерапії хворих з зазначеними вище основними діагнозами вимагають спеціального вивчення.

Важливим фактором, що впливає на стан лікарського забезпечення, є фінансування лікувального закладу. Аналіз використання в ОДКЛ бюджетних асигнувань на придбання лікарських засобів показав, що витрати коштів для забезпечення лікарськими засобами одного ліжка терапевтичного профілю на рік збільшилися від 0,32 тис. крб. в 1985 р. до 0,52 тис. крб. в 1989 р. Проведені розрахунки свідчать про те, що виділених асигнувань було недостатньо. Зокрема, в 1985 р. їх перевитрати становили 0,2 тис. крб. (0,2%), в 1986 р. — 0,5 (0,3%), в 1987 р. — 6,6 (3,3%), в 1988 р. — 12,1 (5,1%), в 1989 р. — 10,9 тис. крб. (3,9%). Це можна пояснити збільшенням вартості ряду імпортованих лікарських засобів, зміною структури захворюваності та іншими факторами.

Далі ми вивчали арсенал препаратів, що знаходиться в розпорядженні у педіатрів для лікування основних захворювань у госпіталізованих дітей.

Грунтуючись на аналізі листів призначень, можна зробити висновок про наявність стійкого дефіциту лікарських засобів, що включає

близько 20 назв. Це такі препарати, як неграм, 5-НОК, ін'єкційний 10% розчин кальцію глюконату, АТФ, синактен-депо, біфідумбактерин, кокарбоксилаза, бактисубтил, оксиферискорбон натрію та ін.

Значна кількість препаратів, необхідних для ефективної фармако-терапії (близько 50 назв), постачалася нерівномірно, зокрема, деякі антибіотики цефалоспоринового та аміноглікозидного ряду (клафоран, кефзол, бруламідин, гарамідин та ін.), фероплекс, ферум-лек, сироп алое з залізом (для лікування залізодефіцитних анемії), олія шипшини, церукал, гефарніл (для лікування гастродуоденітів), бронхолітин, задитен, бромгексин (для лікування бронхолегеневої патології) та ін.

Аналіз практичного арсеналу лікарських засобів показав майже повну відсутність асортименту препаратів, специфічних для дітей.

При вивченні стану інформованості лікарів було встановлено, що деякі педіатри призначали хворим лікарські засоби необгрунтовано. Наведемо кілька прикладів.

Хворому з діагнозом хронічний первинний пієлонефрит було призначено препарат нітрофуранового ряду фуразолідон, що проявляє найбільшу активність при інфікуванні шлунково-кишкового тракту й елімінується через нирки вже в неактивному стані (3, 6). Хворому віком 2,5 року з діагнозом лівобічна сегментарна пневмонія лікар призначив бронхолітин по 1 десертній ложці 3 рази на день, мукалтин — по 1 табл. 2 рази на добу, тоді як дітям в такому віці бронхолітин можна застосовувати по 1 чайній ложці 3 рази на день, а мукалтин — по  $\frac{1}{3}$  табл. 2 рази на добу (3). Іншому хворому було призначено одночасне застосування фурагіну і бісептолу, що нерационально, оскільки між нітрофуранами і сульфаніламидами існує антагонізм, внаслідок якого обидва препарати частково інактивуються (3, 6).

Рациональність фармакотерапії значною мірою залежить від індивідуального підходу педіатра до лікування конкретного хворого (2). Отже, для вивчення рівня інформованості лікарів ми за допомогою кваліфікованих педіатрів-експертів вивчили ряд конкретних медичних карт. Було встановлено ряд неточностей у виборі стратегії і тактики фармакотерапії, зокрема, при антибіотико-, сульфаніамідо-, симптоматичній терапії, дозуванні лікарських засобів, залежно від віку, ваги, поверхні тіла дитини, а також у плані несумісностей.

Таким чином, поліпшення інформаційної роботи серед педіатрів є актуальною проблемою, розв'язання якої дасть можливість лікарям засвоїти широку номенклатуру лікарських засобів, що є в їх розпорядженні, і рационально використовувати її на практиці.

## Висновки

1. Встановлено, що в 1985—1989 рр. найбільшу питому вагу у структурі госпіталізованих в ОДКЛ хворих займали діти з бронхолегеневою патологією, зокрема, атопічною бронхіальною астмою, затяжними сегментарними пневмоніями, бронхітами, а також з гастроентерологічними (37,5%), гематологічними (29,4%) захворюваннями. За аналізований період значно зросла кількість хворих з лімфаденітами (на 5,5%) і нефрологічною патологією (на 18,1%).

2. Встановлено наявність дефіциту бюджетних асигнувань на придбання лікарських засобів. У 1985 р. він становив 0,2%, в 1986 р.— 0,5%, в 1987 р.— 3,3%, в 1988 р.— 5,1%, в 1989 р.— 3,9%.

3. Виявлено, що стійкий дефіцит лікарських засобів включає близько 20 назв, а близько 50 назв препаратів постачаються нерівномірно.

4. Експертний аналіз конкретних медичних карт, проведений кваліфікованими лікарями-педіатрами, вказав на наявність ряду неточностей у плані несумісностей, дозуванні, призначеннях лікарських засобів.

1. Боднар І. М. // Фармац. журн.—1990.— № 5.— С. 32—34.
2. Братанов Бр. Клиническая педиатрия.— София: Медицина и физкультура, 1987.— Т. 1.— С. 136—150.
3. Гусель В. Л., Маркова Н. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии.— Л.: Медицина, 1989.— 320 с.
4. Знаєвська А. В., Абраменко О. В., Мірошніченко Л. Р. та ін. // Фармац. журн.—1990.— № 4.— С. 62—65.
5. Ковальчук Т. В., Котенко О. М., Герасимчук Т. В. // Там же.—1988.— № 6.— С. 12—16.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т.— М.: Медицина, 1987.— Ч. 2.— С. 275—325.
7. Немченко А. С., Набока Т. Ю. // Фармац. журн.—1989.— № 1.— С. 62—64.
8. Сасіна Р. І. // Там же.—1988.— № 1.— С. 30—33.
9. Толочко В. М., Федосова Н. С. // Там же.—1988.— № 5.— С. 64—66.
10. Leff R. D., Poberts R. J. // Am. J. Hosp. Pharm.—1987.— Vol. 44.— P. 865—870.

Надійшла в редакцію 26.12.90.

### Нові нормативні розробки по контролю якості гомеопатичних ліків

© Р. С. Скулкова, Д. Н. Абдуллаєв, 1991

УДК 614.27

Р. С. СКУЛКОВА, Д. Н. АБДУЛЛАЄВ

#### **РОЗРОБКА НОРМАТИВНИХ МАТЕРІАЛІВ ПО УДОСКОНАЛЕННЮ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРАЦІ ПРАЦІВНИКІВ КОНТРОЛЬНОЇ СЛУЖБИ ГОМЕОПАТИЧНИХ АПТЕК**

Всесоюзний НДІ фармації, Москва

У гомеопатичних аптеках виготовляються вельми специфічні лікарські засоби, технологія яких істотно відрізняється від технології традиційних лікарських засобів. Зокрема, в гомеопатії застосовуються лікарські препарати в таких високих розведеннях, якість яких перевірити буває практично неможливо. Беручи це до уваги, в гомеопатичних аптеках контролю піддаються: вихідна сировина, дистильована вода, концентрати і напівфабрикати, а також лікарські засоби в таких розведеннях, якість і кількість яких доступна для оцінки загально-відомими методами.

У зв'язку з цим зміст функцій по контролю за якістю гомеопатичних лікарських засобів відрізняється від аналогічних функцій, що виконуються у звичайних аптеках. У гомеопатичних аптеках зазначені функції відокремлені і виконуються переважно провізорами-аналітиками. При цьому слід зауважити, що організація їх праці до теперішнього часу не була предметом наукових досліджень. Тому нормативні документи, які регламентують організацію такої специфічної трудової діяльності провізорів-аналітиків, відсутні.

Кількість провізорів-аналітиків для гомеопатичних аптек визначається за нормативами, призначеними для звичайних госпрозрахункових аптек, і тому не враховується специфіка у змісті та організації їх праці.

Виходячи з вищенаведеного, метою даного дослідження є вивчення особливостей змісту праці провізора-аналітика гомеопатичної аптеки для розробки обґрунтованих нормативів їх праці.

Дослідження проводились на базі гомеопатичних аптек № 5, 6 і 7 м. Москви і № 44 м. Риги. Стан організації їх праці, види й обсяги виконуваних ними функцій вивчали шляхом безпосереднього спостереження за роботою, вивчення звітної документації, робочих журналів, а також за допомогою методів фотографії робочого часу і хронометражних вимірів часу на основі працевитрат.

У процесі вивчення встановлено, що контроль за якістю лікарських засобів, що виготовляються в умовах гомеопатичних аптек, є повсякденним обов'язком провізорів-аналітиків. Вони здійснюють перевірку якості заповнення дефектури, аналізують якість дистильованої води, провадять товарознавчий аналіз рослинної сировини, якісний і кількісний аналіз медикаментів, напівфабрикатів і концентратів, здійснюють вибірковий контроль якості лікарських засобів укрупненого та індивідуального виготовлення, консультують фармацевтів з технології різних лікарських форм, організують для них заняття по підвищенню кваліфікації, здійснюють контроль за строками придатності лікарських засобів, а також за якістю роботи фасувальників.

Результати перевірки якості лікарських засобів провізори-аналітики, як правило, реєструють в різних журналах. За даними реєстрації, що відбиває виконання різноманітних операцій по контролю та їх кількості, нами проаналізована основна структура діяльності провізора-аналітика (табл. 1).

Таблиця 1

Структура основної діяльності провізора-аналітика по контролю гомеопатичних лікарських засобів

Види робіт	Метод контролю	Питома вага
Перевірка якості заповнення штанглазів для асистентської	Органолептичний, якісний хімічний, фізичний	39,3
Перевірка якості заповнення штанглазів для лабораторії	Органолептичний, якісний хімічний, фізичний	31,0
Перевірка якості одного розчину, призначеного для насичення гранул при укрупненому їх виготовленні	Хімічний, фізичний, органолептичний	6,4
Перевірка якості укрупненого виготовлення крапель для внутрішнього застосування	Хімічний	5,2
Визначення концентрації (об'ємної густини) спиртових розчинів	Спиртометричний	10,5
Кількісний аналіз розчинів мінеральних речовин	Титриметричний	1,2
Кількісний аналіз розчинів з отруйними лікарськими речовинами	»	0,1
Перевірка якості гомеопатичних комплексів	Органолептичний, якісний хімічний	0,3
Перевірка якості однієї проби дистильованої води	Якісний хімічний	1,3
Вибіркова перевірка якості індивідуально виготовлених лікарських засобів	Якісний хімічний, фізичний	1,4
Вибірковий повний аналіз індивідуально виготовлених лікарських засобів	Титриметричний, хімічний	0,2
Перевірка якості лікарської рослинної сировини	Товарознавчий аналіз	0,1
Перевірка якості розфасовки лікарських засобів	Фізичний	3,0
Усього:		100,0

З даних, наведених в табл. 1, видно, що найчастіше (понад 39% випадків) провізору-аналітику доводиться перевіряти якість заповнення штанглазів медикаментами для асистентської і для виконання лабораторних робіт (у 31% випадків). Досить часто (більш як у 10% випадків) треба визначати концентрацію (об'ємну густину) спиртових розчинів. Значно рідше (у 5% випадків) перевіряється якість крапель для внутрішнього застосування і зовсім рідкими є операції з аналізу індивідуально виготовлених лікарських засобів. Якість індивідуально виготовлених лікарських засобів провізор-аналітик перевіряє вибірково (табл. 2). Зокрема, більш як у 80% випадків провізор-аналітик перевіряє якість різних крапель і спирто-водних розчинів. Якість індивідуально виготовлених гомеопатичних гранул перевіряється більш ніж у 18% випадків і лише в 1% випадків контролюється якість індивідуально виготовлених мазей і порошків-тритурацій. При цьому слід відмітити, що структура індивідуально виготовлених лікарських засобів не відповідає структурі лікарських засобів, що перевіряються. Це є наслідком того, що якість далеко не всіх індивідуально виготовлених

гомеопатичних лікарських засобів можна перевірити. При цьому, безумовно, виявляється професійний рівень знань і кваліфікація провізорів-аналітиків.

Наведені дані свідчать про те, що праця провізора-аналітика за своїм змістом різноманітна і специфічна, оскільки охоплює різні види діяльності і вимагає глибоких професійних знань і умінь, творчого ставлення до виконуваної роботи, належить до вельми відповідальних видів самостійної діяльності. У процесі праці для додержання умов, що забезпечують потрібний рівень якості лікарських засобів, провізору-аналітику необхідно проявляти принциповість і наполегливість, контактуючи із значною кількістю співробітників і керівництвом аптеки. Отже, така складна за змістом праця має бути раціонально організованою.

Таблиця 2

*Структура лікарських засобів, що виготовляються за індивідуальними прописами і вибірково перевіряються провізором-аналітиком*

Назва лікарської форми	Питома вага, %	
	виготовлення	тих, що перевіряються
Гранули	68,3	18,3
Краплі	30,4	80,7
Мазі	0,7	0,3
Порошки-тритурати	0,6	0,7
Усього:	100,0	100,0

Таблиця 3

*Середній фактичний баланс затрат робочого часу провізорів-аналітиків гомеопатичних аптек*

Види робіт і перерв	Затрати робочого часу по видах робіт і перерв	
	абс., хв	%
Основна	257,2	59,7
Підготовчо-заклучна	53,0	12,3
Організаційно-методична	23,5	5,4
Підвищення кваліфікації	34,2	7,9
Випадкова робота	26,8	6,1
Регламентовані перерви	10,0	2,3
Нерегламентовані перерви	27,3	6,3
Усього:	432,0	100,0

Таблиця 4

*Структура працезатрат основної роботи провізора-аналітика*

Види основної роботи	Затрати часу	
	абс., хв	%
Контроль якості лабораторних робіт	154,3	60,0
Контроль якості індивідуально виготовлених гомеопатичних лікарських засобів	57,6	22,4
Аналіз дистильованої води	29,8	11,6
Фізичний контроль якості розфасовки	15,5	6,0
Усього:	257,2	100,0

Про досягнутий рівень її організації робили висновки за об'єктивними даними дослідження. Так, у процесі обробки й аналізу матеріалів фотоспостережень було складено середні фактичні баланси витрат, що відбивають структуру видів виконуваних робіт і різних перерв (табл. 3).

Як видно з наведених у табл. 3 даних, на основну роботу, безпосередньо зв'язану з контролем якості гомеопатичних лікарських засобів, витрачається лише близько 60% робочого часу. У той же час на виконання випадкової роботи, яка не потребує кваліфікації провізора-аналітика, витрачається більше 6%; прямі втрати, включені у нерегламентовані перерви, становили також більше 6% робочого часу.

Наведені дані свідчать, що провізору-аналітику доводиться виконувати роботу, яку слід було б доручити допоміжному персоналу, що є наслідком використання не завжди ефективних форм розділення і кооперації праці в гомеопатичних аптеках. Беручи до уваги те, що якість далеко не всіх гомеопатичних лікарських засобів можна перевірити, необхідно здійснювати безпосередній контроль за процесом виготовлення у більших обсягах. Зважаючи на це, в гомеопатичних аптеках з великим обсягом роботи доцільно ввести посаду провізора по контролю за роботою фармацевтів, зайнятих індивідуальним виготовленням гомеопатичних лікарських засобів.

Таблиця 5

Розрахунок нормативів часу на трудові операції, що виконуються провізором-аналітиком гомеопатичної аптеки

Види робіт	Питома вага, %	Норматив часу, хв	Загальна сума затрат, хв
Перевірка якості заповнення штанглазів для асистентської	39,3	5,8	227,9
Перевірка якості заповнення штанглазів для лабораторії	31,0	5,8	179,8
Перевірка якості одного розчину, призначеного для насичення гранул при укрупненому їх виготовленні	6,4	2,2	14,1
Перевірка якості укрупненого виготовлення крапель для внутрішнього застосування	5,2	5,8	30,2
Визначення концентрації (об'ємної густини) спиртових розчинів	10,5	6,6	69,3
Кількісний аналіз розчинів отруйними лікарськими речовинами	0,1	7,8	0,8
Кількісний аналіз розчинів мінеральних речовин	1,2	7,8	9,4
Перевірка якості гомеопатичних комплексів	0,3	15,6	4,7
Перевірка якості однієї проби дистильованої води	1,3	4,2	5,5
Вибіркова перевірка якості індивідуально виготовлених лікарських засобів	1,4	5,8	8,2
Вибірковий повний аналіз індивідуально виготовлених лікарських засобів	0,2	17,8	3,6
Перевірка якості лікарської рослинної сировини	0,1	61,5	6,1
Перевірка якості розфасовки лікарських речовин	3,0	3,7	11,1
Усього:	100,0	—	570,4
У середньому на один аналіз:	—	5,7	—

Таблиця 6

Модель проєктованих затрат робочого часу провізорів-аналітиків гомеопатичних аптек

Види робіт і перерв	Затрати робочого часу по видах робіт і перерв	
	абс., хв	%
Основна	294,2	68,1
Підготовчо-заклучна	53,0	12,3
Організаційно-методична	21,6	5,0
Підвищення кваліфікації	43,2	10,0
Регламентовані перерви	20,0	4,6
	432,0	100,0

Аналіз даних фотоспостережень показав, що є значні резерви для більш раціонального використання робочого часу і підвищення продуктивності праці провізорів-аналітиків.

При більш глибокому вивченні змісту основної роботи було виявлено структуру виконуваних видів і розмірів працевитрат (табл. 4). Більша частина працевитрат (до 60%) припадає на контроль якості лабораторних робіт, що включають повний хімічний контроль медикаментів, хімічних речовин (мінеральних і органічних кислот, солей, окис-

лів металів і т. д.), виготовлених з них напівфабрикатів (низьких розведень) і лікарських засобів у великих кількостях (укрупнене виготовлення), товарознавчий аналіз лікарської рослинної сировини, перевірку концентрації спирто-водних розчинів, правильності заповнення штанглазів медикаментами як для потреб лабораторії, так і

для асистентської кімнати. П'ята частина основної роботи витрачається на контроль за якістю лікарських засобів, що виготовляється в умовах гомеопатичних аптек за індивідуальними прописами лікарів-гомеопатів. Значні витрати (близько 12%) припадають на щоденний контроль якості дистильованої води.

З даних аналізу структури працевитрат, що склалася, видно, що праця провізора-аналітика гомеопатичних аптек істотно відрізняється від змісту праці і обсягів робіт, виконуваних провізором-аналітиком звичайної аптеки, що підтверджує необхідність розробки науково обґрунтованих нормативів по праці. Для цього проведено хронометражні заміри всіх трудових операцій, виконуваних провізорами-аналітиками гомеопатичних аптек, визначено нормативи часу по них і розраховано норматив часу на виконання в середньому однієї трудової операції, тобто одного аналізу середньої складності (табл. 5).

Встановлено, що на один аналіз витрачається 5,7 хв. За даними аналізу фактичного використання робочого часу (див. табл. 3) було змодульовано більш раціональне його використання (табл. 6).

Як видно з даних, наведених у табл. 6, час основної роботи збільшено з 257,2 до 294,2 хв. Отже, провізор-аналітик може протягом робочої зміни зробити 52 аналізи (294,2 і 5,7), а за рік (з розрахунку 235 днів) — 12 220 аналізів.

На основі одержаних даних визначено штатний норматив для провізорів-аналітиків — 12 тис. аналізів у рік на одну посаду.

Надійшла в редакцію 18.07.91.

## **У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФСПІЛКАХ**

© Г. І. Паляниця, 1991

УДК 614.27

Г. І. ПАЛЯНИЦЯ

### **ПІКЛУВАННЯ ПРО ЗДОРОВ'Я ФАРМАЦЕВТІВ**

*Голова профспілкового комітету центральної районної аптеки № 135 м. Хорол Полтавської області*

В аптечних установах Хорольського району працює 50 чоловік, у тому числі 45 жінок. Профспілковий комітет центральної районної аптеки, діючи відповідно до статті № 244 КЗПП УРСР, регулярно здійснює контроль за дотриманням законодавства про працю, правил по охороні праці, техніці безпеки. У центрі уваги постійно знаходиться питання стану здоров'я фармацевтів, провізорів, санітарок-мийниць, фасувальників, рахівників, водія.

Щорічно ми проводимо поглиблену диспансеризацію всіх аптечних працівників району в центральній районній лікарні відповідно до заходів по охороні праці і на підставі заявок адміністрації та профспілкового комітету. Результати диспансеризації аналізуються довіреним лікарем поліклінічного відділення і повідомляються адміністрації і профспілковому комітету. Одержавши результати диспансеризації і рекомендації по проведенню протирецидивного лікування, профспілковий комітет вживає заходів щодо оздоровлення співробітників як шляхом санаторно-курортного лікування по путівках, що надаються профспілковим комітетом обласного виробничого об'єднання «Фармація», так і за рахунок своєчасного забезпечення медикаментами для ефективної фармакотерапії.

Успішно використовуються методичні рекомендації по зміцненню здоров'я аптечних працівників, що надійшли від профспілкового комітету ВО «Фармація». Проведено курси профілактики простудних за-

хворювань, захворювань серцево-судинної системи за допомогою вітамінних чаїв, заспокоюючих настоїв, відварів загальнозміцнюючої дії, що виготовляються в аптеках з самостійно заготовлених для цього лікарських рослин. Профілактика провадиться двічі на рік — навесні і восени.

На виконання постанови Ради Міністрів УРСР № 305 від 07.12.89 р. «Про комплексну програму профілактики захворювань і формування здорового способу життя населення на період до 2000 року» профспілковий комітет разом з адміністрацією розробили і на загальних профспілкових зборах затвердили відповідну програму для аптечних працівників району. В ній передбачено поліпшення умов праці шляхом переведення частини функціонуючих аптек у відповідні приміщення. Зокрема, досягнуто згоди з районною Радою народних депутатів про будівництво вбудованого приміщення у п'ятиповерховому житловому будинку за рахунок кооперованих коштів підприємств та колгоспів для переведення центральної районної аптеки, чим буде поліпшено умови праці для 28 чоловік. Переїзд у нове приміщення планується в 1992 р.

У 1990 р. поліпшено умови праці для колективів аптек № 260 с. Вишняки і № 273 с. Трубайці за рахунок переведення їх разом з лікарськими амбулаторіями у новозбудовані колгоспами приміщення.

Передбачається поліпшення умов праці за рахунок механізації трудомістких процесів: у 1991 році буде впроваджено два електроаналізатори дистильованої води, титрувальну установку на робочому місці провізора-аналітика і мікрокалькулятор для провізора-технолога.

Чимало уваги приділяється підвищенню фізичної активності працівників аптек шляхом впровадження фізкультурних пауз і виробничої гімнастики, оздоровленню дітей і жінок у спортивних комплексах за місцем проживання. При центральній районній аптеці організовано групу здоров'я, заняття в якій провадяться на стадіоні після робочої зміни. В колективах аптек прочитано три лекції за програмою санітарно-гігієнічних знань і здорового способу життя з залученням лікаря центральної районної лікарні. Зібрано чимало відповідних рекомендацій з газет і журналів.

У 1990 р. проведено поточний ремонт у семи аптеках району, а в центральній районній аптеці і лікарняній госпрозрахунковій аптеці — капітальні ремонти, на що витрачено 2700 крб. Частину матеріалів для ремонту одержано безплатно від спонсорів — колгоспів ім. Леніна, «Ленінським шляхом» і «Більшовик».

У ході капітального ремонту обладнано дві кімнати психоемоційних розвантажень для працівників центральної районної аптеки і лікарняної аптеки № 208. В районній аптеці кімната обладнана магнітофоном з записами улюблених мелодій, стендом з малюнками та іншими дрібними виробами дітей співробітників, картинами. Тут завжди можна випити чашку чаю, пообідати, зняти емоційне навантаження провізорам-технологам та фармацевтам, які зайняті прийманням рецептів і відпуском ліків, обмінятися кулінарними рецептами. Тут же ушановують ювілярів, іменинників, відзначають інші свята.

В аптеці № 208, крім кімнати психоемоційного розвантаження, у ході капітального ремонту обладнано теплий санвузол, душову кімнату. В аптеці № 137 с. Клепачі утеплено підлогу лінолеумом на теплій основі. Всі провізори-технологи, фармацевти, фасувальниці, санітарки-мийниці аптек забезпечені спецхарчуванням, як передбачено колективною угодою з обласним ВО «Фармація».

Щорічно між адміністрацією і профспілковою організацією центральної районної аптеки складається угода по охороні праці і техніці безпеки з метою зниження захворюваності і попередження виробничого травматизму. Тільки за три квартали 1990 року на виконання угоди витрачено 1010 крб. Проведено вимірювання опору контуру заземлення в аптеках району, шість чоловік персоналу підготовлено до роботи

на ліфтах і автоклавах, в шести аптеках оновлено куточки по техніці безпеки.

Всі аптеки району вже у вересні були готові до роботи в зимових умовах. Для оптимізації температури повітря в асистентській кімнаті центральної районної аптеки встановлено водяне опалення на електроенергії для використання в період міжсезоння. Придбано додатково 10 тілогрійок для роботи по розвантаженню товарів у зимовий період. Упорядковано території аптек, переглянуто інструкції по техніці безпеки. Проведено переатестацію робочих місць в аптеках району. Попередня атестація у 1988 р. показала, що робочі місця ще значно недоукомплектовані, що призводить до швидкої втомлюваності співробітників. Тому у плані заходів по раціоналізації робочих місць ми передбачили і виконали їх комплектацію. Тепер в аптеках № 135, № 208 м. Хорола і № 138 с. Покровської Багачки використовуються ополіскувачі для пробок; мікрокалькулятори при таксуванні рецептів та вимог лікувально-профілактичних закладів, обрахуванні результатів аналізів лікарських форм; дозатори для рідин; встановлено мегафонний зв'язок між відділами аптек, асистентською і мийною кімнатами. В усіх аптеках району впроваджено кольорову сигналізацію про час приймання ліків, бірковий метод заповнення дефектури. На робочих місцях провізора-аналітика і провізора-технолога є експрес-інформація щодо різних розділів діяльності. Аптеки, які виготовляють інфузійні розчини і очні краплі, дооснащені бактерицидними випромінювачами для санації повітря у виробничих приміщеннях. У центральній районній аптеці встановлено пульт автоматичного управління вмиканням і вимиканням бактерицидних випромінювачів з реле витримки часу. Тепер санація повітря провадиться вночі. Всі співробітники забезпечені санітарним одягом і взуттям відповідно до норм.

Адміністрацією аптеки переглянуто інструкції по безпечних методах роботи кожної дільниці аптечного виробництва по всіх професіях. Інструкції погоджені з профспілковим комітетом, вивішені на робочих місцях.

Для попередження виробничого травматизму і професійних захворювань провадиться інструктаж і навчання аптечних працівників безпечним методом роботи відповідно до «Інструкції про проведення інструктажу по безпечних прийомах і методах роботи в установах, підприємствах і організаціях системи Міністерства охорони здоров'я СРСР».

На засіданнях профспілкового комітету заслуховується аналіз захворюваності аптечних працівників району по нозологічних ознаках з урахуванням кількості випадків і днів тимчасової непрацездатності (календарних і робочих) щоквартально, накреслюються заходи по їх зниженню.

Адміністрацією разом з профспілковим комітетом проведено розподіл фондів на оздоровлення всіх аптечних працівників району. З членів профспілки обрано страхделегата К. Т. Губій, яка бере активну участь у проведенні заходів по зниженню захворюваності, по контролю за обґрунтованістю і правильністю видавання лікарняних листів. Зазначені заходи сприяли зниженню захворюваності аптечних працівників району. Так, за 9 місяців 1990 року захворюваність становила 28 випадків і 206 днів на 100 працюючих, що на 9 випадків і 114 днів нижче середньообласного показника.

Профспілковий комітет і надалі провадитиме наполегливу роботу по зміцненню здоров'я аптечних працівників району. Досвід нашої роботи схвалено президією профспілкового комітету ВО «Фармація» і рекомендовано для впровадження по області в аптечних установах. Це не тільки висока оцінка нашої діяльності, а і велика відповідальність, що зобов'язує нас до кращої роботи.

Надійшла в редакцію 26.02.91

## **РОБОТА ПРОФСПІЛКОВОГО КОМІТЕТУ З ОХОРОНИ ПРАЦІ І ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ**

*Голова профспілкового комітету центральної районної аптеки № 58  
м. Гребінки Полтавської області*

Профспілковий комітет центральної районної аптеки № 58 м. Гребінки постійно приділяє увагу питанням охорони праці і техніки безпеки в аптечних установах району. Щорічно між адміністрацією в особі завідуючого центральною районною аптекою і профспілковим комітетом складаються угоди з охорони праці. Угода має три розділи і містить заходи щодо попередження нещасних випадків, загального поліпшення умов праці та попередження захворювань на виробництві.

Угодою по охороні праці, наприклад, у 1990 р. передбачені: перекваліфікація працівників, що обслуговують автоклави в аптеках № 58 і № 201; газифікація аптеки № 247 с. Овсюки; обладнання пульта дистанційного вмикання бактерицидних ламп в асептичному блоці і асистентській кімнаті; механізація праці санітарки-мийниці (придбання й установка пральної машини); обладнання у підвальному приміщенні спеціального спуску для полегшення вантажно-розвантажувальних робіт; проведення медогляду аптечних працівників району; прищеплення аптечним працівникам протигрипозної сироватки для профілактики грипу.

По всіх пунктах угоди погоджено строки виконання заходів, відповідальні особи, вартість робіт, а також очікувана соціальна ефективність з відображенням кількості працюючих, яким поліпшуються умови праці, в тому числі жінок.

До угоди по охороні праці додаються: перелік посад працівників з ненормованим робочим днем; список працівників, що мають право на безплатне одержання молока, з позначенням їх посад; перелік професій і посад працівників, яким передбачається видача спецодягу, спецвзуття та інших засобів індивідуального захисту відповідно до типових норм; копія протоколу загальних профспілкових зборів щодо прийняття угоди по охороні праці.

Адміністрація і профспілковий комітет звітують перед колективом аптечних працівників району про виконання заходів, передбачених угодою по підсумках півріччя і року. Так, за рік на виконання заходів щодо охорони праці витрачено понад 250 крб. В аптеках проведено поточні і капітальні ремонти більш як на 1000 крб. У центральній районній аптеці обладнано кімнату для прийняття їжі з побутовим холодильником, столом, електроплиткою для підігріву їжі. Передбачено обладнати кімнату психоемоційного розвантаження на базі оргметод-кабінету. В аптеці є духова і достатня кількість гардеробних місць для верхнього та санітарного одягу. Естетично оформлений кабінет лікаря з виставкою нових препаратів. Виділено кімнату для зберігання агресивних рідин, фасувальна кімната з установкою механічного перекачування рідин і марлекаталкою на електроприводі, запропоновані раціоналізатором С. А. Мелашенком, завідуючим аптекою № 58. В аптеці № 269 проведено ремонт з обладнанням санвузла і душової.

Профспілковий комітет разом з адміністрацією забезпечив виконання стандарту «Оперативний контроль за станом охорони праці і техніки безпеки в аптечних установах», введений наказом аптечного управління Полтавського облвиконкому від 18.12.87 р. № 88.

Завідуючі аптеками щорічно перевіряють робочі місця, звертаючи увагу на правильність їх організації, на наявність інструкцій по безпечних засобах експлуатації технологічного обладнання, на наявність і правильність використання працівниками засобів індивідуаль-

ного захисту, на додержання вимог безпеки при експлуатації сушильних шаф, перегінних кубів, а також правил електробезпеки, на санітарно-побутових приміщеннях, додержання встановленого режиму праці та відпочинку, трудової дисципліни, на наявність і стан куточка по техніці безпеки. Результати перевірки фіксуються в журналі оперативного контролю з зазначенням виявлених порушень, недоліків по охороні праці, заходів по їх усуненню, строків виконання й осіб, відповідальних за виконання.

На рівні центральних районних аптек завідуючим аптекою разом з головою профкому провадиться друга стадія оперативного контролю. Раз у місяць зазначені особи провадять перевірку стану охорони праці у підвідомчих аптеках і виконання заходів по безпеці праці, усунення порушень, зазначених у журналі оперативного контролю на першій стадії перевірки.

У ході здійснення другої стадії контролю перевіряються: результати роботи по першій стадії контролю; виконання заходів, намічених у результаті другої стадії контролю; виконання призначень і вказівок органів державного пожежного нагляду і представників вищестоящих організацій, що здійснюють контроль; виконання рішень керівників установи і профкому з питань охорони праці; виконання заходів, передбачених планом раціоналізації робочих місць, угодою по охороні праці; наявність засобів охорони праці; забезпеченість працюючих санітарним і спеціальним одягом, взуттям, іншими засобами індивідуального захисту; додержання трудової дисципліни, встановленого режиму праці та відпочинку.

Результати перевірок, звіти завідуючих аптеками заслуховуються на оперативних нарадах у присутності завідуючого центральною районною аптекою разом з головою профкому і оформляються протоколами.

Працівники, що обслуговують автоклави в аптеках № 58 і № 20 і, отже, входять у перелік професій, до яких ставляться підвищені вимоги щодо безпеки праці, щорічно проходять навчання й атестацію техніки безпеки, про що є посвідчення на їх робочих місцях.

В аптеках району своєчасно провадяться інструктажі з техніки безпеки, про що зазначається у відповідних журналах. На всіх співробітників розроблені і погоджені з профспілковим комітетом іменні посадові інструкції, типові інструкції з техніки безпеки для санітарок, мийниць, фасувальників, фармацевтів, провізорів-технологів, завідуючих аптеками, рахівників, один примірник яких зберігається на робочих місцях, другий — у відповідальній за техніку безпеки особі заступника завідуючого аптекою. На робочих місцях з приладами апаратами, посудинами під тиском вивішені інструкції щодо безпечного засобів їх експлуатації.

В аптеках обладнані куточки по техніці безпеки і протипожежно безпеки, є плани евакуації на випадок виникнення пожежі. Будинки аптек обладнані громовідводами, дерев'яні частини горючих приміщень оброблені протипожежним просоченням. Аптеки забезпечені засобами пожежотушіння відповідно до таблиця оснащення, на видному місці вивішені інструкції по протипожежній безпеці. У центральній районній аптеці організовано добровільну пожежну дружину, навчання якої проведено за чотиригодинною програмою.

Щороку аптечні працівники проходять медичний огляд. На підставі поглибленого аналізу його результатів складені списки хворих і заявки на їх оздоровлення в санаторно-курортних умовах. Так, у 1990 р. двоє працівників аптеки № 58 були оздоровлені в санаторіях по путівках, виділених профкомом ВО «Фармація».

В аптеках району проведено атестацію робочих місць, складено план їх раціоналізації, у ході виконання якого підвищено технологічний рівень робочих місць за рахунок впровадження елементів мало механізації та автоматизації деяких трудомістких процесів. Для поліпшення умов праці і техніки безпеки на робочих місцях співробітників аптеки забезпечені відповідним шкіряним і гумовим взуттям, емкостями

ми для води. В аптеках забезпечено оптимальний температурний режим. Три спеціалісти пройшли курси удосконалення.

Профспілковий комітет провів роботу по залученню членів профспілки до технічної творчості шляхом популяризації положення про огляд-конкурс на кращу раціоналізаторську пропозицію і кращу постановку роботи з раціоналізації. Завідуючим аптекою С. А. Мелашенком подано три раціоналізаторські пропозиції, дві з яких згадувались вище. Пристосування для зняття алюмінієвих ковпачків демонструвалось у павільйоні «Здоров'я» на ВДНГ СРСР у тематичній виставці «Винахідники та раціоналізатори в медицині». У 1991 році виготовлено пристосування для зняття ковпачків, що загвинчуються, що гарантує безпеку в роботі санітарки-мийниці на даній ділянці роботи. В аптеках району не було допущено жодного випадку виробничого травматизму за всі роки їх існування.

Профспілковий комітет разом з адміністрацією щоквартально аналізує захворюваність аптекних працівників району, результати заслуховуються на засіданнях профкому. Слід зазначити, що наші співробітники хворіють не часто, переважна втрата днів по тимчасовій непрацездатності припадає в основному на догляд за хворими. Рівень захворюваності в перерахунку на 100 працюючих значно нижчий, ніж середньообласний показник.

В аптеках району впроваджено методичні рекомендації по зміцненню здоров'я аптекних працівників, розроблені профспілковим комітетом обласного виробничого об'єднання «Фармація».

Надійшла в редакцію 12.06.91.

### З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

© А. Г. Тертишник, 1991

УДК 614.27

А. Г. ТЕРТИШНИК

#### ВИДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЖУРНАЛІВ НА ЗЕМЛЯХ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ (1871—1939 рр.)

*Івано-Франківське відділення фармацевтичного товариства*

Минуло понад 100 років від того часу, коли у Львові 15 квітня 1871 р. вийшов у світ перший номер фармацевтичного журналу на Україні — «Журнал аптекного товариства».

Землі Західної України (територія сучасних Івано-Франківської, Львівської і Тернопільської областей) з кінця XVIII ст. і до 1917 р. входили до складу Австро-Угорської імперії.

На захист інтересів українського населення, яке перебувало під подвійним гнітом — національним і соціальним, виступав видатний революціонер-демократ І. Я. Франко, який у листі до М. П. Драгоманова у жовтні 1892 р. писав, що Австрія і польські пани згори махнули на Галичину... і намагаються тільки, якомога більше її експлуатувати (1). Журнал видавався аптекним товариством Галіції\*, яке було організовано у Львові в 1868 р. передовими фармацевтами краю.

Оскільки уряд Австро-Угорщини надавав польській частині населення більше прав, ніж українській, переважна більшість журналів, газет, книжок, урядових розпоряджень видавалась німецькою і польською

\* Галіція — історична область, яка об'єднувала частину Краківського і Жежувського воєводства і територію нинішніх Івано-Франківської, Львівської і Тернопільської областей (кінець XVIII — початок XX століття).

мовами. З цієї ж причини і фармацевтичний журнал видавався польською мовою.

Система концесій на відкриття аптек, що існувала на той час у Західній Україні, ґрунтувалася на приватній власності і не сприяла розвитку медикаментозної допомоги населенню.

Щоб поліпшити систему забезпечення населення ліками, аптечне товариство Галиції домагалось від уряду проведення реформ щодо аптечного законодавства, підготовки аптечних учнів та магістрів фармації (провізорів), збільшення випуску фармацевтичних препаратів тощо. Для здійснення своїх задумів аптечне товариство у Львові вирішило видавати свій друкований орган, який би став рупором у досягненні поставленої мети.

У першому номері журналу були викладені програма і завдання, які ставилися перед ним: висвітлення стану аптечної справи, а також фармації у краї, інформування широких кіл читачів про нові методи виготовлення ліків та фармацевтичних препаратів, про їх зберігання та дослідження, захисті незалежного становища аптек та інтересів фармацевтів від зазіхань інших корпорацій, насамперед торгових (2).

Першим редактором журналу був обраний магістр фармації В. Теппа, який виконував обов'язки безплатно (3).

Відповідно до поставленої мети матеріали журналу розподілялись по таких розділах: аптечні та професійні справи, розпорядження і декрети урядових установ, звернення і звіти правління аптечного товариства, огляд фармацевтичної літератури, наукові статті та практичні нотатки, кореспонденції з периферії, нові лікарські засоби, торгові відомості, нариси з історії фармації і відкриття аптек і т. д. (4).

У 1873—1874 роках редакцію журналу очолив професор Львівського університету Б. Радзішевський, який надав часопису більш наукового характеру. У цей час було опубліковано значну кількість робіт, з питань фармації та хімії: «Про дію сірчаної кислоти на хлорал», «Про хімічну природу дезоксибензолу та його похідних», «Матеріали до історії сульфосечовини» та ін. (3, 4).

У 1877 р. редактором журналу був обраний доцент кафедри фармації Львівського політехнічного інституту М. Дунін-Вонсович.

У 1878 р. в журналі продовжується публікація наукових робіт з фармації — «Визначення морфіну в різних сортах маку», «Метод визначення домішок в мигдалевій олії», «Лікарські рослини та їх вирощування в нашому краю», «Про нітрогліцерин» і ряд інших.

З 1884 р. журнал редагував В. Яблоновський, який протягом 12 років доклав багато зусиль, щоб журнал був ще корисніший для фармацевтів, щоб вони змогли збагатити свої знання в галузі теорії та практики фармації, розширити свій кругозір, виступав за реформу системи концесій на відкриття аптек, за збільшення кількості останніх (5).

За успішну діяльність по розповсюдженню наукових знань, високий рівень наукових праць, за прагнення поліпшити аптечну справу в краю «Журнал аптечного товариства» в 1887 р. на Празькій фармацевтичній виставці був нагороджений золотою медаллю (6).

У 1897 р. В. Яблоновського замінив на посаді редактора Б. Косковський, під керівництвом якого журнал став приділяти більше уваги публікації наукових робіт, в яких підкреслювалось важливе значення ліків для здоров'я населення і те, що забезпечення населення ліками є важливою соціальною проблемою.

В. Косковський виступав також поборником емансипації жінок. В опублікованій ним статті ставилося питання про дозвіл жінкам займатися всіма видами діяльності. Він також виступав за надання права жінкам на одержання освіти, в тому числі і вищої (6).

У 1903 р. журнал опублікував статтю, в якій ставилося питання про організацію аналітичних лабораторій в аптеках, були визначені їх завдання і подавались практичні рекомендації щодо їх організації і діяльності. Однак оскільки мало хто з власників аптек зміг погоди-

тися на організацію зазначених лабораторій, такий важливий захід, як організація контролю за виготовленими ліками і медикаментами, що власники аптек одержували на приватних аптечних складах або фірмах, не міг бути здійсненим.

Журнал інформував читачів про створення каси взаємодопомоги, статут якої був затверджений на засіданні Львівського аптечного товариства 20 липня 1889 р. Відповідно до статуту при захворюванні члени товариства могли безплатно одержувати медичну допомогу і ліки, а також відповідну суму грошей.

У журналі повідомлялося, що в 1897 р. відбувся перший з'їзд фармацевтів Галіції, де обговорювалися такі зловідомлення на той час питання, як службові стосунки між фармацевтами, реформа аптечної справи і збільшення кількості аптек, надання жінкам можливості здобувати професію фармацевта тощо. Розгляд зазначених вище питань свідчить, що Львівське аптечне товариство разом з журналом спрямовувало свої зусилля на вирішення соціальних проблем, на поліпшення забезпечення ліками населення краю.

У часописі критикувалися австрійські власті, які не запросили аптечне товариство Галіції взяти участь у міжнародній фармацевтичній виставці, влаштованій у Відні в 1883 р. На знак протесту аптечне товариство направило у Відень географічну карту Галіції з додатком, в якому було зазначено, що в краю налічується 6 млн. мешканців, 248 аптек, фармацевтів яких об'єднують два товариства з центрами у Кракові та Львові (6, 7). Журнал також зазначав, що в Австро-Угорщині налічується 11 фармацевтичних і аптечних товариств, а не два, як писала «Фармацевтична газета» у Відні (8).

За статтю «Небезпечна ідея», в якій різко критикувалась система надання права на відкриття аптек, за вимогу збільшити кількість аптек 13-ий номер журналу за 1888 рік був конфіскований державною цензурою (7, 8).

Часопис повідомляв, що в 1909 р. аптечне товариство придбало великий будинок у Львові (вул. Миколая, № 15), в якому знаходився зал засідань, редакція журналу, правління товариства і гremіума (союз аптекарів), хімічна лабораторія та бібліотека. У цьому ж будинку розміщувалась відкрита у 1908 р. фармацевтична школа, яка мала значний гербарій лікарських рослин, зразки окремих мінералів, а також окрему кімнату з аналітичними терезами та мікроскопами.

Кожний член товариства мав право користуватися хімічною лабораторією і бібліотекою для поглиблення своїх знань у галузі фармації та інших природничих наук.

Після закінчення першої світової війни в 1919—1921 рр. журнал видавав на власні кошти Г. Рібенбауер, після 1921 р. журнал редагували М. Крижановський та М. Штейн. У цей період у ньому були опубліковані статті відомого історика фармації К. Венди: «Аптекарі стародавнього Львова», «Про аптечні товариства Європи» та інші, а також інформаційний матеріал, розпорядження про діяльність аптек (9—11).

Через фінансові труднощі журнал перестав видаватися в 1922 р. (12). Тільки на початку 1933 р., завдяки зусиллям Львівського аптечного товариства його видання було поновлено. У часописі публікувались звіти про діяльність товариства, розпорядження і рекомендації Аптекарської палати, яка відіграла роль самоврядування для корпоративної фармації, думки і зауваження щодо проекту аптечного статуту, забезпечення ліками населення, особливо в сільській місцевості, безробіття і подання допомоги безробітним фармацевтам, стану фармацевтичної освіти та ін. На його сторінках було надруковано чимало оригінальних і актуальних робіт, серед них такі, як «Перекис магнію», «Нікотин» (1933 р.), «Камеді та смоли», «Про важку воду», «Про штучну радіоактивність», «Нові досягнення синтезу гормонів» (1934 р.), «Люмінесцентний аналіз» (1937 р.) та ін. (13). Журнал привітав ініціативу і безпосередню участь аптечного товариства у будівництві двоповерхового будинку під назвою «Фармацевтичний коледж» (1932 р.)

Кошти на будівництво в сумі 415,8 тис. злотих виділили аптечне товариство (голова Я. Порятунський), Аптечна палата (голова А. Ербар) та керівництво фармацевтичного факультету Львівського університету (проф. Я. Парнас, Е. Буланда, А. Карлонський), з них 222,7 тис. пожертвували студенти, 50 тис. — львівське товариство. Таким чином, «Фармацевтичний коледж» став пам'яткою діяльності різних громадських організацій фармацевтів, а також студентів. У цьому будинку і в наші дні продовжують навчатися студенти-фармацевти на фармацевтичних кафедрах.

У журналі відзначалось, що аптечне товариство і Аптечна палата в 1934 р., після консультації з власниками аптек та їх працівниками, встановили тарифні ставки зарплати залежно від стажу роботи. Правда, ці рекомендації не були обов'язковими і деякі власники аптек їх не додержувались.

Після встановлення фашистського режиму в Німеччині на сторінках журналу з'явилися заклики бойкотувати медикаменти і фармацевтичні препарати, завезені з Німеччини.

Журнал видавався до початку другої світової війни (1939 р.)

Крім «Журналу аптечного товариства», на Західній Україні видавалось ще кілька фармацевтичних журналів, але вони не відіграли важливої ролі.

У 1878 р. львівський аптекар Я. Піпес-Порятунський почав видавати журнал «Аптека́рський кур'єр», в якому публікувались повідомлення про наявність медикаментів і аптечних товарів на різних аптечних складах і фармацевтичних фірмах. У зв'язку з нестачею коштів журнал виходив тільки протягом року (14).

Через кілька років, у 1894 р., під такою самою назвою видавав журнал власник аптеки в м. Золочеві (тепер Львівська область) магістр фармації М. Заградник. Журнал головним чином інформував про збут медикаментів та інших аптечних товарів і розсилався всім власникам аптек безплатно. В лабораторії аптеки М. Заградника виготовлялися запропоновані ним желатинові капсули, які користувалися великим попитом серед власників аптек. До речі, магістр фармації М. Заградник є автором набору важків від 10 до 500 мг.

У січні 1910 р. в м. Рава-Руська С. Ратушинський видав перший номер журналу «Молода фармація». У «Зверненні до колег» С. Ратушинський зосередив головну увагу на питаннях поліпшення забезпечення населення ліками. Адже, писав він, від можливості придбати ліки залежить здоров'я, а інколи навіть життя людини. Далі відмічався низький рівень підготовки учнів в аптеках, незадовільні умови праці аптечних працівників. У зверненні вказувалось, що тільки об'єднаними зусиллями всіх рядових фармацевтів можна домогтися поступок з боку власників аптек. В одній із статей була внесена пропозиція про встановлення штатного розкладу для аптек, складеного на основі кількості рецептів і товарообороту. Це була прогресивна пропозиція на той час, оскільки штат аптеки набирали на свій розсуд власники аптек. У журналі критикувались ті з них, хто набирав у штат багато учнів і використовував їх як дармову робочу силу. У той же час чимало спеціалістів-фармацевтів не могли знайти роботу (15).

У період від січня до березня 1910 р. було видано три номери журналу, загалом 189 сторінок невеликого формату. Відсутність підтримки з боку фармацевтів і нестача коштів призвели до припинення його видання.

На сторінках журналу, незважаючи на короткий час його видання, порушувались важливі соціальні проблеми, наприклад, забезпечення ліками населення, умови праці і відпочинку фармацевтів, звучали заклики щодо об'єднання рядових фармацевтів і боротьби їх за соціальну рівність і справедливість (16).

У квітні 1911 р. з'явився ще один журнал — «Кільце», видавцем якого був відомий діяч магістр фармації С. Штейн. Спочатку журнал видавався у Львові, а згодом у Золочеві (Львівська область).

Сама назва часопису — «Кільце», тобто частина ланцюга, символічна, оскільки мала на увазі об'єднання всіх фармацевтів за спільністю інтересів і завдань в єдине ціле, як ланцюг (17).

Наприкінці слід зазначити, що «Журнал аптечного товариства» у Львові, який видавався від 1871 р. до першої світової війни, а потім з перервами до другої світової війни, навіть за умов буржуазного ладу відіграв значну роль у справі розширення мережі аптек, поліпшення забезпечення ліками населення Західної України та поширення знань у галузі фармації та суміжних наук серед аптечних працівників краю.

1. Czasopismo Towarzystwa Aptekarskiego.—Lwow, 1871.—S. 1—3.
2. Idem.—1873.—S. 1—3.
3. Idem.—1877.—S. 1—5, 315, 354, 466.
4. Idem.—1878.—S. 110, 124.
5. Idem.—1884.—S. 213, 231.
6. Idem.—1888.—S. 130, 269, 358.
7. Idem.—1895.—S. 1.
8. Idem.—1896.—S. 2, 37.
9. Idem.—1909.—S. 122.
10. Idem.—1912.—S. 75, 92.
11. Idem.—1920.—S. 13, 225.
12. Idem.—1934.—S. 251.
13. Idem.—1937.—S. 24—25, 29.
14. Kurier aptekarski.—Lwow, 1878.—N 1.—S. 1—2.
15. Idem.—Zloczew, 1894.—N 1.—S. 1—3.
16. Młoda Farmacja.—Rawa Ruska, 1910.—N 1, 2, 3.
17. Ognevo.—Lwow, 1911.—N 1.—S. 1—5.

Надійшла в редакцію 02.02.91.

## РЕЦЕНЗІЇ

© О. М. Гриценко, Є. Є. Борзунов, 1991

УДК 615.32

*Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений.*—Новосибирск : Наука. Сибир. отделение, 1990.—333 с.

Захоплення фітотерапією, яке спостерігається останнім часом, породжує великий попит на літературу та будь-яку іншу інформацію щодо лікарських рослин та препаратів рослинного походження. Відповідно зросли і пропозиції. Видаються і швидко розкупаються безліч книг, брошур, довідників або просто нарисів про рослини, що ростуть в лісі чи на горі, в саду чи на підвіконні. У популярній формі в них розповідається, якою багатою може бути «домашня аптека», коли люди будуть прислухатися до висловлених в цій літературі порад. Дарма, що з одного видання у друге переносяться одні і ті ж помилки, які стосуються і назв окремих рослин, і їх місцезростання, а особливо хімічного складу та дозування при виготовленні в домашніх умовах рослинних «препаратів». Але і цього не досить. Не тільки «Медицинская газета», але багато інших видань заповнені лавиною об'яв про проведення різноманітних курсів, у тому числі з фітотерапії. І хто тільки на цих курсах не викладає свій власний досвід лікування, яких тільки рецептів немає у зошитах слухачів! І стає тривожно за долю фітотерапії, бо це є найпряміший шлях до її дискредитації.

Для раціонального й успішного використання можливостей фітотерапії необхідне ґрунтовне вивчення її основ, наріжним каменем яких є хімічний склад лікарських рослин, фармакологічна активність і терапевтична ефективність біологічно активних сполук, що входять до їх складу. Саме в такому аспекті висвітлено величезний матеріал у монографії, яку ми рецензуємо. Ретельно відібрана і майстерно опрацьована інформація з літературних джерел, вдало поєднана з досягненнями власної творчої роботи відомих у країні науковців, дала можливість створити солідну, цікаву, дуже корисну і своєчасну книгу.

Монографія складається з двох частин. Перша частина присвячена основам вивчення та медичного використання біологічно активних сполук лікарських рослин, які викладені у п'яти главах. Друга частина містить інформацію про конкретні лікарські рослини і препарати, які систематизовані у чотирьох главах відповідно з групами біологічно активних речовин, що переважно містяться у цих об'єктах: похідні антрахінону, похідні кумарину та фуранохромону, флавоноїди і кардіостероїди. Слід зазначити, що друга частина книги може служити фахівцям своєрідним довідником. У ньому наводяться нормативні вимоги до якості сировини і виготовлених з неї препаратів, які взяті з Фармакопейних та тимчасових фармакопейних статей. Але цей матеріал має суттєві переваги у порівнянні з ФС, тому що тут даються науково обгрунтовані пояснення щодо складу БАР, можливостей використання альтернативних методів стандартизації та контролю якості препаратів, вказується на їх недоліки та переваги. Це дуже важливо для тих, хто розпочинає свою наукову діяльність у галузі фітохімії, а також для провізорів, що спеціалізуються як аналітики.

Постає запитання, чому основна увага авторів зосереджена на кумаринах, флавоноїдах, антрахінонах та кардіостероїдах? У передмові відзначено, що автори спробували узагальнити матеріали та показати перспективність вивчення лікарських рослин з метою створення фітохімічних препаратів на основі робіт, виконаних у Всесоюзному НДІ хімії і технології лікарських засобів і Томському медичному інституті, наукова тематика яких стосується головним чином вивчення саме цих хімічних груп БАР. Разом з тим дуже імponує нам згадане в главі 5 припущення відомого фармаколога професора Я. І. Хаджая про загальнобіологічне значення флавоноїдів та кумаринів, які беруть участь у регуляції тонічної функції гладенької мускулатури і чинять опір впливу екзо- та ендогенних її стимуляторів. А в заключній частині книги підкреслено, що завдяки різноманітній фармакологічній активності та широкому розповсюдженню флавоноїдів в рослинах можна припустити, що вони є регуляторами біохімічних процесів в організмі. А ми ще додали б: рослини, що містять флавоноїди, кумарини та інші фенольні сполуки, становлять основу засобів фітотерапії, які використовуються у вигляді сировини. Отже, йдеться про біологічно активні сполуки, властивості яких добре відомі авторам книги, і високий професіоналізм відчувається як у доборі матеріалу для глав, таблиць і основних узагальнень, так і у манері викладення тексту. Мова книги чітка, доступна для розуміння, для класифікації сполук відібрані найважливіші властивості та елементи хімічної будови, а для повноти інформації автори включили до монографії різні аспекти узагальнення матеріалу. Так, перша глава дає відомості про поширення та класифікацію кумаринів, флавоноїдів, антрахінонів, карденолідів та буфадієнолідів. У другій главі наведені методи аналізу цих сполук, де особлива увага приділена групі хроматографічних методів, що використовуються як для ідентифікації, так і для їх кількісного визначення.

Цікавий та перспективний матеріал містить глава 3 — «Географія деяких природних речовин». В останній для прикладу наведені карти кордонів розповсюдження кардіостероїдів та псоралену. Справедливо зазначається, що за географічністю зовнішнього прояву всього живого криється широкий географізм біохімічних процесів. Вивчення цих питань тільки розпочинається, але знання причин виникнення географії природних речовин дасть можливість зв'язати їх з географізмом патологічних зрушень, подібно до того, як свого часу були встановлені причини порушень процесів утворення в організмах вітаміну Д. Відкриваються також перспективи цілеспрямованого пошуку в певних географічних поясах тих або інших груп природних речовин, необхідних народному господарству. Доречно згадати тут один з принципів фітотерапії: людина повинна лікуватися тими рослинами, які зростають у місці її проживання. Цей принцип набуває чинності закону природи,

якщо зважити на те, що біохімічні процеси в організмах, що належать до певного біогеоценозу, взаємопов'язані.

У монографії зведені хемосистематичні дані для рослин семи родів (глава 4), досліджених авторами. Коректно викладені медико-біологічні властивості кумаринів, флавоноїдів, антрахінонів, кардіостероїдів, а також фенолокислот та ефірних масел. Останні дві групи БАР включені, очевидно, з огляду на те, що вони дуже часто супроводять перші чотири в рослинах. У кінці книги вміщено список літератури, який включає 503 джерела опублікованих праць вітчизняних та зарубіжних авторів, і покажчик латинських назв рослин.

До недоліків книги можна віднести те, що автори не порівнюють між собою препарати з точки зору особливостей фармакотерапевтичного ефекту, як це зроблено, наприклад, по відношенню до методів їх аналізу. Не висвітлено перспективи створення лікарських препаратів на базі сполук окремих хімічних груп, зокрема з точки зору економічності процесів їх виготовлення у порівнянні з сумарними препаратами, оскільки комплекси речовин, як свідчать дані, наведені у главі 5, все-таки мають переваги у фармакологічній активності.

Подекуди зустрічаються друкарські помилки. Наприклад, неправильно розставлені розділові знаки спотворюють хімічний зміст фрази та ін. Сподіваємось, що книга буде перевидаватися, і ці недоліки можна буде усунути. Бажано розширити перелік біологічно активних сполук та лікарських препаратів на їх основі за рахунок нових розробок різних установ і авторів.

Високо оцінюючи монографію В. П. Георгієвського, Н. Ф. Комісаренка та С. Є. Дмитрука «Біологічно активні речовини лікарських рослин», ще раз хочемо наголосити, що це сучасна оригінально скомпонована книга, якою зручно користуватися фахівцям у роботі, слухачам та студентам у навчанні, а викладачам фармакогнозії — у педагогічній діяльності.

*Доц. О. М. ГРИЦЕНКО, проф. Є. Є. БОРЗУНОВ,  
Київський державний інститут удосконалення лікарів*  
Надійшла в редакцію 20.05.91.

© Л. Г. Коломієць  
УДК 615.32

*Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Сибир. отделение АН СССР. 1990.—328 с.*

З виходом у світ рецензованої книжки практична фармація одержала уніфікований посібник. Раніше матеріали з питань біологічно активних речовин лікарських рослин були розрізнені в найрізноманітніших виданнях («Химико-фармацевтический журнал», «Журнал аналитической химии», «Химия природных соединений», «Фармация», «Фармацевтический журнал»), матеріалах всесоюзних і республіканських з'їздів фармацевтів. У порівняно невеликій монографії автори на підставі власних робіт і робіт співробітників, виконаних у Всесоюзному науково-дослідному інституті хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ, Харків) і Томському медичному інституті, узагальнили методи фізико-

хімічного і фізичного аналізу біологічно активних сполук: флавоноїдів, фуранохромонів, кумаринів, антрахінонів, серцевих глікозидів карденолідної природи, які і визначають контроль якості рослинної сировини, індивідуальних речовин і лікарських препаратів. Як бачимо, чисто науковий аспект знаходить практичне використання в повсякденній роботі аптечних складів, лабораторій, аптек.

Фармацевтичній громадськості країни широко відома вдала традиція хіміко-аналітичної школи вчених ВНДІХТЛЗ — проведення якісного і кількісного аналізу природних сполук різних будов на основі хроматографічних методів виявлення рослинних речовин на папері, в тонкому шарі і газорідній

хроматографії. Усе це ми знаходимо в обширному і доступному для дослідників та хіміків-аналітиків аптек вигляді у першій частині книги. Тут викладені географія деяких природних речовин, з цікавим екскурсом у минуле подані хемотаксономія і пошук біологічно активних речовин, а також медико-біологічні властивості кумаринів, флавоноїдів, антрахінонів, кардіостероїдів, фенолокіслот і ефірних масел, які викличуть практичний інтерес медиків та фармацевтів. Особливо цікаві перспективні дослідження структурного взаємозв'язку ряду природних сполук і фунгістатичної активності. В аптечній мережі лікарських препаратів цієї спрямованості дії дуже мало взагалі і вітчизняного виробництва зокрема.

У другій частині монографії описані лікарські рослини і препарати з них на основі флавоноїдів, кумаринів, антрахінонів і кардіостероїдів. Фактично сьгодні лікарський арсенал країни в основному містить лікувальні засоби переважно синтетичної орієнтації. І на цьому фоні окремо стоять препарати з лікарських рослин, створені у ВНДІХТЛЗ, які добре зарекомендували себе в лікувальній практиці. Це препарати для лікування хронічних запальних захворювань печінки, жовчного міхура і жовчних шляхів — холецистити, холангіту і гепатохолецистити, а також ті, що мають антацидну, спазмолітичну і протизапальну дію (фламін, флакарбін, флакумін, ліквіритон, конвафлавін та ін.). Знайшли визнання застосовуваний при гострому ревматизмі і поліартритах кверсалін, препарати з лікарських рослин, що містять похідні антрахінону,— кафіол, сироп крушини, а також марелін, що має комплексний фармакологічний ефект і спазмолітичну, діуретичну та протизапальну дію. Цікава розробка інституту — препарат фотосенсибілізуючої дії бероксан. Добре відомий в лікувальній практиці авісан для лікування нирковокам'яних захворювань і сечокислих діатезів, а також як спазмолітичний засіб при катетеризації сечоводів.

Тривалий і сприятливий ефект при серцевій недостатності справляють препарати, створені у ВНДІХТЛЗ, — кордигіт, дигоксин, корглікон і створений за технологією інституту строфантин-К.

У монографії наведені також фітохімічні препарати і глибокі дослідження карденолідів і буфадієнолідів, які лягли в основу технологічних методів виробництва лікарських препаратів, що містять серцеві глікозиди: Всесоюзного інституту лікарських рослин (Москва), Інституту фармакохімії ім. І. Г. Кутателадзе (Тбілісі), Інституту хімії рослинних речовин АН УзРСР (Ташкент). Усі препарати ув'язані з ними діючою Державною фармакопеею СРСР X видання, наведені методики контролю вмісту активних речовин, фармакологічні властивості, дозування, строки придатності, строки переконтролю. В кінці монографії вміщений великий список літератури (503 джерела), що само по собі є чудовим довідковим матеріалом для дослідження далеко не вичерпаного резерву біологічно активних речовин лікарських рослин, особливо флори Алтаю, Сибіру і Далекого Сходу, хоч і тут є успіхи і досягнення у працях Комітету по вивченню лікарських засобів Далекого Сходу ДСВ АН СРСР. На жаль, монографія вийшла надто малим тиражем — 34 400 примірників. Отже, її не зможуть придбати навіть аптеки I—IV груп, не кажучи вже про всі аптеки країни, великі лабораторії та науково-дослідні інституту.

Книжка читається з професійним інтересом, матеріал розміщений у хронологічній послідовності з використанням екскурсу в історію питання і наукової точки зору з позицій сьгоднішнього рівня науки. Універсальність і доступність матеріалів дає можливість використувати монографію лікарям, фармацевтам, фітохімікам, фармакогностам, аспірантам, студентам фармацевтичних та медінститутів.

*Л. Г. КОЛОМІЄЦЬ,  
провізор першої категорії,  
відмінник охорони здоров'я, м. Ялта*

Надійшла в редакцію 19.11 90

## ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА

### АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ І ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ

*Адейшвілі Л. В., Ключев М. О.* Ідентифікація мінорних компонентів у ридинолі. 2 (61).

*Акопян О. А., Попова В. Т., Шевчук Н. М.* Аналіз очних крапель, які вміщують атропіну сульфат та гоматропіну гідробромід. 2 (80).

*Бірюк І. А., Петренко В. В.* Кількісне визначення кислоти аскорбінової в її лікарських формах. 5 (52).

*Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Асмолова Н. М., Георгієвський В. П.* Спектрофотометричний аналіз багатокомпонентних лікарських засобів при відсутності стандартів досліджуваних сполук. 6 (46).

*Гризодуб О. І., Підпружников Ю. В., Георгієвський В. П.* Кількісний облік апріорної інформації при контролі якості багатокомпонентних лікарських засобів. 6 (51).

*Жебеняєв О. І., Сербя Р. М., Сокирко В. І.* Фотометричне визначення декаметоксину в таблетках. 1 (46).

*Зоря Б. П., Петренко В. В., Соловійова В. П., Шуляк І. В.* Спектрофотометричне визначення гризеофульвіну реакцією з гідразоном ізатину. 1 (70).

*Зоря Б. П., Соломонова С. Г.* Спектрофотометричне визначення стугерону. 6 (69).

*Кубрак З. В., Попова В. І.* Дослідження егацизину методом хроматографії в тонких шарах сорбентів. 1 (74).

*Левін М. Г., Асмолова Н. М., Георгієвський В. П.* Спільне визначення лікарських речовин кислотного та основного характеру методом високоефективної хроматографії. 6 (59).

*Максютіна Н. П., Пилипчук Л. Б.* Використання методу гель-хроматографії для вивчення взаємодії кверцетину, пектину і глюкози у гранулах. 5 (72).

*Медведовський А. О., Герасимчук Т. В., Ковальчук Т. В., Зіміна О. А.* Розробка методу алкаліметричного двофазного титрування для визначення солей сильних органічних основ. 5 (48).

*Махатов Б. К.* Визначення пестицидів у водних витяжках лікарських рослин. 2 (84).

*Погосян О. Г., Бологов В. В., Степаненко В. І.* Застосування хроматографії в тонкому шарі сорбенту для виявлення гіндарину. 1 (71).

*Садівський В. М., Петренко В. В.* Спектрофотометричне визначення меліпраміну. 6 (57).

*Трохимчук В. В., Алексєєв В. В.* Аналіз кофеїну-бензоату натрію і фенацетину методом ПМР-спектроскопії. 1 (73).

*Федущак Н. К., Галькевич І. Й., Попова В. І.* Виділення дикаїну з біологічних рідин та його ідентифікація і кількісне визначення. 1 (49).

*Шербина О. М., Крамаренко В. П.* Визначення хлорацизину в біологічних рідинах. 2 (82).

*Шербина О. М., Слабий М. В., Кузьміцька А. Е.* Ідентифікація ніаламіду та сиднокарбу методом УФ-спектроскопії. 1 (76).

### ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Великий Д. Л., Петрасов В. А., Кабачна А. В.* Вивчення тенденцій споживання деяких лікарських препаратів, застосовуваних у загальнохірургічних відділеннях лікарень швидкої медичної допомоги, з використанням методу експертних оцінок. 1 (84).

*Загоровська Л. Т., Губський І. М., Огородник В. В., Москаленко Л. Г., Пономаренко М. С., Бенедь В. З.* Тенденції формування попиту на інфузійні середовища (кровозамінники). 1 (63).

*Парновський Б. Л., Смирнова Л. П., Швабчак В. М.* Аналіз динаміки арсеналу лікарських засобів СРСР. 6 (64).

*Слабий М. В.* Аналіз динаміки потреби в інформації провізорів-організаторів аптек за 1986—1989 рр. 5 (66).

*Толочко В. М., Гудзенко О. П., Новикова С. В., Ільшова С. І.* Аспекти лікарського забезпечення населення промислових регіонів. 2 (90).

*Толочко В. М., Фізор Н. С.* Напрями оптимізації діяльності міжлікарняних аптек. 1 (66).

### СИНТЕЗ, ХІМІЧНА БУДОВА, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ІНШІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

*Владзімівська О. В., Горішній В. Я., Погонцева І. М., Сокольський В. П.* Вплив похідних дифенілметану на функцію печінки. 1 (82).

*Владзімівська О. В., Новикевич О. Т., Демчук О. Г.* Синтез біологічно активних речовин, похідних 4-аміноантипірину з тіазолідиновими й оксатіолановими циклами в молекулах. 6 (67).

*Кабачний В. І., Черних В. П., Кочінова О. Ф., Порохняк Л. А., Бризицька А. М.* Пошук гепатозахисних засобів в ряду похідних гетериламідів янтарної кислоти. 1 (42).

*Мартиновський О. О., Бражко О. А., Самура Б. А., Панасенко О. І., Романенко М. І., Красних О. О., Голуб В. А., Булах В. Г.* Синтез та біологічна активність ізаїнових похідних 2-гідразинопірину, 2-гідразинохіноліну. 5 (69).

*Мельник І. Ю., Горюшко Г. Г., Саченко Л. Г.* Взаємодія убіхінону та строфантину ацетату з ліпосомами. 5 (73).

*Трінус Ф. П., Бухтіарова Т. А., Кофман А. М., Портнягіна В. О., Демченко А. М., Карп В. К., Даниленко В. П., Пантелеймонов О. Г., Татяниченко І. С., Кожушко Г. І.* Математичне прогнозування

в створенні ненаркотичних анальгетиків. 2 (77).

Туркевич М. М., Ярошук С. М., Владзімірська О. В., Демчук О. Г. Синтез 1, 3-тіазанів, незамішених в положенні 3. 5 (46).

Українець І. В., Солободзян С. В., Кривобок В. І., Безуглий П. О., Тріскач В. Й., Туров О. В., Гладченко С. В., Оболенцева Г. В. Створення нових місцевих анестетиків на основі похідних 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти. 2 (78).

Черних Л. А., Шемчук Л. М., Березнякова А. І., Матвієнко С. Я., Шемчук Л. А. Синтез та біологічна активність алкіл-(арил, гетерил)-іденгідрозидів арилзамішених глутаранілової кислоти. 2 (59).

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Башура Г. С., Зайцева І. Г., Башура О. І., Кошелев Ю. А. Озонова тривога і аерозолі. 6 (15).

Берегова О. Г. Протиаритмічні засоби 5 (37).

Васильченко Є. О., Любарцева Л. А., Хромова Т. О., Васильєва Л. М., Ізмайлова І. К., Шенгур В. Ф., Котляр В. А. Лікарські засоби, які впливають на обмінні процеси. 6 (39).

Георгієвський В. П. Основні напрямки діяльності Всесоюзного НДІ хімії і технології лікарських засобів. 6 (3).

Георгієвський В. П., Литвиненко В. І. Розвиток стандартизації у підгалузі готових лікарських засобів. 6 (9).

Литвиненко В. І., Попова Т. П., Попова Н. В., Ковальов І. П. Природні флавоноїдні апіоглюкозиди. 6 (33).

Максютіна Н. П., Маковецька О. Ю. Біологічно активні речовини рослин роду звіробій. 1 (39).

Знаєвська А. В., Клімшчина С. О., Парновський Б. Л. Аналіз проблематики та методології досліджень в галузі вивчення рецептури. 5 (41).

Рассоха Т. Н., Спиридонова Е. С., Захарченко Е. А., Чайка Л. І., Бражнікова Л. І. Стан задоволення потреби охорони здоров'я в готових лікарських засобах і заходи по його поліпшенню. 6 (7).

Торхова Т. В., Борзаунов Є. Є., Коритнюк Р. С., Дашевський А. Г. Осмолярність (осмоляльність) інфузійних розчинів. 2 (54).

Ясницький Б. Г., Медведєва Т. В. Розробка технології виробництва хлорацетальдегіду і створення ряду синтетичних лікарських засобів на його основі. 6 (17).

## ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Барткович Ст., Крувчинські Л. Вивчення впливу ступеня подрібнення на швидкість вивільнення і біологічну доступність амінофіліну з супозиторіїв. 1 (55).

Головкін В. О., Дуєва О. В., Гладішев В. В., Кечин І. Л., Нагорний В. В. Біофармацевтичне дослідження супозиторіїв з натрію нітропрूसидом. 1 (51).

Головкін В. О., Кравченко Т. Н., Гладішев В. В., Гусарова Л. І. Розробка технології і дослідження мазі з нітроксоліном. 2 (64).

Маркова О. В., Грошовий Т. А., Любін В. Й. Оптимізація технології виробництва таблеток. 5 (56).

Печерський П. П., Хабло І. І., Крижанівський А. М., Кудик М. А., Нежувака В. В. Про кінетику вільного вібраційного ущільнення деяких порошкових лікарських препаратів. 1 (58).

Попович В. П., Жогло Ф. А., Крамаренко Г. В., Бокшан Є. В. Вивчення оптимальних умов виготовлення водних витяжок з плодів горобини звичайної. 2 (85).

Семенішин Є. М., Троцький В. І., Кобильник І. В., Грибак Є. М., Максимович Я. А. Кінетика екстрагування компонентів з рослинної сировини. 5 (60).

Тихонов О. І., Дадешидзе І. О., Авдонін О. Д., Холун'як І. Ю. Розробка складу і дослідження захисних паст з гідрофобним фенольним препаратом прополісу на бентонітовій основі. 2 (68).

Тушевський В. Ф., Порохняк Л. А., Тихонов О. І., Буднікова Т. М. Морфологічна характеристика гепатопротекторного ефекту прополісу в таблетках. 5 (70).

Чернов М. Ю., Майор Бадру О., Шебанова С. Т., Городецький І. П., Стренко Г. Т., Халєєва О. Л. Одержання ферментного препарату амілази з насіння проса Африканського. 1 (80).

## ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бензель Л. В., Rogovська Р. В., Rogovська Л. Я. Нагромадження поліфенольних сполук у полину звичайному. 6 (70).

Бензель Л. В., Шаповалова Н. В., Rogovська Л. Я. Дослідження поліфенольних сполук бовівника трилистого. 5 (78).

Білан В. Ю. Динаміка нагромадження олії у плодах обліпихи крушиновидної, інтродукованої на Поділлі. 5 (75).

Глуховецька З. В., Бензель Л. В., Rogovська Л. Я., Бойків Д. П. Дослідження полісахаридного комплексу шавлію кінської. 1 (78).

Доля В. С., Корнієвський Ю. І., Мишина А. С. Дослідження жирних олій деяких рослин родини бобоцвітних. 5 (76).

Кобзар А. Я., Гриценко О. М., Карпенко Л. М. Вивчення кореляційної залежності між фармакологічною активністю настоїв та відварів та окремих груп біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини. 2 (72).

Маковецька О. Ю., Максютіна Н. П. Порівняльне хроматографічне дослідження видів звіробою, що зростають на Україні. 5 (63).

Набока І. М., Ветров П. П., Прокопенко С. О. Дослідження хімічного складу листа горіха. 1 (77).

Ручкін В. Є., Тюкавкіна Н. О., Руденко І. А., Ахтанова Н. К., Колесник Ю. А., Литвиненко В. І. Дослідження хроматографічної поведінки халконів. 6 (62).

## ХАРКІВСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ІНСТИТУТУ — 70 РОКІВ

Аркуша А. О. Фізична культура і спорт в інституті. 4 (39).

Бабенко М. Ю., Глущенко О. Ю., Протасенко Л. М., Савченко О. Н. Історія та наукові аспекти розвитку кафедри іноземних мов. 4 (79).

Безуглий П. О., Павлій О. І., Вінник Л. М., Хохлова Т. А., Гридасов В. І., Маміна О. О. Підготовка фармацевтичних кадрів — головне завдання інституту. 3 (11).

Безуглий П. О., Тріскач В. І., Таран С. Г., Штучна В. П. Наукові дослідження та підготовка фахівців на кафедрі фармацевтичної хімії. 3 (71).

Березнякова А. І., Кузнєцова В. М., Попов С. Б., Рядних О. К., Волковий В. А., Локтева М. Є., Тищенко І. Ю., Матвієнко С. Я., Бусигіна І. Е., Петренко І. Г., Паскевич О. І., Лемішко Ю. О., Бабак А. Ю., Півненко В. Г., Черкасова Л. М., Жегунова Г. П. Проблеми фармакологічної корекції запалення різної органічної локалізації і деякі нові механізми дії антифлогістиків. 4 (29).

Біличенко М. Г. З досвіду роботи факультету громадських професій. 3 (34).

Болотов В. В., Айчеу Берихе Адхане. Екстракційно-фотометричне визначення дезоксипеганіну гідрохлориду. 3 (80).

Болотов В. В., Стадницький Е. І., Волкова Є. А., Чубенко В. О., Бондар В. С. Діяльність кафедри токсикологічної хімії у Харківському фармацевтичному інституті. 3 (78).

Вербицька Ж. В., Галкіна Н. А., Філатова В. В. Деякі аспекти викладання російської мови іноземним студентам. 4 (76).

Гайдукевич О. М., Свєнцікова О. М., Жукова Т. В., Динник К. В., Арсєнєва Т. І., Сич Ю. В., Казаков Г. П. Учебно-методичні і наукові аспекти розвитку аналітичної хімії в Харківському фармацевтичному інституті. 4 (63).

Городнянський Д. Л., Макуріна В. І., Лебедь В. І. Дослідження дисоціації та сольвататії 5,5-діетилбарбітурової кислоти у воді та її сумішах з диметилсульфоксидом. 4 (71).

Григор'єва М. В. Науково-методичне забезпечення навчального процесу на кафедрі іноземних мов. 4 (78).

Гулевський О. К., Вороніна Л. М., Мадієвська Н. М., Кравченко В. М., Полкова О. І. Нові підходи до з'ясування патогенезу та лікування цукрового діабету. 4 (34).

Гулько В. Г., Перцев І. М., Даценко Б. М., Белов С. Г. Проблеми створення осмотично активних лікарських систем для зовнішнього використання. 3 (62).

Демяненко В. Г., Великий Л. С., Оридорога Л. М., Тітова А. А., Самохіна Л. І. Учебно-методичні та наукові аспекти розвитку фармацевтичного та медичного товариства у Харківському фармацевтичному інституті. 4 (18).

Дикий І. Л., Холуп'як І. Ю., Шевельова Н. Ю., Силаєва Л. Ф., Волкова Н. О., Філіпченко С. М. Методологія мікробіологічних досліджень при створенні нових препаратів та лікарських форм. 4 (37).

Дмитрієвський Д. І., Брильова Н. І., Мишук З. М., Немченко А. С., Подколзіна Р. І., Солдатова О. Ф., Хименко С. В. Дослідження організаційно-економічної діяльності аптечних установ в нових умовах господарювання. 3 (39).

Дрогозов С. М., Сальникова С. І., Слишков В. В., Сарбаи Т. Ф., Зупанець І. А. Актуальність проблеми створення вітчизняних гепатопротекторів і реалізація її Харківським фармацевтичним інститутом. 4 (20).

Зареченський М. А., Гайдукевич О. М., Георгієвський В. П. Кількісне визначення папаверину гідрохлориду в лікарських формах потенціометричними методами з використанням папаверинселективного електрода. 4 (65).

КАФЕДРА ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
З КУРСОМ ПЕРШОЇ  
ДОЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ 4 (25).

КАФЕДРА ФІЗИКИ 4 (74).

Ковальов В. М., Журавльов М. С., Хованська Н. П., Сєдова А. Б., Ільїна Т. В. Удосконалення методів кількісної оцінки природних речовин в рослинній сировині та препаратах. 4 (41).

Конєв В. Ф., Сагоян Т. П., Ємельяненко К. В., Полуляхова Л. А., Шаловалова В. О., Радько О. П., Скворцова І. В., Коваль О. М. Вивчення фізико-хімічних властивостей та розробка методу визначення вмісту основної речовини у препараті «Діоксамід». 3 (75).

Ковальов В. М., Солодовніченко Н. М., Макарова Г. В., Журавльов М. С., Павлій О. І. Основні напрями розвитку кафедри фармакогнозії. 4 (81).

Макуріна В. І., Бризицька А. М. Основні етапи наукових досліджень кафедри неорганічної фізичної та колоїдної хімії. 4 (69).

Подколзіна Р. І., Безуглий П. О., Силка Л. І., Дмитрієвський Д. І., Вінник Л. М. Інтернатура провізора. 3 (34).

Подольська Є. А., Завершинський К. Ф. Реформа вищої школи і завдання перебування викладання суспільних наук у вузі медико-фармацевтичного профілю. 4 (74).

Перцев І. М., Даценко Б. М., Гулько В. Г. Розробка лікарських препаратів багатоспрямованої дії на гнійно-запальний процес (обґрунтування складу, виробництво, клінічний досвід застосування). 3 (56).

Перцев І. М., Тихонов О. І. Фармацевтичне товариство — зв'язуюча ланка науки і практики. 4 (6).

Перцев І. М., Толочко В. М., Конєв В. Ф. Факультет удосконалення провізорів: досягнення і проблеми. 3 (27).

Порохняк Л. А. Принципи пошуку цитопротекторних засобів. 4 (26).

ПРИВІТАННЯ КОЛЕКТИВУ  
ХАРКІВСЬКОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО  
ІНСТИТУТУ. 3 (88), 4 (89).

Світлична Є. І., Толочко В. М. Про термінологічну спрямованість курсу латинської мови у фармацевтичному вузі. 4 (81).

Сєрбін А. Г., Ткаченко Н. М. Історія розвитку кафедри ботаніки, її наукові та учебно-методичні аспекти. 4 (16).

Спіженко Ю. П. Привітання Харківському державному фармацевтичному інституту. 3 (3).

Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Смирнова О. С., Меркур'єва Г. Ю., Будницька Т. М., Дадєшидзе І. О., Котенко О. М., Філіппова Л. І., Богущька О. Є., Мартишок Т. В., Левковський В. М., Курчен

ко І. Н., Мурашко А. М., Зарицька О. О., Соболева В. О., Новікова Т. Ю., Скрипник С. О., Ерденецег. Лікарські препарати продуктів бджільництва. 3 (50).

Тихонов О. І., Перцев І. М., Чуєшов В. І., Соболева В. О., Дегтярьова Т. В., Хохлова Л. М. Учбово-методична робота технологічних кафедр. 3 (45).

Толочко В. М., Слободянюк М. М., Должнікова О. М. Організаційно-економічні дослідження на кафедрі організації та економіки фармації факультету вдосконалення провізорів. 3 (43).

Черних В. П. Наукові напрями по створенню ліків на Україні. 4 (3).

Черних В. П., Безуглий П. О., Вінник Л. М. Харківський фармацевтичний інститут: становлення та розвиток. 3 (5).

Черних В. П., Безуглий П. О., Середа В. С., Канцедал Л. М., Вінник Л. М., Великий Л. С. Історія розвитку матеріальної бази інституту та її перспективи. 3 (20).

Черних В. П., Гайдукевич О. М., Пастернак О. В. Основні підсумки науково-дослідної діяльності Харківського фармацевтичного інституту. 3 (16).

Черних В. П., Гриценко І. С., Гридасов В. І., Коваленко С. М., Шемчук Л. А., Макурина В. І., Колесникова Т. О., Сопельник О. М., Снітковський Є. Л., Чуєурін О. В., Кабачний В. І., Банний І. П., Коваленко З. І., Шемчук Л. М., Журавель І. О., Вошко Т. В., Горлячий В. Д., Губін І. І., Березнякова А. І., Черних В. Ф., Вороніна Л. М. Синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних дикарбонових кислот з алкілними, арильними і гетероциклічними замісниками. 4 (48).

Черних В. П., Гриценко І. С., Колесникова Т. О., Сопельник О. М., Снітковський Є. Л. Основні досягнення кафедри органічної хімії за 70 років. 4 (46).

Черних В. П., Слободянюк М. М., Гунько В. Г., Зелінська О. В. Інститут у нових соціально-економічних умовах. 3 (36).

Чуєшов В. І., Чернов М. Ю., Шебанова С. Т., Гулевський О. К., Корязова Л. К., Гладух Є. В. Одержання ліпосом з різноманітними лікарськими речовинами і вивчення їх стабільності. 3 (68).

Яковлева Л. В., Білецька О. В. Імунотропна дія піроксикаму. 4 (42).

## ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА

### АСУ У ФАРМАЦІЇ

Варченко В. Г., Павлашвілі В. О., Соловйов Л. В. Методологічні аспекти багатодільової оптимізації управлінських рішень в аптечній системі. 1 (36).

Вельцман Т. В., Жежера Я. В. Впровадження мікропроцесорної техніки в діяльність відділу організації постачання республіканської аптечної бази. 5 (9).

ВІДПОВІДІ НА ЗАПИТАННЯ 4 (87).

ВИСТАВКИ І ПРЕЗЕНТАЦІЇ 4 (93).

### ДО ЧОРНОБИЛЬСЬКИХ ПРОБЛЕМ

Москаленко Л. Г. Моделювання інформаційного забезпечення фахівців даними про лікарські засоби в зонах екологічного ризику. 5 (23).

## ЕКСПРЕС-ІНФОРМАЦІЯ З ОБЛАСТЕЙ

Овчинникова М. М. У Полтавському виробничому об'єднанні «Фармація». 1 (86).

## З'ЇЗДИ. СИМПОЗИУМИ. КОНФЕРЕНЦІЇ. СЕМІНАРИ. НАРАДИ

Абдуллаєва Д. Н. Про забезпечення населення гомеопатичними лікарськими засобами. 1 (29).

Вікторов О. П. Сучасні проблеми розвитку клінічної фармакології та клінічної фармації. 1 (31).

Западнюк В. Г., Заїка М. У., Безверха І. С., Оранська С. О., Пантелеймонова Т. М. Пошук лікарських засобів, здатних сповільнювати прискорене старіння організму. 2 (35).

## З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

Бойко А. Л., Бабяк В. Г., Єгоров Б. П., Губський І. М., Чумак Л. П. Організація аптеки-музею в Києві і характеристика експозиційних залів. 5 (79).

Тертишник А. Г. Видання фармацевтичних журналів на землях Західної України. (1871—1939 pp.). 6 (83).

## З ДОСВІДУ РОБОТИ

Головко В. Д., Любченко Л. М., Герасимчук М. В. Про специфіку організації роботи бактеріологічного відділу контрольно-аналітичної лабораторії. 2 (49).

Колтун П. С. Впровадження прогресивних форм організації праці провізорів-аналітиків лабораторії. 2 (47).

## АПТЕЧНА СЛУЖБА

### ЗА УМОВ РИНКОВИХ ВІДНОСИН

Омельченко О. Г. До питання удосконалення структури управління аптечною службою на регіональному рівні. 6 (44).

## З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ

Огородник В. В., Загоровська Л. Т. Ділова гра як творча взаємодія викладача з курсантами в навчальному процесі. 5 (33).

## ЛІКИ ДЛЯ ДІТЕЙ —

### ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНА СПРАВА

Яцкова Г. Ю., Козлюк Т. І. Деякі проблеми лікарського забезпечення педіатричних хворих. 6 (72).

## МІЖНАРОДНЕ СПІВРОБІТНИЦТВО

Вікторов О. П. Радянсько-французьке співробітництво в галузі застосування нових антибактеріальних лікарських препаратів. 1 (38).

Усенко Ю. Д., Попов Ю. Д. Нові лікарські засоби в пульмонології. 2 (51).

## НА ДОПОМОГУ

### ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ

Гунько В. Г., Шевченко Л. Д., Зінченко Л. І., Леценко Л. П., Василенко Л. Ю. Відповідаємо на запитання практичних працівників. 3 (84).

Немченко А. С., Чмихало Н. В. Методич-

ні підходи до визначення вартості і ціни на ліки індивідуального виготовлення. 3 (81).

*Шевченко Л. Д., Перцев І. М.* Обґрунтування окремих положень «Інструкції по виготовленню в аптеках рідких лікарських форм». 4 (83).

*Шумило Т. В., Коритнюк Р. С.* Використання вологосорбційної здатності аеросилу у багатокомпонентних порошках. 2 (91).

## НЕТРАДИЦІЙНІ ФОРМИ ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ

*Георгієвський В.* Антиподи Чорнобиля. 1 (12).

*Западнюк В. Г.* Геріатричні лікарські засоби і геропротектори. 1 (25).

*Коритнюк Р. С., Шумило Т. В.* Лікарські засоби рослинного походження, що використовуються при захворюванні органів дихання, та їх технологія. 1 (14).

*Осетров В.* «Конструкторам» ліків. 1 (13).

*Рабінович О.* Ботанічна наука назустріч народній медицині. 1 (11).

Фітотерапія — час відродження. 1 (11).

*Чекман І. С., Овруцький В. М., Шумейко В. М., Губський Ю. І., Максимов Ю. М., Коваленко В. М., Черноштан К. О., Кондратюк В. Й., Ковальова В. П., Аркадьєва В. Г., Голубов М. І., Даниленко В. П.* Глина як лікувальний засіб. 1 (22).

*Шуліпенко І.* З полону емпірики. 1 (13).

## НОВІ НОРМАТИВНІ РОЗРОБКИ

*Скулкова Р. С., Абдуллаєв Д. Н.* Розробка нормативних матеріалів по удосконаленню організації праці працівників контрольної служби гомеопатичних аптек. 6 (74).

*Скулкова Р. С., Зверєва Є. С., Левицька І. А.* Методичні підходи до визначення собівартості виготовлення лікарських засобів за умов госпрозрахункових аптек. 5 (26).

## ПЕРЕБУДОВА ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

III пленум Всесоюзного фармацевтичного товариства. 2 (3).

*Воронін В. М.* Проблеми раціонального використання провізорів в аптечній службі. 2 (5).

*Гореньков В. П., Перцев І. М., Толочко В. М.* Проблеми планування й організації післядипломного навчання провізорів. 1 (8).

*Кондратюк В. Й.* Від Фармакологічної комісії — до Фармакологічного комітету МОЗ УРСР. 4 (92).

Концепція вищої фармацевтичної освіти. 2 (9).

*Кулішов В. С., Заболотня Н. Н., Іоцькова С. В., Рябовол В. А.* Причини і наслідки недоліків у роботі молодих спеціалістів. 2 (28).

*Пономаренко М. С., Загорівська Л. Т., Москаленко Л. Г., Предко В. С.* Взаємозв'язок науки і практики — запорука удосконалення фармації. 2 (25).

*Прокопівич В. І., Тестемічану Н. А.* Концепція підготовки фармацевтичних кадрів у Республіці Молдова. 4 (91).

Рішення III пленуму Всесоюзного фармацевтичного товариства по обговоренню теми: «Підготовка, виховання і раціональне використання спеціалістів з вищою освітою. Сучасна модель провізора». 2 (22).

*Черних В. П.* Про введення нового господарського механізму у Харківському фармацевтичному інституті. 2 (17).

*Черних В. П., Безуглий П. О., Брильова Н. І., Мнушко З. М., Подколзіна Р. І.* Концепція вищої фармацевтичної освіти в сучасних умовах. 2 (14).

## ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ — СПІЛЬНА ПРОБЛЕМА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ, ПРАКТИКИ Й ОСВІТИ

*Омельченко О. Г.* Пошук шляхів взаємодії науки і практики за умов ринкової економіки. 5 (3).

## ПОСТАНОВИ, НАКАЗИ, РОЗПОРЯДЖЕННЯ МІНІСТЕРСТВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я СРСР ТА УРСР. 1 (38), 3 (87), 4 (96).

Сторінка головного редактора. 1 (3).

## ПОЧЕСНІ ЗВАННЯ. 1 (3).

## ПРО РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ, ОХОРОНУ ТА ВІДТВОРЕННЯ РЕСУРСІВ ДИКОРΟΣЛИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

*Толочко В. М., Омельченко О. Г.* До питання про заготівлю і культивування лікарських рослин. 2 (44).

*Фурса М. С.* Всесоюзна конференція з питань інтродукції лікарських рослин. 2 (41).

*Черпакова Л. В.* Використання, збереження і відновлення природних ресурсів лікарських рослин на Полтавщині. 1 (18).

## РАЦІОНАЛІЗАЦІЯ ТА ВИНАХІДНИЦТВО

*Сакун-Шурицький А. І., Греченко В. Т.* Створення асортиментного довідника лікарських засобів для міжлікарняної аптеки. 2 (94).

*Сакун-Шурицький А. І.* До питання механізації деяких трудомістких дільниць аптечного виробництва ліків. 2 (95).

*Сирота П. С., Курченко І. Н., Тихонов О. І., Ярних Т. Г.* Засоби механізації трудомістких технологічних процесів в аптечному виробництві. 3 (86).

## РЕЦЕНЗІЇ. 1 (91), 5 (91).

## У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРОФСПІЛКАХ

*Герой Л. П.* Робота профспілкового комітету з охорони праці і техніки безпеки. 6 (81).

*Кувшиця О. І.* Досвід роботи профспілкового комітету обласного виробничого об'єднання «Фармація» з навчання профактиву. 5 (86).

Паляниця Г. І. Піклування про здоров'я фармацевтів. 6 (78).

Черпакова Л. В. Роль профспілкового комітету у вирішенні соціально-економічних проблем аптечних працівників. 2 (30).

#### ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

Грінченко В. А., Склярчук Л. М., Мулько Л. В. Актуальні проблеми інтенсифікації фармацевтичної інформації. 5 (14).

Зацаринна С. А., Канцедал Л. Ф., Боровик Н. Д. Організація інформаційної роботи в аптечних установах районів сільської місцевості. 5 (19).

Клим Л. Ф. Деякі питання служби фармацевтичної інформації в Івано-Франківській області. 5 (22).

Радченко В. Д., Кобець М. І., Діденко Т. Є. Організація роботи інформаційної служби міжлікарняних аптек «ІСМА» м. Сімферополя. 5 (17).

ЮВІЛЕЇ. 2 (96).

Чекман І. С., Горчакова Н. О. 150 років кафедрі фармакології Київського медичного інституту. 5 (30).

## ПАРАЦЕТАМОЛ

Препарат має жарознижувальну і анальгетичну дію за типом саліцилатів.

На відміну від ацетилсаліцилової кислоти ПАРЦЕТАМОЛ не викликає порушень кислотно-основної рівноваги, електронного балансу, подразнення шлунково-кишкового тракту і не впливає на зсідання крові.

Таблетки ПАРЦЕТАМОЛУ знімають головний і зубний біль, успішно використовуються при невралгіях, мігренях, ревматизмі, рекомендуються на початку простудного захворювання.

Основною перевагою ПАРЦЕТАМОЛУ є те, що при його застосуванні зменшується можливість утворення метгемоглобіну, тому його можна застосовувати як самостійно, так і в поєднанні з іншими препаратами. Він ефективний також при нирковій недостатності середньої і помірної тяжкості.

ПАРЦЕТАМОЛ швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, максимальна його концентрація у крові досягається через 50 хв після вживання.

Препарат можуть застосовувати як дорослі, так і діти, а також особи похилого віку.

*Київське виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця» зробить усе, щоб таблетки ПАРЦЕТАМОЛУ завжди були в аптеках!*

КИЇВСЬКЕ ВХФО «ДАРНИЦЯ»

ЩИРО ВІТАЄМО ВАС З НОВИМ  
1992 РОКОМ!  
ХАЙ ЩАСТИТЬ ВАМ У НОВОМУ РОЦІ!

---

ДО ВІДОМА ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

ПРОТИАРИТМІЧНИЙ ПРЕПАРАТ

## БОННЕКОР

МІЖНАРОДНА НАЗВА «ТИРАЦИЗИН»

*Розроблений Дрезденським фармацевтичним заводом (фірма AWD) разом з Московським науково-дослідним інститутом фармакології.*

*БОННЕКОР являє собою новий лікарський засіб що відповідає сучасним вимогам. Навіть в порівняно низьких дозах він виявляє сильну протиаритмічну дію, механізм якої полягає як у блокаді натрієвих каналів, так і в антагонізмі кальцію.*

*Препарат застосовують усередину незалежно від вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Загальноприйняті дози становлять 1—2 таблетки 2—3 рази на добу.*

*Доза і тривалість лікування встановлюються лікарем залежно від ступеня захворювання.*

*Завдяки парентеральній та пероральній формам вживання Боннекор має широкий спектр показань для застосування.*

*Протипоказаний при гострому періоді інфаркту міокарда, неритмогенній недостатності серця, вагітності.*

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ЦЕНТР ФАРМАЦІЇ

1 крб. 30 к.

## НОВИНКА!

*Київським виробничим хіміко-фармацевтичним об'єднанням «Дарниця» разом з Вінницьким медичним інститутом ім. М. І. Пирогова та Київським інститутом органічної хімії АН УРСР освоєно випуск нового препарату антисептичної дії*

### ДЕКАМЕТОКСИН (септефрил)

в таблетках по 0,0002

*Препарат має широкий спектр протимікробної дії, підвищує чутливість бактерій до антибіотиків.*

*Таблетки ДЕКАМЕТОКСИНУ (септефрилу) рекомендуються для профілактики і лікування захворювань носа, зеву, гортані і ротової порожнини.*

*Препарат показаний для санації носіїв дифтерійної палички, патогенного стафілокока, етіотропного лікування хворих дифтерією, для профілактики інфекційних ускладнень перед і після операцій у порожнині рота і носоглотки.*

*ДЕКАМЕТОКСИН призначають при фарингітах, у тому числі радіаційних, ангінах, тонзилітах, гінгівітах, стоматитах та ін.*

*Таблетки кладуть під язик до повного їх розсмоктування. Приймають після їди і протягом години утримуються від їжі і пиття.*

КІЇВСЬКЕ ВХФО «ДАРНИЦЯ»



