

ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ  
ЖУРНАЛ 4 / 1992

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

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Є. Є. БОРЗУНОВ,  
Д. С. ВОЛОХ (заступник редактора),  
І. М. ГУБСЬКИЙ,  
Ф. А. КОНЕВ,  
Н. П. МАКСЮТИНА,  
Ф. П. ТРІНУС (заступник редактора),  
І. С. ЧЕКМАН,  
В. П. ЧЕРНИХ,  
Т. К. ШУРАЄВА (відповідальний секретар)**

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

**Ю. В. БАРТОЛОМЄССЕВ (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)**



**ШАНОВНІ ДРУЗI!  
НАГАДУЄМО ВАМ,  
ЩО РОЗПОЧАЛАСЬ ПЕРЕДПЛАТА  
НА „ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ“  
на 1993 рiк**

Республіканський «Фармацевтичний журнал» протягом багатьох років є для фармацевтичних працівників одним з небагатьох найбільш доступних професійних джерел інформації з питань фармацевтичної науки і практики.

У 1993 р. журнал буде приділяти більше уваги публікаціям цікавих матеріалів з правових та економічних питань, новин фармації, ринкових методів господарювання, становлення та розвитку української фармацевтичної індустрії.

І надалі основне місце в журналі буде надаватися головний ланці в медикаментозному забезпеченні населення України — аптекі, її проблемам і перспективам розвитку.

Сподіваємось, що незважаючи на значне підвищення ціни на наш журнал, фармацевтичні установи й шанувальники «Фармацевтичного журналу» підтримають його і знайдуть можливість зробити передплату на 1993 рік.

Індекс журналу 74522, ціна комплекту з шести номерів 360 крб.

З повагою до Вас

РЕДКОЛЕГІЯ

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

Двомісячний  
науково-практичний  
журнал

ЛИПЕНЬ — СЕРПЕНЬ

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.  
Київ • АСВ • 1992

## ЗМІСТ

ПЕРШІ ФАРМАЦЕВТИ УКРАЇНИ, ЩО ЗДОБУЛИ ВЧЕНІ ЗВАННЯ ДІЙСНОГО ЧЛЕНА, ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА І РАДНИКА ІНЖЕНЕРНОЇ АКАДЕМІЇ І АКАДЕМІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ УКРАЇНИ . . . . .	3
ШЛЯХИ ПРИВАТИЗАЦІЇ АПТЕК Пономаренко М. С., Перцев І. М., Загоровська Л. Т., Москаленко Л. Г. Деякі економічні обґрунтування приватизації аптек . . . . .	11
З ДОСВІДУ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНІ. ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ Лебеда А. П. Використання плодів і листя обліпихи . . . . .	14, 78, 82
ФОРМИ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ЗА УМОВ РИНКОВИХ ВІДНОСИН Дмитрієвський Д. І., Немченко А. С., Подколзіна Р. І. Страхова рецеп- тура — шлях до доступності лікарської допомоги . . . . .	15
ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Омельченко О. Г., Мисевра Л. М., Покотило Л. М., Глебова Л. М., Гут- ман Р. І., Магерамова А. В., Музика Т. Ф., Носкова Л. А., Чередниченко В. Д. Хто відстоїть інтереси аптечної служби? . . . . .	17
ПРО КОНЦЕПЦІЮ ПЕРЕБУДОВИ ВІДОВІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ Перцев І. М., Пономаренко М. С., Парновський Б. Л., Шевченко Л. Д., Предко В. С. Про концепцію післядипломного навчання . . . . .	19
З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ Сінча Н. І., Білоус Л. І., Коваленко Н. В. Впровадження активних методів навчання студентів на кафедрі організації та економіки фармації . . . . .	22
ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ Дихтярьов С. І., Абелян В. А. Застосування ферментів для перетворення полісахаридів . . . . .	25
Вікторов О. П., Голопихо Л. І. Клінічна фармакологія основних діуретич- них лікарських засобів для лікування дітей . . . . .	30
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ Дроговоз С. М., Зупанець І. А. Значення залежності «структура — актив- ність» для цілеспрямованого пошуку ефективних анальгетиків . . . . .	36
Комаріця І. Д., Чабан І. Г., Герман В. М. Синтез, властивості та анти- мікробна дія 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазол [4,5- б]піridин-2-онів . . . . .	39
Дроговоз С. М., Слишков В. В., Е. Ранхель Санчес, Безуглій П. А., Ште- фан Л. М., Бригіда Н. В. Синтез та фармакологічна активність похідних $\alpha$ - та $\beta$ -антирахіноналонамінових кислот . . . . .	43
Мураїлов І. О., Музальова Н. В. Дослідження процесу стабілізації по- рошків за прописами «антигрипіну» . . . . .	48
Росик Г. Г., Зінченко А. А., Резніченко А. А. Кількісне визначення вологості в рослинній сировині (оман високий) з леткими біологічно активними речови- нами . . . . .	51
Тюкаявіна Н. О., Литвиненко В. І., Ручкін В. Є., Руленко І. А., Ахтано- ва Н. К., Колесник Ю. А., Попова Т. П., Аммосов А. С. Аналіз компонентів ліквіритону і халкорину методом високоекспективної рідинної хроматографії . .	54

Гром О. Л., Новикевич А. М., Терещук С. І., Левицька О. Р., Зінуха В. І.  
Аналіз споживання лікарських засобів амбулаторними хворими, які одержують  
ліки безкоштовно та на пільгових умовах . . . . . 58

## ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКІВ

Головкін В. О., Дуєва О. В., Берегова О. Г., Тішкін В. С., Куклес Г. І.  
Розробка складу і технології супозиторійів з калію малатом . . . . . 61

Минка А. Ф., Калашиников В. П., Огурцов В. В. Якісне визначення лікарських засобів, похідних складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил) аліфатичних кислот за допомогою 1<sup>Ч</sup>-спектроскопії . . . . . 64

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Фартушиній А. Ф., Мужановський Е. Б. Визначення фероцерону в таблетках та в біологічному матеріалі . . . . . 67

Дашевський А. М., Борзунов Є. Є. Вивчення кінетики вивільнення лікарської речовини з гранул іммобілізованого препарату К . . . . . 69

Бубенчикова В. Н., Попова Т. П., Безкоровайний В. І., Ковалев I. П., Литвиненко В. І. Метоксифлавони: волошки несправжньоплямистої . . . . . 71

Березняков I. Г. Застосування дофамінового навантаження у хворих гіпертонічною хворобою . . . . . 72

Чекман I. С., Бударін Л. І., Сахарчук I. І. Можливі зміни властивостей лікарських засобів в капілярах організму . . . . . 73

Березняков I. Г. Лікування гіпертонічної хвороби залежно від стану симпато-адреналової системи . . . . . 75

Блавацька О. Б. Прогнозування потреби в деяких стоматологічних препаратах . . . . . 77

## НОВИНИ ФАРМАЦІЇ. В ЛАБОРАТОРІЯХ УЧЕНИХ

Загорій В. О., Денисов М. Д., Мельник Н. С. Парлодел — ефективний засіб при безплідності і паркінсонізмі . . . . . 79

Дранік Л. І., Ковалев I. П., Долганенко Л. Г., Бублик М. П. Нова фенольна сполука ромашки аптечної . . . . . 80

## МІЖНАРОДНЕ СПІВРОБІТНИЦТВО

Чекман I. С. Міжнародна конференція з кардіології . . . . . 84

## СТУДЕНТСЬКІ ОЛІМПІАДИ

Єгоров I. А. Підсумки Української олімпіади з фармації 1992 р. «Творчість, праця і свято» . . . . . 85

Дроговоз С. М., Риженко I. М. Олімпіада з фармакології — активна форма навчання студентів . . . . . 86

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ

Медведовський А. О., Герасимчук Т. В., Ковалчук Т. В. Визначення солей органічних основ методом алкаліметричного двофазного (екстракційного) титрування в присутності кислих барвників . . . . . 87

Колтун П. С., Козирева А. О., Ткачук Г. В., Багрій О. К. Методика визначення парацетамолу в умовах аптеки . . . . . 90

ПОСТАНОВИ. НАКАЗИ. РОЗПОРЯДЖЕННЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ . . . . . 92

**У ч е д и т е л и:** Министерство здравоохранения Украины, Харьковский фармацевтический институт, Государственный научный центр лекарственных средств, НПО «Укрфармация», концерн «Укрмедбиопром».

Фармацевтический журнал № 4, июль — август, 1992. Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1928 г. (на украинском языке). Главный редактор О. И. Абрамова, Киев, Творческо-издательское производственное агентство семейного воспитания (АСВ). Адрес редакции: 252032 Киев 32, Коминтерна, 16. Киевская книжная типография научной книги, 252030 Киев 30, Ленина, 19.

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

Здано до набору 16.06.92. Підписано до друку 14.08.92. Формат 70×108<sup>1/16</sup>. Папір друк. № 2. Вис. друк. 8м.-друк. арк. 8,4. Ум. фарбо-відб. 8,49. Обл.-вид. арк. 9,03. Тираж 8561 пр. Зам. 2-350.

Адреса редакції: 252032 Київ 32, Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.

Київська книжкова друкарня наукової книги. 252030 Київ 30, вул. Леніна, 19.

## **Перші фармацевти України, що здобули вчені звання дійсного члена, члена- кореспондента і радника Інженерної академії і Академії технологічної кібернетики України**

Для нарощування інтелектуального потенціалу у сфері хімічних технологій та інженерної біотехнології, проведення досліджень на пріоритетних напрямках науково-технічного прогресу, створення принципово нових технологій лікарських препаратів, а також підготовки кадрів для роботи в умовах ринкової економіки Інженерна академія України та Академія технологічної кібернетики України прийняли у свої лави вчених-фармацевтів, які внесли великий вклад у створення технологій лікарських препаратів.

У квітні 1992 р. відбулося засідання президії Інженерної академії України, на якому було обрано за спеціальністю «хімічні технології та інженерна технологія» дійсним членом Інженерної академії України директора Державного наукового центру лікарських засобів (ДНЦЛЗ, колишній ВНДІХТЛЗ) доктора фармацевтичних наук, проф. Віктора Петровича Георгієвського, членами-кореспондентами — доктора хімічних наук, проф. Василя Івановича Литвиненка, доктора фармацевтичних наук Миколу Олександровича Казарінова і радниками — доктора фармацевтичних наук Сергія Івановича Дихтярьова і доктора хімічних наук, проф. Івана Хомича Макаревича.

На загальних зборах Академії технологічної кібернетики України у квітні 1992 р. дійсними членами медико-біологічного відділення обрані проректор по учбовій роботі Львівського медичного інституту доктор фармацевтичних наук, проф. Борис Семенович Зіменковський, завідуючий кафедрою фармакотерапії Харківського фармацевтичного інституту доктор фармацевтичних наук, проф. Борис Андрійович Самура і завідуючий кафедрою фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту доктор фармацевтичних наук проф. Іван Антонович Мазур.

Фармацевтична громадськість України, колеги щиро сердо вітають перших фармацевтів України, які здобули ці високі вчені звання, зичати їм міцного здоров'я, дальших творчих успіхів у створенні нових лікарських препаратів, впровадженні наукових розробок у практику охорони здоров'я на благо нашого народу.

**ВІКТОР ПЕТРОВИЧ ГЕОРГІЄВСЬКИЙ**

Дійсний член Інженерної академії України, директор Державного наукового центру лікарських засобів, доктор фармацевтичних наук, професор.



В. П. Георгієвський народився в 1937 р. в м. Артемівську Донецької області. У 1959 р. закінчив фармацевтичний факультет І Московського медичного інституту ім. І. М. Сеченова. З 1958 р. працює в ДНЦЛЗ. За цей час пройшов шлях від лаборанта, хіміка, молодшого, старшого наукового співробітника до завідувача відділом вивчення якості лікарських препаратів. У 1980 р. захистив дисертацію «Дослідження фізико-хімічних властивостей флавоноїдів, кумаринів і антрахіонінів з метою розробки методів аналізу деяких фітохімічних препаратів» на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук. У 1983 р. йому присвоєно звання професора. У 1989 р. колектив наукового центру обрав В. П. Георгієвського директором Державного наукового центру лікарських засобів.

Основними напрямками діяльності В. П. Георгієвського є дослідження по забезпеченням ефективного контролю процесів виробництва лікарських речовин та їх лікарських форм як невід'ємної частини технології виробництва ліків; розробка технології одержання нових лікарських засобів, а також технологій, що забезпечують підвищення виходу лікарських речовин і стабільноті лікарських форм. За його безпосередньою участю створено і впроваджено у виробництво на підприємствах медичної промисловості понад 20 лікарських засобів різної спрямованості дії, зокрема фламін, лікуразид, ліквіритон, флакумін, корглікон, дигоксин, медилазид, хлотазол, препарати для ветеринарії, діагностичні засоби й антидоти.

Проф. В. П. Георгієвський є одним з засновників служби стандартизації лікарських засобів у галузі.

За період з 1971 по 1989 рр. під його керівництвом здійснено перевіггляд більше 1500 фармакопейних статей і створено понад 60 нормативно-технічних документів на нові лікарські препарати. Він автор чотирьох загальних фармакопейних статей, включених у Державну фармакопею СРСР IX, X і XI видань.

Зазначені дослідження відбиті у чотирьох монографіях, чотирьох брошурах і 289 статтях і тезисах, опублікованих у журналах Академії наук СРСР, Академії наук України та інших спеціалізованих виданнях різних міністерств та відомств.

Під керівництвом В. П. Георгієвського підготовлено дев'ять кандидатів і один доктор наук.

Проф. В. П. Георгієвський провадив активну діяльність у колишніх Всесоюзний проблемній комісії «Фармація», у Фармакопейному комітеті Міністерства охорони здоров'я СРСР і є головою спеціалізованої ради при ДНЦЛЗ, членом спеціалізованої ученової ради при Харківському фармацевтичному інституті, членом редколегії журналів «Распределительные ресурсы», «Фармация».

Нині на базі ДНЦЛЗ створено Фармакопейний комітет Міністерства охорони здоров'я України, головою якого є проф. В. П. Георгієвський.

## БОРИС СЕМЕНОВИЧ ЗІМЕНКОВСЬКИЙ

Дійсний член Академії технологічної кібернетики України, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедрою органічної та біоорганічної хімії, проректор по учбовій роботі Львівського державного медичного інституту.

Б. С. Зіменковський народився у 1940 р. в м. Бережани Тернопільської області. У 1963 р. закінчив фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту, потім аспірантуру з органічної хімії при Інституті органічної хімії АН України. У 1966 р. захистив кандидатську, у 1978 р. докторську дисертації. Працював асистентом, доцентом кафедри фармацевтичної хімії, з 1978 р. очолив кафедру органічної та біоорганічної хімії, з 1979 р.— професор. З 1972 р. до 1979 р. був деканом фармацевтичного факультету інституту, а з 1979 р.— проректор по учбовій роботі.



Проф. Б. С. Зіменковський, учень відомого вченого проф. М. М. Туркевича, успішно продовжує його наукову школу. Понад 25 років Б. С. Зіменковський веде плідну педагогічну діяльність по підготовці медичних і фармацевтичних кадрів та наукову роботу в галузі фундаментальних досліджень, присвячених пошуку фізіологічно активних речовин і створенню нових високоефективних лікарських препаратів.

Б. С. Зіменковський — один з провідних учених у галузі фармації, зокрема синтезу в області гетеро- і макрогетероциклічних сполук, неодноразово представляв фармацевтичну науку на різних наукових форумах. Він вперше, проводячи фундаментальні дослідження з хімії біциклічних неконденсованих 1,3-тіазанів, синтезував три нових класи складних макрогетероциклічних сполук. Область його досліджень — азолідини, їх шестичленні аналоги, флуорени, макрогетероциклічні сполуки, одержані на їх основі.

Б. С. Зіменковський вперше встановив цікаве явище таутомерії для нітрилів N,N'-алкіленбіс (S-тіокарбамінілтіогідракрилових) кислот, розробив методики синтезу біциклічних неконденсованих 1,3-тіазанів, з'єднаних в положенні 3,3' алкіленовими містками і т. ін., виявив понад 50 фізіологічно активних речовин з різним спектром дії, у т. ч. високоефективні біостимулятори для збільшення врожайності у сільському господарстві (на рапс, рицину, цукрові буряки). Створений з його докторантом Л. І. Масловою новий оригінальний високоактивний протитуберкульозний препарат «Флуренізид» затверджений Фармакологічним комітетом СРСР і проходить другу стадію клінічних випробувань. Закінчуються доклінічні дослідження нового високоефективного радіопротектора.

Проф. Б. С. Зіменковський автор понад 200 наукових праць, у т. ч. понад 70 авторських свідоцтв на винаходи СРСР, рецензент або науковий редактор ряду підручників, посібників, наукових монографій, автор понад 100 учебово-методичних робіт, співавтор трьох учебних монографій. Разом з ректором Харківського фармацевтичного інституту проф. В. П. Черних видав курс лекцій з органічної хімії (4 томи), підготував до видання плановий тритомний підручник з органічної хімії і практикум (видавництво «Вища школа»), готовиться переклад для України.

Під його керівництвом захищено 6 кандидатських і 4 докторські дисертації, у стадії оформлення 3 кандидатські дисертації, нині він керує виконанням ще чотирьох кандидатських і двох докторських дисертацій.

Поряд з великою педагогічною і науковою роботою проф. Б. С. Зіменковський завжди має широке коло громадських обов'язків. Він тривалий час був членом колишньої **союзної наукової проблеми «Фармація»**, центральної проблемної учебно-методичної комісії по викладанню хімічних дисциплін при Міністерстві охорони здоров'я СРСР, членом експертної комісії ВАК СРСР. Сьогодні він є членом наукової проблемої комісії «Лікарські засоби», Фармакологічного комітету України, наукової Ради по тонкому елементо-органічному синтезу і Ради по проблемі біорегуляторів та біополімерів АН України, президії республіканського та обласного правління фармацевтичного товариства, головою інститутської наукової проблеми «Фармація», заступником голови вченої ради інституту, головою спеціалізованої вченої ради при Львівському медичному інституті по захисту кандидатських дисертацій за спеціальностями фармації, членом спеціалізованої наукової ради по захисту докторських дисертацій з хімічних дисциплін при Львівському політехнічному інституті.

Проф. Б. С. Зіменковський — вчений і дослідник високого рівня, педагог і талановитий організатор, відомий в країні і за рубежем. За успіхи у праці він нагороджений урядовими нагородами. У 1986 р. Указом Президії Верховної Ради України йому присвоєно звання «Заслужений працівник вищої школи України».

УДК 615.15:92 (Самура)

### БОРИС АНДРІЙОВИЧ САМУРА

Дійсний член Академії технологічної кібернетики, завідуючий кафедрою фармакотерапії Харківського фармацевтичного інституту, доктор фармацевтичних наук, професор.



Б. А. Самура народився в 1939 р. в м. Пологи Запорізької області. У 1968 р. закінчив з відзнакою фармацевтичний факультет Запорізького медичного інституту, в якому і почав працювати на посаді асистента кафедри фармакології. У 1973 р. захистив кандидатську дисертацію за спеціальністю 14.00.25. Фармакологія. Дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук на тему «Синтез і фармакологічна активність заміщених і анельованих заміщених ксантину» захистив у 1984 р. за спеціальністю 15.00.02. З 1985 р.—завідуючий кафедрою фармакотерапії Харківського фармацевтичного інституту. У 1986 р. присвоєно звання професора, а в 1990 р.—почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Б. А. Самура є науковим керівником структурного підрозділу Академії технологічної кібернетики України «МЕДФАРМЧАЕС». Науковий напрям — розробка програмних діагностико-лікувальних комплексів для надання допомоги населенню, що постраждало від іонізуючого випромінювання, створення нових лікарських препаратів, що сприяють екскреції радіонуклідів і нормалізують життєво важливі функції організму людини.

Науковий напрям — вишукування нових ефективних лікарських засобів. Б. А. Самура — автор більш як 400 друкованих праць. Має понад 250 авторських свідоцтв і один патент. Ним підготовлено 10 докторів і 23 кандидати наук. Читає лекції з фармакології, фармакокінетики, фармакотерапії. Член спеціалізованої ради по захисту докторських і кандидатських дисертацій при Харківському фармацевтичному інституті.

## ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ ЛІТВІНЕНКО

Член-кореспондент Інженерної академії України, доктор хімічних наук, професор, завідуючий лабораторією хімії і технології фенольних препаратів Державного наукового центру лікарських засобів.



В. І. Літвіненко народився в 1932 р. у радгоспі Павлівка Сумського району Сумської області. У 1959 р. закінчив Харківський державний фармацевтичний інститут. З 1958 р. працював у ДНЦЛЗ на посадах хіміка-лаборанта в лабораторії фітохімії, потім молодшого і старшого наукового працівника, завідуючого сектором, а з 1980 року — завідуючого лабораторією.

У 1965 р. В. І. Літвіненко захистив дисертацію «Хімічне дослідження флавоноїдів солодки» на здобуття ступеня кандидата хімічних наук, а в 1990 р.— дисертацію «Хімія природних флавоноїдів і створення препаратів при комплексній переробці рослинної сировини» на здобуття ступеня доктора хімічних наук за спеціальностями 02.00.10 — біоорганічна хімія, хімія природних і фізіологічно активних речовин і 15.00.02 — фармацевтична хімія і фармакогнозія.



В. І. Літвіненко є відомим дослідником в галузі хімії та хімічної технології природних біологічно активних сполук. Одержані визнання у нас в країні і за рубежем за роботи з хімії, технології фітохімічних препаратів, сорбційних процесів на поліамідах та ін. Разом з співробітниками ним виділено й охарактеризовано кілька сотень природних індивідуальних флавоноїдних агліконів та глікозидів.

Виконані ним дослідження фундаментального і прикладного характеру вперше дозволили розробити теоретичні основи біосинтезу та біохімічної класифікації флавоноїдів, встановити важливі закономірності ротаційної ізомерії глікофлавоноїдів, залежності біологічної активності від хімічної структури. Ряд методичних розробок з диференційної спектроскопії, ступінчастого кислотного і лужного гідролізу, поляриметрії, хроматографії на поліамідних сорбентах дали можливість істотно розширити коло нових флавоноїдних сполук із створенням на їх основі речовин-стандартів та лікарських препаратів.

Практичним результатом виконаних досліджень стало створення ряду нових ефективних фітохімічних лікарських засобів — ліквіритону, флакарбіну, гліцираму, фламіну, плантаглюциду, удосконалення ряду технологій одержання настоїок та екстрактів, технології одержання речовин-стандартів — рутину, кверцетину, лікуразиду, капсаїчину, байкаліну, ізосалітурпозиду та ін. Розроблені принципово нові методи фільтраційної та суспензійної екстракції з тонко подрібненої рослинної сировини й апаратурне до них оформлення.

Лікарські препарати і технологічні процеси впроваджені на хіміко-фармацевтичних заводах із значним економічним ефектом.

Про визнання наукових досягнень В. І. Літвіненка та його співробітників свідчать численні посилання на їх роботи багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників.

Проф. В. І. Літвіненко є членом проблемних комісій з організації досліджень фенольних сполук, по вивченню і використанню солодки в народному господарстві, обраний дійсним членом Всесоюзного ботанічного товариства та його Українського республіканського відділення, а також хімічного і фармацевтичного товариств.

По результатах наукових досліджень опубліковано 430 робіт, у т. ч. монографія і 40 авторських свідоцтв. Ним підготовлено 6 докторів і 26 кандидатів наук.

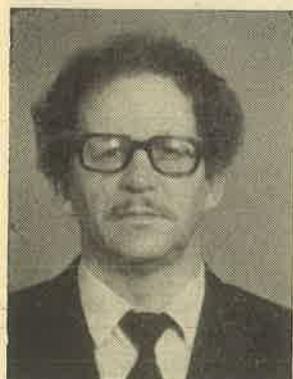
В. І. Литвиненко є членом трьох спеціалізованих рад по захисту докторських дисертацій в Україні. Його нагороджено знаком «Винахідник СРСР».

Незабаром Василю Івановичу Литвиненку минає 60 років. Фармацевтична громадськість України широко вітає ювіляра з 60-річчям, присвоєнням йому вченого звання члена-кореспондента Інженерної академії наук України і зичить йому щастя, здоров'я, дальших творчих успіхів у науковій роботі.

УДК 615.15:92 (Казарінов)

### МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ КАЗАРИНОВ

Член-кореспондент Інженерної академії України, доктор фармацевтичних наук, завідуючий лабораторією таблетованих лікарських засобів Державного наукового центру лікарських засобів.



*M. O. Казарінов* народився в 1937 р. в м. Харкові. У 1960 р. закінчив фармацевтичний факультет І Московського медичного інституту ім. І. М. Сеченова. З 1959 р. працює в ДНЦЛЗ. За цей час пройшов шлях від лаборанта-хіміка, молодшого і старшого наукового співробітника до завідуючого відділом таблетованих лікарських засобів.

У 1989 р. захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук «Аналіз і стандартизація ряду карбонільвмісних сполук та препаратів на їх основі (карденоліди, стероїдні гормони,  $\gamma$ -пірони, лактони, складні ефіри)».

Вагомим вкладом М. О. Казарінова у розвиток вітчизняної науки стали дослідження в галузі хімії біологічно активних карбонільвмісних сполук: кардіостероїдів, стероїдних гормонів,  $\gamma$ -піронів, лактонів, складних ефірів, встановлення механізму хімічних реакцій. Він є автором восьми лікарських засобів різної спрямованості дії, у т. ч. ліків для дітей.

М. О. Казаріновим проведена велика робота щодо організації промислового виробництва таніну з турецьких галів, зокрема в розробці і впровадженні постадійного контролю, в розробці уніфікованих методик постадійного контролю виробництва препаратів корглікон, К-стронфантин, ряду вітчизняних мазей, що містять кортикостероїди, розчинів для ін'екцій, очних крапель.

Доктор фармацевтичних наук М. О. Казарінов очолював розробку єдиної технологічної схеми виробництва таблеток раунатину поліпшеного складу на різних заводах країни. Він є одним з розробітників керівного технічного матеріалу «Основні вимоги до організації виробництва і контролю якості готових лікарських засобів», автором трьох загальних фармакопейних статей, включених у Державну фармакопею СРСР XI видання. М. О. Казарінов брав участь у розробці нової технології багатотоннажного препарату таблеток «Алохол» на Київському ВХФО «Дарниця», в розробці технологій таблеток на комплектній комплексно-механізованій установці для безперервного поточного виробництва.

Під керівництвом М. О. Казарінова у відділі здійснюється науково-дослідна робота по створенню близько 40 твердих лікарських засобів різної фармакотерапевтичної спрямованості.

Зазначені дослідження відбиті в монографії, двох авторських свідоцтвах і 95 наукових статтях і тезисах, опублікованих у спеціалізованих виданнях.

Під керівництвом М. О. Казарінова підготовлено чотири кандидати наук. Він провадить активну діяльність у ряді комісій ученого ради ДНЦЛЗ і є вченим секретарем спеціалізованої ради.

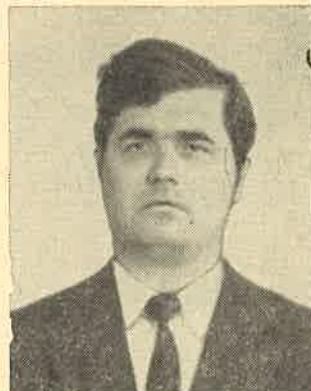
УДК 615.15:92 (Дихтяр'ов)

## СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ ДИХТЯРЬОВ

Радник Інженерної академії України, доктор фармацевтичних наук, заступник директора Державного наукового центру лікарських засобів з науки

С. І. Дихтяр'ов народився в 1951 р. в м. Харкові. З 1975 р. працює в ДНЦЛЗ, займаючи посади старшого лаборанта, молодшого потім старшого наукового співробітника, керівника тематичної групи, а з 1990 р. заступника директора ДНЦЛЗ з науки.

У 1981 р. захистив кандидатську дисертацію «Одержання і властивості ферментного препарату уреазі», а в 1991 р.—докторську дисертацію «Розробка методів одержання нативних та іммобілізованих ферментів уреазі, інуліназі, циклодекстринглюкотрансферази та їх дослідження з метою застосування в медицині та фармації».



Доктор фармацевтичних наук С. І. Дихтяр'ов є автором ряду технологій виділення високоочищених ферментів з рослинної сировини та мікроорганізмів і співавтором двох нативних та іммобілізованих ферментних препаратів, що виробляються промисловістю як біокатализатори у процесах трансформації токсичних метаболітів обміну речовин і біосинтезу нового класу допоміжних речовин — циклодекстринів.

Працюючи з 1986 р. керівником тематичної групи по іммобілізованих ферmentах відділу фітоферментних препаратів та біотехнологічних процесів, брав участь в організації промислового випуску таких препаратів, як мазь карофілена і таблетки нігедазі — першого вітчизняного ферментного препарату ліполітичної дії.

С. І. Дихтяр'ов здійснював координацію робіт співвиконавців з МДУ, МХТІ ім. Д. І. Менделеєва, Таллінського політехнічного інституту, НДІ трансплантології і штучних органів МОЗ СРСР по створенню біокатализатора до комплексного апарату «штучна нирка».

Він є автором 25 друкованих робіт і тезисів, семи авторських свідоцтв. Опубліковані роботи присвячені результатам досліджень у галузі ензимології по створенню технологій виділення ферментів, а також встановленню механізму дії ферментів при трансформації полісахаридів.

З 1990 р. С. І. Дихтяр'ов працює заступником директора ЦНДЛЗ по науковій роботі, здійснюючи організацію і координацію робіт по створенню 64 лікарських засобів різного спектра дії для України і країн СНД.

Державним науковим центром лікарських засобів останнім часом розробляється і реалізується ряд програм по забезпеченню населення України лікарськими засобами, серед яких програми по створенню і впровадженню у виробництво препаратів лікувальної і профілактичної дії для дітей і осіб, що постраждали від аварії на Чорнобильській АЕС, програми «СНІД» і «Препарати для ветеринарної практики» та ряд інших конкурсних програм, у формуванні яких С. І. Дихтярьов брав участь. Він активно працює в ученій раді Центру як заступник голови ученої ради і є головою хіміко-фармацевтичної комісії.

УДК 615.15:92 (Макаревич)

### ІВАН ХОМИЧ МАКАРЕВИЧ

Радник Інженерної академії України, доктор хімічних наук, професор, завідуючий лабораторією по вишукуванню рослинних препаратів Державного наукового центру лікарських засобів.



*I. X. Макаревич* народився в 1936 р. в с. Козловичі Оршинського району Вітебської області. У 1959 р. закінчив фармацевтичний факультет І Московського медичного інституту ім. І. М. Сеченова. З 1958 р. працює в ДНЦЛЗ, послідовно займаючи посади лаборанта, хіміка, молодшого і старшого наукового співробітника, а з 1974 р. завідуючого лабораторією вишукування рослинних препаратів.

Дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора хімічних наук «Дослідження в галузі серцевих глікозідів» захистив в 1976 р. У 1985 р. йому присвоєно звання професора.

Дослідження *I. X. Макаревича* як хіміка-органіка і хіміка-технолога спрямовані на створення лікарських препаратів і провадяться в таких основних напрямках: виділення чистих природних сполук і нативних комплексів, установлення їх хімічної будови, проведення зустрічного синтезу; розробка хіміко-технологічних і біотехнологічних методів одержання природних речовин і на їх основі регламентів для промислового використання; спрямовані хімічні та біохімічні трансформації біологічно активних природних сполук з метою поліпшення їх фармакотерапевтичних властивостей і створення сучасних конкурентно спроможних лікарських препаратів; удосконалення технологій виробництва існуючих фітохімічних препаратів.

Під керівництвом або при безпосередній участі *I. X. Макаревича* створено і впроваджено препарати серцево-судинної, гепатозахисної, загальнозміннюючої, радіопротекторної та інших видів дії, зокрема флакумін, кафіол, ламінарид, дигоксин, дигітоксин, марелін, сироп крушини, біоенергетичний комплекс, медилазид; розроблено і впроваджено нові методи одержання, у т. ч. біотехнологічні, препаратів таніну, кордигіту, адонізиду, лантозиду, дигітоксину, що забезпечило можливість одержати їх із значним економічним ефектом; розроблено і впроваджено способи одержання речовин-стандартів, які використовуються для аналізу якості препаратів, що випускаються.

Дослідження провадяться на високому науковому рівні, про що свідчить наявність майже 50 авторських свідоцтв і п'яти зарубіжних

патентів на винаходи, наявність монографій. Наукові роботи опубліковані здебільшого в академічних виданнях, усього понад 200 робіт.

Виконані І. Х. Макаревичем дослідження фундаментального характеру дозволили виявити ряд закономірностей стосовно залежності між хімічною будовою речовин та їх біологічною активністю, що дало наукову підставу по-новому підходити до конструювання хімічних структур біологічно активних сполук із заданими властивостями. Виявлені розділювані конформери, що є рідким явищем в галузі стереохімії.

Інженерні розробки І. Х. Макаревича включають більше 25 технологічних регламентів на виробництво лікарських препаратів з рослин (переважно) і речовин-стандартів.

Проф. І. Х. Макаревич активно працює у проблемній комісії «Лікарські засоби» Міністерства охорони здоров'я України, є членом спеціалізованих учених рад при ДНЦЛЗ і Харківському фармацевтичному інституті.

## ШЛЯХИ ПРИВАТИЗАЦІЇ АПТЕК

### В порядку обговорення

УДК 614.27

М. С. ПОНОМАРЕНКО, І. М. ПЕРЦЕВ, доктори фармац. наук,  
Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, Л. Г. МОСКАЛЕНКО, кандидати фармац. наук

### ДЕЯКІ ЕКОНОМІЧНІ ОБГРУНТУВАННЯ ПРИВАТИЗАЦІЇ АПТЕК

Київський інститут удосконалення лікарів,  
Харківський фармацевтичний інститут

Зміни в системі фармації тісно пов'язані із змінами, які відбуваються в економіці України.

За останній час вищими органами влади України прийняті закони, які суттєво впливають і на діяльність організаційних структур у фармації. Це Закон «Про підприємства в Українській РСР» від 27.02.1991 р., Закон «Про власність» від 07.02.1991 р., Закон «Про господарські товариства» від 19.09.1991 р., Закон «Про оподаткування прибутків підприємств і організацій». І як вінець цим законам на початку 1992 року прийнято закони про малу приватизацію та збанкрутівання в умовах ринку.

Аптечні установи як самостійні господарські статутні суб'єкти з правами юридичної особи здійснюють виробничу, науково-дослідну та комерційну діяльність з метою одержання відповідних бюджетних прибутків.

Згідно з прийнятими законами вони повинні погоджувати свої дії входження в умови жорсткої ринкової дійсності і передбачених видозмін щодо власності та приватизації.

За цих умов зміни в ціноутворенні призвели до значних збитків в аптечній системі. Тому зрозуміла розгубленість аптечних працівників, які вперше щільно зіткнулися з проблемою, по суті, збанкрутівання. Кризовий фінансовий стан торкається сьогодні майже кожної аптеки. Проте в Законі про підприємства на Україні передбачено, що в разі збиткової діяльності підприємств держава, якщо вона визнає продукцію цих підприємств суспільно необхідною, може надавати таким підприємствам дотацію або інші пільги.

Не слід переконувати в тому, що повна комерсалізація для аптечних установ не може бути прийнятною. Тому виникає необхідність орієнтації на фінансову підтримку держави незалежно від її економічного стану. Усе це набагато підвищує відповіальність практичної та наукової фармації у розробці планів і обрахувань коштів на їх реалізацію. Тобто об'єктивне планування основних показників діяльності аптечних установ: рецептури, товарообороту, торгових накладень, збитків, прибутків, штатів та фонду оплати праці — є важливим і єдиним аргументом для з'ясування сум відшкодування з бюджету. Саме такі аргументи будуть покладені в основу Статусу та бізнес-плану при майбутній приватизації аптечних установ.

Роздержавлення і приватизація — необхідні умови переходу до ринку. Тому сьогодні виникає багато питань щодо майбутньої приватизації. У своїй практиці, а саме під час навчання на курсах підвищення кваліфікації фахівців фармацевтичної справи, атестації, дискусіях, ми впевнилися в тому, що багато з них слабко орієнтуються в організації такої роботи. Саме це наштовхнуло нас на думку порушити питання майбутньої приватизації, можливі варіанти роздержавлення, демонополізації та існування різних форм власності в аптечній мережі.

Згідно з Законом про малу приватизацію (до 4,5 млн. вартості основних і оборотних засобів) кожному з громадян України буде надано право на одержання трьох видів сертифікатів: на викуп державного майна, житла та на землю. Передбачається, що сертифікати (бони, чеки та ін.) будуть взаємно конвертуватись. Такі ж сертифікати одержать і аптечні працівники.

Стаття 5 Закону окреслює об'єкти та перелік майна, яке не підлягає приватизації. Зазначається, що все, що належить державі, крім майна органів правління, армії, служби безпеки, зв'язку, деяких підприємств оборонної промисловості та ін., розглядається як об'єкти приватизації.

Майно медицини, фармації не включене до переліку об'єктів, які не підлягають приватизації, а тому, очевидно, це визначатиметься на час подання клопотання про приватизацію аптек органами роздержавлення і демонополізації в кожному конкретному випадку.

На нашу думку, згідно з Законом приватизація проходитиме за такою схемою:

а) створюється приватизаційна комісія з представників трудового колективу, профспілки, керівника фінансових органів, представників місцевих органів роздержавлення та демонополізації, фонду державного майна,

б) комісія (або третя особа за дорученням комісії) розробляє пакет приватизаційних документів, у т. ч. статутно-регламентуючі документи та бізнес-програму.

Бізнес-програма являє собою прототип торговельно-фінансового плану з вірогідною розробкою основних показників діяльності: рецептури, товарообороту, накладень, збитків, у т. ч. по заробітній платі, товарних запасів та прибутку (бюджетного прибутку).

Оскільки, як передбачається, аптечні установи не зможуть існувати без державної фінансової підтримки, розробка бізнес-програми набирає надзвичайно вагомого значення.

У наведений схемі випадають органи управління фармації (тобто Міністерства охорони здоров'я України) як власники майна. Дійсно, єдиним органом, з яким ведуться торги з приводу приватизації, є органи (фонди) державного майна України.

Що ж до орендних відносин, то ми вважаємо, що вони неприйнятні для колективів аптек. При оренді орендодавець має змогу створити умови розрахування, амортизації до несприятливих фінансових ситуацій. Крім того, працівники аптек при оренді не є власниками засобів виробництва та цінного майна, і, як і раніше, не мають перспективи власника.

Одним з важливих моментів при приватизації є встановлення вартості об'єкта. Не секрет, що в системі є аптеки старі, нові, аптеки, які за специфікою, місцем розташування малорентабельні або збиткові. Тобто кожна окрема аптека вимагає різної величини дотації та визначення її відновленої вартості.

Отже, при вирішенні питання про приватизацію слід перерахувати балансову вартість на відновлювану з поправкою на амортизаційну спрацьованість.

Наступний етап — це визначення колективом аптеки або іншої установи форми акціонерного об'єднання. У зарубіжній практиці існує кілька акціонерних товариств: відкрите, закрите акціонерне товариство та на пайових засадах.

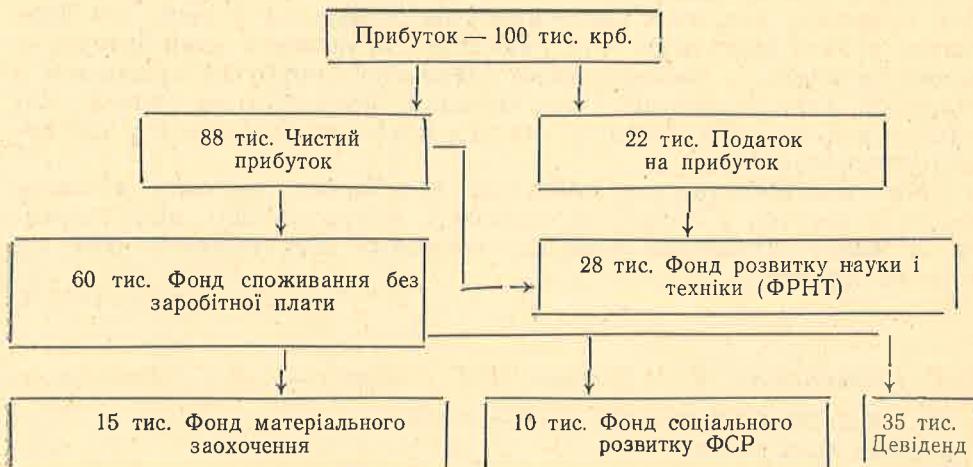
При розгляданні питання приватизації слід провести розрахунки ринкової вартості основних і оборотних цінностей, визначити номінальну та курсову вартість акцій.

Бізнес-програма, розміщення доходу та прибутку від майбутньої та поточної діяльності показано на схемі.

#### *Розрахунки господарської діяльності акціонерного товариства (аптеки)*

Валовий прибуток —  
250 тис. крб.

Витрати — 150 тис. крб.



Як видно з даних, наведених на схемі, чистий прибуток є важливим елементом, який виражає інтерес працівника, а девіденд — інтерес власника. Отже, якщо власником є члени трудового колективу, то весь прибуток лишається у них. Тоді незалежно від того, чи вкладені кошти в подальший розвиток виробництва, чи відшкодовані у вигляді заробітної плати або акумулюються на девіденді, все зазначене являє собою сукупний прибуток від діяльності.

За умов найманої праці працівник відірваний від участі в розподілі прибутку й одержує лише заробітну плату.

При викупі акцій закритого товариства номінальна їх вартість відповідає початково визначеному капіталу. Наприклад, основній оборотні цінності становлять 150 тис. крб., тоді і акцій випускається на 150 тис. карбованців.

Курс (акцій) визначається як відношення девіденду до вартості початкового капіталу

$$A = \frac{Д}{Bn} \cdot 100, \text{ де}$$

*A* — вартість акцій,

*Bn* — початкова вартість,

*Д* — девіденд.

У нашому випадку він дорівнюватиме

$$A = \frac{35}{150} \cdot 100 = 23,33 \%$$

Розрахунок показує, що річний прибуток від акцій становить 23,33 %, а якби горошковий капітал було вкладено в банк, він збільшився б усього на 14 % (процент на вклад готівкою).

При цьому курс за собівартістю дорівнюватиме

$$C = \frac{A}{B}, \text{ де}$$

*C* — курс за собівартістю,

*B* — процент банку на вклад готівкою.

У нашому прикладі

$$C = \frac{23,33 \%}{14 \%} = 1,67.$$

Отже і ринкова ціна акцій за первинним капіталом аптеки буде вже не 150, а 250,5 тис. крб. ( $150 \times 1,67 = 250,5$ ).

Таким чином, найбільш вигідною і привабливою формою власності є приватна, при якій уесь прибуток лишається у того, хто бере участь в його створенні. Для найманого працівника один інтерес — заробітна плата, а решта спільно одержаного прибутку лишається у власника. Таке становище і при орендних умовах, коли оренда, відшкодування по амортизації та частина прибутку лишається у власника (орендодавця).

Ми сподіваємося, що практичні працівники, науковці візьмуть участь у дискусії з питань приватизації, комерсалізації, ціноутворення та інших актуальних проблем, механізми впровадження яких ще чітко не визначені.

Надійшла в редакцію 29.05.92.

*Н. С. Пономаренко, И. М. Перцев, Л. Т. Загоровская, Л. Г. Москаленко*  
НЕКОТОРЫЕ ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОБОСНОВАНИЯ  
ПРИВАТИЗАЦИИ АПТЕК

Рассмотрена проблема экономики аптечных учреждений на современном этапе. Обоснована целесообразность приватизации аптек. Предлагается предположительная схема этапов приватизации, даны рекомендации по установлению стоимости объекта приватизации, в т. ч. основных и оборотных средств, а также принцип определения номинальной и курсовой стоимости акций. Схематично представлен расчет показателей финансово-хозяйственной деятельности аптеки в условиях приватизации.

Показано экономическое преимущество приватизированной аптеки перед другими формами, в частности арендной аптекой.

### З ДОСВІДУ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНІ. ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ

#### *Використання плодів і листя обліпихи*

#### *Вітамінізований чай*

Можна приготувати з свіжо зібраних або заморожених плодів обліпихи. 10 г плодів обліпихи заливають склянкою окропу і варять 10 хв. У склянці такого чаю міститься до 90 мг аскорбінової кислоти (добова потреба людини — 50 ... 75 мг).

## ФОРМИ СОЦІАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ЗА УМОВ РИНКОВИХ ВІДНОСИН

Лібералізація цін виявила одну з найбільшіших проблем — значне зниження доступності медикаментозної допомоги для широких верств населення. За цих умов ставиться під сумнів можливість розвитку як фармацевтичної промисловості, так і аптечної мережі.

УДК 614.27

Д. І. ДМИТРІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., А. С. НЕМЧЕНКО, канд. економ. наук, доц., Р. І. ПОДКОЛЗІНА, кандидат фармац. наук, доцент

### СТРАХОВА РЕЦЕПТУРА — ШЛЯХ ДО ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ

Харківський фармацевтичний інститут

За умов ринкової економіки дійовим механізмом стримування росту оптових та роздрібних цін на медикаменти, розширення їх попиту та споживання стає страхова рецептура. Про це свідчить великий світовий досвід соціального та медичного страхування і, як не парадоксально, досвід дореволюційної вітчизняної фармації.

Соціальне страхування та страхова медицина в нашій країні виникли одними з перших у світовій практиці ще у 80-і роки XIX ст. В Росії у 1916 р. діяло дві тисячі лікарняних кас. Медична та лікарська допомога надавалася не тільки працюючим, але і членам їх сімей. Значне місце в роботі лікарняних кас займали питання профілактики захворювань. Однак більшовицький уряд у 1918 р. визнав неприпустимим існування водночас «радянської» та «страхової» медицини, що призвело до ліквідації лікарняних кас. Деякі елементи страхової медицини вводилися під час НЕПу, коли на соціальне страхування роботодавці виділяли 28,5 % від фондів заробітної плати. Страховий фонд розглядався як дотаційний до державних асигнувань. До відміни страхової рецептури становила 250 млн. рецептів (77 %) на рік, а платна — 75 млн. У державах Балтії страхова медицина діяла до 1940 р. Страхові фонди формувалися за рахунок субсидій держави, внесків підприємств та населення (до 20 % усіх витрат). За ліки населення сплачувало лише 15 % їх вартості. Нині у Прибалтиці законодавством відроджені страхові форми медичної та лікарської допомоги.

Актуальність вирішення цієї проблеми не менш гостро стоїть і в Україні. Значна частина амбулаторних та стаціонарних хворих не мають змоги споживати найдорожчі ліки не тільки через дефіцит, але і з причини високих цін. Так, роздрібні ціни зросли на левоміцептин по 0,5 № 10 (6 крб. 25 к.) у 10 разів, новокаїн 2 % по 2 мл № 10 (4 крб. 35 к.) в 13,6 раза, анальгін 50 % по 2 мл № 10 (8 крб. 63 к.) в 15,4 раза. Роздрібна ціна бинта 7×14 см (нестерильного) — 18 крб. 13 к., а вати 100 г — 9 крб. 87 к. Різкий стрибок цін зумовлений передусім зростанням оптових цін, так, ціна зазначеного вище левоміцептину — 5 крб., а вати — 7 крб. 9 к.

Раніше ціни на медикаменти не відбивали справжньої вартості: роздрібна ціна на готові ліки формувалася без урахування оптової, витрат на наукові дослідження, ефективності препаратів, а ціни на екстемпоральні ліки не враховували оплату праці фармацевта та інші витрати на їх виготовлення. Ці абсурди ціноутворення створювали дефіцит ліків, відсутність стимулів та засобів для розвитку фармацевтичної науки і промисловості, збитковість аптек, які до недавнього часу були на дотації держави. Загальноприйнятий у світі підхід до ціноутворення привів до необхідності введення «Taxa laborum» — плати

за труди (тарифів, що покривають витрати аптечного виробництва ліків). Наприклад, за очні краплі розчину борної кислоти з цинку сульфатом хворий платив усього 2 к. (тільки за склянку), нині ця лікарська форма при індивідуальному виготовленні коштує 4 крб. 06 к., а при серійному — 1 крб. 44 к.\* Високі тарифи зумовлені загальновідомими факторами, до яких важко звикнути, наприклад, орендна плата за 1 м<sup>2</sup> площині — 80 крб. на місяць, вартість електроенергії зросла в 9 разів, заробітна плата — у 4,5 раза та ін. Для підвищення доступності екстемпоральних ліків аптекам і далі слід продовжувати розвиток серійного виробництва ліків за прописами, що часто повторюються.

Для соціального захисту населення урядом України затверджений список, в який входить 80 назив лікарських засобів, що реалізуються за державними регульованими цінами (збільшенні у порівнянні з колишніми в чотири рази). Інші медикаменти реалізуються за вільними цінами, що розраховані згідно з затвердженими торговельними націнками до оптових цін. Так, валідол по 0,06 № 10 коштує 48 к., хоч оптова його ціна — 1 крб. 47 к. Однак слід відмітити недостатню кількість анальгетиків у списку — в ньому єдиний імпортний препарат баралгін, що нерегулярно і в недостатній кількості надходить до аптечної мережі.

Великим недоліком є відсутність у номенклатурі кортикостероїдних гормонів, життєво необхідних практично при всіх критичних станах. Препарати цього списку повинні підлягати експертизі провідних спеціалістів — лікарів та фармацевтів, включати найпоширеніші та життєво найнеобхідніші медикаменти. Такий підхід виправдовує себе тільки на початковому етапі, далі потрібно, виходячи з власного та зарубіжного досвіду, переходити на страхові форми лікарського забезпечення по всій номенклатурі лікарських засобів та виробів медично-го призначення для всіх верств населення.

У більшості країн діють розвинені системи забезпечення суспільної охорони здоров'я, які за характером фінансування поділяються на державні (Англія, Італія, Данія), соціального страхування (Німеччина, Франція, Швеція) та платні (США).

Державна система близька до нашої системи охорони здоров'я і фінансирується за рахунок загальних податкових надходжень з держбюджету. Вона є найбільш централізованою, в ній відсутні гнучкі підходи розширення фондів, прослідження інфляції. Однак, як свідчить досвід Англії, ця система не дає можливості відірватися від проблеми доступності.

Більш цікавими та ефективними у практичному відношенні є соцстрахові системи медичної та лікарської допомоги. Страхові фонди формуються на тристоронній основі: цільові внески підприємств, робітників та субсидії держави; вони йдуть безпосередньо на охорону здоров'я, забезпечуючи тим, хто платить, гарантію повернення даних коштів. При цьому втрачається властива загальним податковим надходженням анонімність та безадресність, знижується жорсткість бюджетних обмежень, є можливість оперативно реагувати на необхідність збільшення потреб системи охорони здоров'я. Соцстрахова медицина базується на децентралізованій фінансовій базі територіальних органів управління, основна частина податків лишається на місцях (від 30 до 70 %). Держава тільки додає кошти до територіальних фондів, використовуючи загальні та цільові субсидії. Так, у Німеччині існує 1800 страхових кас (за місцем проживання та місцем роботи). В Японії дев'ять програм соцстрахування охоплюють 95 % населення. Системи передбачають оплату переважної частини витрат на ліки. Виписані лікарем медикаменти застрахованій, як правило, одержує безплатно, члени його сім'ї сплачують 50—80 % їх вартості. Поряд з цим

\* Виходячи з необхідності постійної потреби в очних краплях більшості офтальмологічних хворих, уряд України прийняв рішення компенсувати вартість тарифів по рецептах за рахунок бюджету.

у договорах страхових кас зазначається максимальна та середня вартість ліків. Таким чином, обмежується зростання оптових та роздрібних цін.

Важливим аспектом соцстрахування є пряма участь підприємств та працівників у формуванні фондів. Підприємства зацікавлені в поліпшенні умов праці та оздоровленні працівників, оскільки з'являється можливість економно використовувати фінансові кошти страхової медицини, формуються стимули до раціоналізації способу життя. З нашої точки зору, для України найбільш підходить форма соцстрахової медицини. Наприклад, у Харкові є певний досвід, коли підприємства виділяють кошти на лікарську допомогу своїм працівникам. Ці ініціативи повинні бути спрямовані на створення ефективних форм соціального та медичного страхування, до складу яких входить страхова рецептура.

Сьогодні очевидно, що тільки лібералізація цін не вирішить проблеми дефіциту ліків та їх доступності, потрібні дійові форми соціального захисту населення, однією з яких є страхова рецептура.

Впровадження страхової рецептури в Україні дасть можливість зробити лікарське забезпечення соціально та економічно ефективним, оскільки гарантує населенню доступність лікарської допомоги, фармацевтичній промисловості — попит та збут, аптечні мережі — товарооборот.

Надійшла в редакцію 02.04.92

## ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

### Дискусія

Обговорюються статті М. С. Пономаренка з співавторами та А. С. Немченко і І. М. Морозової з співавторами, опубліковані у журналі № 2 за 1992 р.

УДК 614.27

О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО, генер. дир., Л. М. МИСЕВРА, нач. відділу цін,  
Л. М. ПОКОТИЛО, заст. нач. економ. відділу,  
Л. М. ФЛЕБОВА, голова ради об-ня, зав.-провізор аптекою № 2,  
Р. І. ГУТМАН, зав.-провізор оренд. аптекою № 51,  
А. В. МАГЕРАМОВА заст. голови ради об-ня, зав.-провізор аптекою № 216,  
Т. Ф. МУЗИКА, голова РТК, зав.-провізор аптекою № 26,  
Л. А. НОСКОВА, зав.-provізор оренд. аптекою № 9,  
В. Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, зав.-provізор центр. район. аптекою № 34

### ХТО ВІДСТОЙТЬ ІНТЕРЕСИ АПТЕЧНОЇ СЛУЖБИ?

Харківське виробниче об'єднання «Фармація»

Нема необхідності доводити, що ціна є найважливішим фактором, який впливає на економіку суб'єкта господарювання. Ось чому у багатьох практичних працівників аптек викликають серйозну тривогу намагання авторів публікацій у «Фармацевтичному журналі» (№ 2, 1992 р., с. 24) «узаконити» свої теоретичні міркування про порядок формування роздрібних цін на медикаменти і товари медичного призначення у вигляді «Методичних рекомендацій» НВО «Укрфармація». Так, автори статті переконують нас, що середня торговельна націнка

на оптову вартість медикаментів у розмірі 80 % не тільки покриє витрати роздрібної і оптової ланок обласних об'єднань «Фармація» усієї України, але і забезпечить певний рівень рентабельності. Правда, воно застерігають, що для цього необхідно збільшити обсяг реалізації медичних товарів у роздрібних цінах у 8—10 разів! І це при галопуючому рості інфляції, загальному зменшенні обсягів виробництва, різкому зниженні життєвого рівня населення, а отже, і купівельної спроможності, відсутності кредитних ресурсів, уповільненні оборотності оборотних коштів та великий кількості інших факторів, що негативно впливають на можливість різкого збільшення товарообороту. Важко припустити, що автори — авторитетні вчені, не взяли до уваги можливість негативного впливу цих та інших факторів на кінцевий економічний результат діяльності аптеки. Очевидно тому автори і пропонують щомісяця, за результатами роботи, переглядати рівень торговельної націнки. Але даруйте, що це за наука, яка пропонує не випереджати події, а плестися в хвості за ними? Та і не так просто поповнити раніше нанесені збитки у наступному місяці.

Прийняття Міністерством економіки України «Положення про порядок формування і застосування вільних (ринкових) цін і тарифів на продукцію, товари та послуги» примусило НВО «Укрфармація» спішно надіслати на адресу обласних об'єднань методичні рекомендації щодо порядку формування роздрібних цін на медикаменти та предмети медичного призначення, які абсолютно не ув'язані з діючими у цей час інструктивними матеріалами по плануванню й обліку реалізованих накладень (валового прибутку). Так, у Вказівках Мінфіну і Мінекономіки ціни на медикаменти встановлені регульовані і торгова націнка повинна затверджуватися об'єднанням «Фармація» за погодженням з місцевими органами влади.

У методиці НВО «Укрфармація» про вільні ціни на медикаменти лише згадується. Всі документи протирічать один одному. Зрештою треба визначитися, які саме встановлені ціни на медикаменти: регульовані або вільні. Якщо вільні, то право встановлювати торговельну націнку повинно бути надано юридичним особам — аптечним установам, залишаючи за об'єднанням «Фармація» відомчий контроль за порядком їх формування. Якщо ж регульовані, то, природно, торгова націнка повинна затверджуватися централізовано з відповідними дотаціями з республіканського бюджету. Досвід реалізації ліків через аптечну мережу дає підставу зробити висновок, що ціни на більшість ліків можуть і повинні бути тільки вільними (договірними). Така політика в реалізації ліків приведе споживання їх у відповідність з реальною потребою і виключить спекуляцію і торгівлю ними на чорному ринку.

Не можна погодитися з рекомендаціями (вважай вказівками) НВО «Укрфармація» формувати роздрібні ціни на ліки, що виготовляються в аптеках, на основі методичних рекомендацій, затверджених 20.12.90 р. Міністерством охорони здоров'я колишнього СРСР. Відповідно до цих рекомендацій витрати аптек по виготовленню ліків затверджуються у вигляді всеукраїнських стабільних тарифів. Важко зрозуміти, чого тут більше: бажання надати розробці масштабності або здорового глузду. Адже, природно, що не можуть бути однаковими витрати на виробництво в межах не тільки області, але і міста, і навіть району. Чи варто мудрувати, «вигадуючи велосипед», якщо в усьому світі витрати на виробництво продукції просто калькулюються на одиницю виготовленої продукції, що дозволяє оперативно реагувати на постійні зміни вартості сировини, комунальних послуг, орендної плати, процентів за кредит і т. п.

Багато років виробнича функція аптек ігнорувалась, тому сьогодні конче необхідно розробити методику по відокремленому плануванню і обліку виробничих функцій аптек. Саме такий підхід дасть можливість знизити рівень торговельної націнки на готові лікарські форми за рахунок вилучення з неї витрат на виробництво екстемпоральних ліків у повному обсязі.

Нам можуть заперечити, що в методичних рекомендаціях провадиться розподіл витрат між торговельною і виробникою діяльністю відповідно 72 і 28 %. Разом з тим найпростіші розрахунки реальних витрат на виробництво ліків доводять, що вони по різних аптеках коливаються від 30 до 60 %. Чи можна за таких умов встановлювати єдиний для всієї України тариф? До речі, М. С. Пономаренко у своїй статті «Проблеми і пропозиції щодо ціноутворення на лікарські засоби» («Фармацевтичний журнал» № 2, 1992 р., с. 21) робить висновок, що трудомісткість виготовлення однієї екстемпоральної одиниці у 13 разів вища, ніж по відпуску однієї готової лікарської форми, хоч сама методика ціноутворення, пропонована у вищезазначеній статті, ще більш далека від практики.

Досвід роботи за методикою, пропонованою авторами, з торговельною націнкою 80 % не тільки не дозволяє одержати планований рівень рентабельності, але і не покриває все зростаючих витрат на придбання, зберігання і реалізацію медикаментів. А перепогодження рівня торговельної націнки у бік збільшення зустрічає опір у місцевих органах влади.

Як довідка: збитки аптечної мережі Харківського регіону при середній націнці 80 % за I кв. 1991 р. становили 25,8 млн. крб.

Отже:

— формування роздрібних цін шляхом централізованого встановлення єдиної для всієї України торговельної націнки за сучасних умов господарювання неприпустиме. Ціна відповідно до діючого законодавства повинна формуватися аптечними установами — юридичними особами, виходячи з конкретних умов;

— необхідна розробка методу відокремленого обліку виробничої і торговельної діяльності аптек;

— замість єдиних тарифів роздрібна ціна екстемпорально виготовлюваних ліків повинна визначатися на підставі калькуляції витрат на одиницю продукції, виходячи з конкретних умов;

— порядок погодження розміру торговельної націнки на лікарські засоби, пропонований в методичних рекомендаціях НВО «Укрфармація», з місцевими органами або будь-якими іншими владними структурами, на нашу думку, непридатний, оскільки останні не несуть фінансової відповідальності за результати господарської діяльності аптечних установ.

Надійшла в редакцію 10.06.92

## ПРО КОНЦЕПЦІЮ ПЕРЕБУДОВИ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

### В порядку обговорення

УДК 615.15

I. M. ПЕРЦЕВ, M. С. ПОНОМАРЕНКО, B. L. ПАРНОВСЬКИЙ,  
доктори фармац. наук, професори, L. D. ШЕВЧЕНКО, канд. фармац. наук, доц.,  
B. C. ПРЕДКО, канд. фармац. наук

### ПРО КОНЦЕПЦІЮ ПІСЛЯДИПЛОМНОГО НАВЧАННЯ

Харківський фармацевтичний інститут,  
Київський інститут удосконалення лікарів,  
Львівський медичний інститут,  
ВО «Фармація» Київського міськвиконкому

Одним з головних завдань державної системи безперервного післядипломного навчання є забезпечення високого професіоналізму та підтримання компетентності спеціалістів на рівні сучасних вимог. Це до-

сягається за допомогою різноманітних видів та форм навчання: самоосвіти, професійного та економічного навчання на короткочасних курсах, стажування на місцевих базах та ін., а також періодичного й обов'язкового (не менше одного разу у п'ять років) навчання на факультетах удосконалення. Через певний час роботи за спеціальністю фахівець має право скласти атестаційний іспит (на факультеті удосконалення), щоб здобути кваліфікаційну категорію.

Дана система післядипломного навчання добре опрацьована, але, на жаль, працює все менш ефективно. Пояснити це можна перебудовними процесами, що відбуваються в нашій державі, загальногospодарською нестабільністю, відсутністю планування коштів в аптечних установах на удосконалення фахівців та відсутністю впевненості у завтрашньому дні. Усе це гальмує мотивації до удосконалення професійних знань та підвищення компетентності фахівців.

Щоб державна система післядипломного навчання запрацювала, потрібно ліквідувати зазначені перешкоди і запропонувати нові підходи, які б примусили фахівця працювати більш ефективно на виробництві і систематично підвищувати свою професійну компетентність. Такими підходами можуть бути:

1. Мотивація до хорошої праці шляхом впровадження нового фінансового механізму. За хорошу працю та високу кваліфікацію треба платити. Наприклад, якщо зарплату інтерна взяти за одиницю, то провізор-спеціаліст повинен мати зарплату, рівну 1,5, спеціаліст першої кваліфікаційної категорії — 2,0, а вищої — 2,5. На жаль, сьогодні фахівці з високою професійною готовністю одержують майже таку ж зарплату, що і фахівці без кваліфікаційної категорії, а зарплата фахівців з вищою фармацевтичною освітою майже не відрізняється від зарплати фахівців з середньою освітою. Все це не стимулює фахівців до подальшого підвищення кваліфікації та поповнення професійних знань.

2. Надання спеціалісту можливості складати атестаційний іспит не через 5—10 років, як це пропонується сьогодні програмою реформи медичної освіти, а через три роки — на другу і першу категорії кваліфікації і через п'ять років — на вищу. Цим буде підвищено зацікавленість фахівця у професійному удосконаленні, а разом з тим і поліпшенні матеріального стану.

3. Позбавлення фахівців, що свідомо не підвищують свого професійного рівня в установлені строки, надбавки до заробітної плати або премії, рекомендації на іншу, вищу посаду; їх можна приймати на роботу за умови, що в певний строк вони поповнять свої професійні знання і навички.

4. Забезпечення можливості підвищувати професіоналізм усім бажаючим спеціалістам, для чого слід передбачити фонди для оплати, надати можливість складати іспит усім фахівцям фармацевтичної галузі. Якщо посаду провізора (бакалавра фармації) займає фармацевт, його атестація має проводитись відповідно до вимог, що ставляться до провізора.

5. Проведення кваліфікаційних іспитів по переатестації на відповідність посаді та підтвердження категорії кваліфікації (кожні п'ять років), що також буде стимулом до підвищення професіоналізму фахівця.

6. Створення науково-дослідного центру оцінки знань, де провадитиметься розробка інструментів вимірювання знань, вмінь, методик кваліметрії, теорії комп'ютерної і безмашинної технологій контролю.

У цілому структура фармацевтичного післядипломного навчання на перші п'ять років може бути такою:

1. Інтернатура (однорічна, очно-заочна).

1.1. Згідно з Положенням, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України (№ 53 від 02.04.92 р.) інтернатура є обов'язковою формою післядипломного навчання випускників фармацевтичних факультетів для підготовки провізорів-спеціалістів.

1.2. На перехідний період (1992—1997 рр.) для випускників, що мають контракт (через 6—8 місяців після початку роботи), у плановому порядку організовується навчання на кафедрах факультетів удосконалення провізорів. Випускники, що протягом року не пройшли навчання і не мають сертифікату, до роботи не допускаються.

1.3. Випускникам, що не мають контракту, дозволяється навчання в інтернатурі на господоговірних засадах.

1.4. Навчання в інтернатурі відбувається за регіональним принципом (кожна з областей України закріплена за певним вузом). Тривалість очної стадії навчання на факультеті два місяці, загалом 312 годин, що розподіляються за дисциплінами: організація та економіка фармації — 94, технологія ліків — 94, фармацевтична хімія — 94, фармакогнозія — 10, фармакологія — 20 годин.

1.5. Після закінчення інтернатури на підставі наказу МОЗ України № 24 від 04.02.92 р. інтерн складає іспит на право одержання звання «провізор загального профілю» і може працювати на будь-якій провізорській посаді.

2. Спеціалізація і тематичне удосконалення провізорів.

2.1. Провізори, що пропрацювали в аптечних установах не менше одного року на посадах провізора-організатора, провізора-технолога, провізора-аналітика або при переведенні на іншу посаду, направляються на цикли спеціалізації (тривалість навчання 2—3 місяці).

2.2. Провізори, що мають провізорський стаж роботи не менше п'яти років, у т. ч. не менше двох років за певною спеціальністю, можуть бути направлені на цикли тематичного удосконалення (строк навчання 1—2 місяці). Як правило, на цикли тематичного удосконалення зараховуються провізори, що пройшли післядипломне навчання на циклах спеціалізації. На одномісячний цикл тематичного удосконалення зараховуються лише провізори, що пройшли спеціалізацію.

2.3. Кожний провізор повинен не менш як один раз на п'ять років проходити тематичне удосконалення.

3. Атестація провізорів.

3.1. Атестація провізорів на одержання другої, першої та вищої категорії відбувається за спеціальностями: провізор загального профілю, провізор-організатор, провізор-технолог, провізор-аналітик.

3.2. На передатестаційні цикли (тривалість навчання два місяці) можуть бути зараховані лише провізори, які протягом останніх п'яти років пройшли інші цикли підвищення кваліфікації (спеціалізація, тематичне удосконалення), передбачені даним циклом.

3.3. Передатестаційні цикли, які передбачені даним переліком, не замінюють підвищення кваліфікації і проводяться безпосередньо перед атестацією з метою надати допомогу у здобутті певної кваліфікаційної категорії.

Викладена концепція післядипломного навчання та атестації повинна пройти апробацію в перехідний період (1992—1997 рр.) і з певними уточненнями може бути прийнята на наступний період, коли на зміну «провізорам» прийдуть фахівці з базовою фармацевтичною освітою — «бакалаври фармації» або фахівці з вищою спеціальною освітою — «магістри» з усіх фармацевтичних спеціальностей, передбачених діючою номенклатурою і затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України.

Для керівників органів і установ охорони здоров'я України розробляються також окремі програми, навчальні плани та контрольні тести атестаційних циклів на другу, першу та вищу кваліфікаційні категорії. Таким чином, післядипломним навчанням у фармацевтичній галузі будуть охоплені всі фахівці, включаючи керівників органів та установ.

Концепція післядипломної освіти має передбачити не тільки певну періодичність, але і послідовність навчання. Фахівець повинен навчатися спочатку на циклі «спеціалізація», потім — на циклі тематичного удосконалення. Це положення потрібно затвердити законодавчо.

Ми впевнені в тому, що післядипломне навчання з фармацевтичної спеціальності повинно включати етап інтернатури (спеціалізації). Жодна концепція, навіть найбільш вдала, не може забезпечити випускника вузу знаннями та вміннями тієї багатої палітри різноманітностей, що панує на різних фармацевтичних підприємствах та установах, де готовують, зберігають ліки, контролюють їх якість та реалізують хворим. Це тисячі колективів однопрофільних підприємств, де існує своя специфіка праці, традицій, досвіду, ноу-хау, які треба опанувати та використати у своїй роботі молодому фахівцю. Тому, на наш погляд, інтернатурі, як формі навчання, немає альтернативи ні в нашій державі, ні за кордоном.

Ми також впевнені в тому, що законодавцем концепції по підготовці та післядипломному навчанню фармацевтичних кадрів повинна бути не стихія ринку, а держава. Закони в галузі фармації, у т. ч. і соціального захисту молодих спеціалістів, потрібно відпрацьовувати сьогодні, коли приватизація установ тільки починається. Вже тепер слід сформулювати, хто і за яких умов може стати господарем приватної аптеки або іншої фармацевтичної установи, слід сформулювати тактику розвитку фармації, виходячи не тільки з інтересів ринку, але і з інтересів, які інколи суттєво розходяться.

Багато питань щодо фармації стоїть сьогодні на порядку денного. Їх вирішення залежить від компетентності фахівців галузі, а компетентність — від виваженої, чіткої та працюючої системи підготовки кадрів, особливо на етапі післядипломного навчання, яке формує рівень професіоналізму та широту компетентності спеціалістів.

Для розв'язання поточних питань післядипломної фармацевтичної освіти створена координаційна рада, яка схвалена Міністерством охорони здоров'я України. Розроблене Положення ради та план роботи.

#### *Нормативні документи, використані в роботі*

1. Постанова Кабінету Міністрів України № 96 від 27.02.92 р. «Про зміни в організації спеціалізації (інтернатури) випускників медичних та фармацевтичних інститутів, медичних факультетів університетів».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 53 від 02.04.92 р. «Про зміни в післядипломній підготовці випускників медичних та фармацевтичних інститутів, медичних факультетів університетів в інтернатурі».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 24 від 04.02.92 р.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 34 від 24.02.92 р. «Про удосконалення професійної підготовки керівників системи охорони здоров'я України».

Надійшла в редакцію 22.05.92.

## **З ДОСВІДУ ВИКЛАДАННЯ**

УДК 615.15:378.147

*Н. І. СІНЧА, Л. І. БІЛОУС, Н. В. КОВАЛЕНКО*, кандидати фармац. наук

### **ВПРОВАДЖЕННЯ АКТИВНИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ**

*Запорізький медичний інститут*

Основою підготовки студентів з організації та економіки фармації є формування системи професійних умінь. Цей процес включає оволодіння фондом систематизованих теоретичних знань по предмету і вільне оперування одержаними знаннями та застосування їх для вирішення професійних завдань.

Аналіз особливостей професійної діяльності провізора показує, що ефективність її забезпечується гнучким мисленням, мобільністю, операцівністю та варіативністю знань. У той же час система професійно-фармацевтичних умінь повинна відрізнятись узагальненням, різноміністю, легкістю перенесення в нові ситуації.

У формуванні таких умінь і розвитку творчих здібностей майбутніх спеціалістів-провізорів важливе місце відводиться впровадженню активних методів навчання, в тому числі застосуванню спеціально розроблених тестових завдань, моделюванню професійної діяльності провізора та ін.

Для активізації учебової діяльності студентів четвертого курсу фармацевтичного факультету на практичних заняттях при вивченні розділу «Облік і звітність в аптечних установах» нами вперше розроблено і впроваджено в навчальний процес систему тестових завдань, що включає 240 теоретичних питань і 80 професійних завдань.

Тестові завдання адекватні дидактичним цілям навчання і відповідають учебовому матеріалу з організації та економіки фармації: програмі, нормативним документам, підручникам та учебним посібникам.

Розроблені питання і професійні завдання є тестами другого і третього рівня. Тести другого рівня виявляють знання, тобто здібності до репродукції інформації. У запропонованих тестових завданнях вони реалізуються конструктивним методом (складанням письмових відповідей на конкретні запитання), методом підстановки (заповненням вільних місць у тексті завдання) і розв'язком типових задач. Наприклад, один з варіантів тестових завдань по темі «Облік надходження товарно-матеріальних цінностей в аптеки, порядок їх прийому і документальне оформлення. Збільшення суми товарних запасів за рахунок внутрішніх аптечних операцій» включає такі три запитання і типове завдання:

1. На кого з керівних осіб аптеки покладається відповідальність за постановку і ведення первинного обліку?

2. Який документ складається при виявленні розходжень між фактичною кількістю прийнятих товарно-матеріальних цінностей і даними супроводжувальних документів?

3. Товарні запаси аптеки збільшують:

- a)
- б)
- в)
- г) реалізація етилового спирту населенню в чистому виді,
- д) прийнята від населення чи заготовлена працівниками аптеки лікарська рослинна сировина,
- е) переведення в товар тари, допоміжних та інших матеріалів,
- ж) надлишки товарів, виявлені при інвентаризації та ін.

4. В аптеку № 14 по товарно-транспортній накладній № 1421 від 18 січня 19 р. надійшло 20 г етилморфіну гідрохлориду (ціна роздрібна — 40 к., оптова — 1 крб. 20 к.).

Проведіть натурально-кількісний облік товару.

Тести третього рівня виявляють вміння студентів. Вони показують готовність вирішувати професійні завдання способом, освоєним при виконанні самостійних завдань під контролем викладача, їх уміння аналізувати нові ситуації, використовуючи засвоєну інформацію. Наприклад:

1. Складіть звіт про рух малоцінних предметів по аптекі № 28 за лютий 19 р. згідно з такими даними: сумарний залишок основних засобів, малоцінних і швидкозношуваних предметів по аптекі на 01.02.19 р. становив 64886 крб., протягом лютого в аптеку за рахунком № 8 від 09.02.19 р. надійшов випромінювач бактерицидний — 1 комплект по ціні 44 крб. 40 к.

2. Аптекою № 123 за січень 19 р. відпущене екстемпоральних лікарських засобів на суму 550 крб. за амбулаторними рецептами і на 824 крб. за вимогами лікувально-профілактичних закладів. Усього за січень 19 р. аптека прийняла 5127 амбулаторних рецептів, в т. ч. 3104 — на готові лікарські засоби.

а) Які дані використовують для визначення кількості екстемпоральних ліків, відпущених за стаціонарними рецептами?

б) Який принцип покладено в основу розрахунку кількості ліків, відпущених у лікувально-профілактичні заклади?

в) Знайдіть кількість екстемпоральних лікарських засобів, відпущені в лікувально-профілактичні заклади за січень 19 р.

3. В аптекі № 7 на 01.08.19 р. налічувалось 6,4 кг звіробою трави (номенклатурний номер — 0911092, код одиниць виміру — 166, заготівельна ціна — 1 крб. 20 к., оптова — 2 крб., роздрібна — 2 крб. 25 к.). Протягом серпня аптекою прийнято від населення 15,5 кг, переведено в товар 8 кг і передано на аптечний склад 12 кг звіробою трави.

Виведіть залишки звіробою трави на 01.09.19 р. Внесіть залишки на 01.08 та 01.09.19 р. в обліковий документ.

При розробці тестових завдань особливу увагу було приділено підбирању завдань, наблизених за змістом до реальних професійних умов. Тестові завдання належать здебільшого до наступних типів: розрахункових, ситуаційних, пошукових. Головною метою розробки розрахункового типу завдань є перевірка вмінь студентів визначати первинну і залишкову вартість основних засобів, амортизаційні фонди, допустиму витрату допоміжних матеріалів, дебіторсько-кредиторську заборгованість, виводити залишки грошової наявності в касі аптеки, нараховувати премії, доплати за сумісництво посад, розширення зон обслуговування, заготівлю лікарської рослинної сировини, керівництво виробничою практикою студентів та ін. Наприклад:

Підрахувати суму преміальних завідуючій відділом запасів аптеки № 14 Пономаревій О. В. за результати роботи у III кварталі 19 р. Взяти до уваги, що спільна сума засобів для преміювання працівників аптеки за результатами роботи у III кварталі 19 р. розрахована в розмірі 3,2 тис. крб., економія фонду заробітної плати в III кварталі становила 2,3 тис. крб., аптека № 14 належить до I групи за оплатою праці керівних працівників, завідуючій відділом запасів Пономаревій О. В. за результати роботи у III кварталі затверджено премію в розмірі 20 %.

Другим типом завдань є завдання пошукового характеру, головне запитання яких напрямляє мислення студента на пошук, відбір і заповнення необхідної обліково-звітної документації. Наприклад:

Оформити надходження в аптеку № 4 без супроводжувальних документів 500 уп. таблеток валідолу по 0,06 № 10 (номенклатурний номер 0220832, ціна роздрібна — 4 к., ціна оптова — 4,5 к.).

Розвитку варіативності, гнучкості мислення студентів при засвоєнні матеріалу по обліку і звітності аптечних закладів сприяють завдання щодо відображення господарських операцій в обліково-звітній документації, метою яких є заповнення кількох документів. Наприклад:

Відобразіть у звіті про фінансово-господарчу діяльність аптеки надходження товару і зданий в касу аптеки виторг аптечного пункту I категорії, розміщеного повул. Рекордний, 26, яким протягом лютого 19 р. одержано товар на суму 2104 крб. 32 к. і здано виторг в касу аптеки на суму 1711 крб.

Ефективну пошукову діяльність студентів забезпечують і ситуаційні завдання, які відбивають реальні ситуації фармацевтичної практики. Наприклад:

1. Протягом січня 19 р. в аптекі № 28 використані допоміжні матеріали на суму 66 крб. 17 к. Сумарна їх вартість за довідкою про нормативну витрату допоміжних матеріалів становила 62 крб. 11 к.

Вкажіть дії керівника аптеки в даній ситуації.

2. Хворий Ковалев С. А. повернув взятий напрокат рефлектор в зламаному стані.

Вкажіть дії адміністрації або матеріально-відповідальної особи в даній ситуації.

Тестові завдання використовуються нами для вихідного контролю знань і набутих вмінь студентів четвертого курсу фармацевтичного факультету з усіх тем розділу «Облік і звітність в аптечних установах», а також при проведенні заключного заняття по розділу. З цією метою розроблена інструкція по виконанню тестових завдань та їх оцінці, а також еталони відповідей до тестових завдань. Еталони відповідей використовуються для самоконтролю знань-умінь студентів і дозволяють об'єктивізувати виставлену оцінку.

При проведенні заключного заняття по розділу «Облік та звітність в аптечних установах» нами також використовується моделювання професійної діяльності провізора. З цією метою підготовлений комплект тридцяти типів професійних завдань з використанням обліково-звітної документації аптечних установ Запорізького ВО «Фармація». Виконання таких завдань наближає студентів до реальних умов фармацевтичної діяльності, підвищує відповіальність за прийняття рішень, стимулює пошук оптимального їх варіantu. Наприклад:

1. Складіть супроводжувальні документи, що направляються в З міську лікарню, на відпущені за лютий 19 р. аптекою № 4 ліки за пільговими рецептами (рецепти додаються).

2. Проведіть облік товарно-матеріальних цінностей, що надійшли з аптечного складу в аптеку № 173 по супроводжувальних документах № 2697 від 22.04.19 р., № 3070 від 23.04.19 р., № 4002 від 23.04.19 р., № 4681 від 25.04.19 р.

Впровадження в навчальний процес тестових завдань і моделювання професійної діяльності провізора сприяло активізації набуття студентами знань та професійних вмінь, а також оперативному проведенню контролю успішності їх засвоєння.

## Висновки

1. Розроблено і впроваджено в навчальний процес для вихідного контролю знань і умінь студентів по розділу «Облік та звітність в аптечних установах» систему тестових завдань, яка включає теоретичні питання і професійні завдання розрахункового, пошукового і ситуаційного типів.

2. Для наближення студентів до реальних умов фармацевтичної діяльності застосовуються професійні завдання з використанням обліково-звітної документації аптечних установ.

Надійшла в редакцію 13.05.91.

*Н. И. Синча, Л. И. Белоус, Н. В. Коваленко*

## ВНЕДРЕНИЕ АКТИВНЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ЭКОНОМИКИ ФАРМАЦИИ

Для активизации приобретения студентами профессиональных знаний и умений, приближения к реальным условиям фармацевтической деятельности, а также оперативного проведения контроля навыков на кафедре организации и экономики фармации Запорожского медицинского института разработаны и внедрены в учебный процесс тесты и профессиональные задания.

## ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.454.1:615.35

*С. И. ДИХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, радник Інженерної академії України,  
В. А. АБЕЛЯН*

## ЗАСТОСУВАННЯ ФЕРМЕНТІВ ДЛЯ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОЛІСАХАРИДІВ

*Державний науковий центр лікарських засобів, Харків*

### 1. Біотрансформація крохмалю

Друга половина ХХ ст. завдяки стрімкому розвитку фундаментальних досліджень у біохімічній та органічній хімії, молекулярній біології стала часом народження та розвитку нової галузі знань — біотехнології.

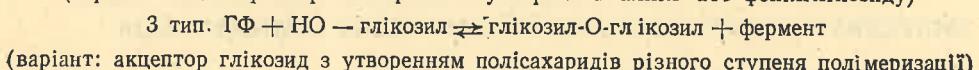
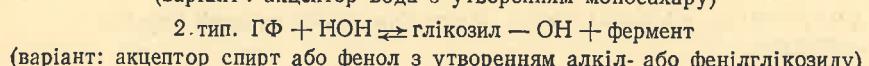
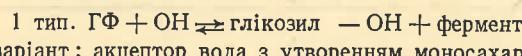
© С. И. Дихтарев, В. А. Абелян, 1992

Фармацевтична наука і промисловість є перспективними сферами впровадження найновіших досягнень біотехнології. На сьогодні відомо близько 200 спадкових захворювань, зв'язаних з нестачею в організмі людини ферментів та їх кофакторів, у зв'язку з чим можливі як традиційні, так і нетрадиційні методи їх лікування (4, 5, 7, 11, 15, 25). Але, крім класичних підходів застосування ферментів, специфічні властивості останніх можливо використовувати також у технологічних процесах виготовлення біологічно активних сполук та інших речовин, що дозволяє значно інтенсифікувати їх з одержанням високоякісних кінцевих продуктів — 6-амінопеніциланової, 7-АЦД, L-аспарагінової кислот, кортизону, фруктози та ін. (6, 18, 20, 21, 24, 28).

Суттєвий інтерес для наукових досліджень та практичного використання в технології ліків мають макроциклічні сполуки, у т. ч. циклодекстрин. Ця речовина, яка за хімічною будовою є циклічним оліго-сахаридом, відкриває нові перспективи для підвищення стійкості та біологічної доступності багатьох нестійких та летких сполук, які входять до складу лікарських препаратів. Одержання циклодекстринів можливе тільки шляхом спрямованого ферментативного синтезу, маючи за вихідний компонент крохмаль (9, 30). У той же час останній є одним з найвідоміших полісахаридів, що використовуються у багатьох галузях господарства. Речовини, які мають у своєму складі крохмаль та ферменти, безперервно зв'язані з тих часів, коли людина почала застосовувати у своїх потребах проросле зерно. У наш час рослинні та мікробні ферменти класу амілаз застосовують для виготовлення лікарського препарату «Гранули оразі», в технологічних процесах одержання спирту та пива (1, 16, 29). Останнім часом у зв'язку з швидким розвитком біотехнології у великих кількостях почали застосовувати амілази мікробного походження, особливо альфа-амілазу та глюкоамілазу, при виготовленні хліба, глукози, глукозо-фруктозних сиропів (2, 8, 14). У комплексі з іншими ферментами вищезазначені ензими застосовують для виготовлення дієтичних продуктів, дитячого харчування, деяких промислових технологій (22).

Застосування амілаз в медицині відкриває нові напрямки для лікування ряду захворювань шлунково-кишкового тракту (26, 27).

Рік у рік розширяються галузі впровадження амілолітичних ферментів, з'являється багато цікавих оглядових та наукових робіт, присвячених їх застосуванню, властивостям, механізму дії (11—13). У той же час у порівнянні з основною гідролітичною дією на крохмаль дослідження, присвячені вивченню інших механізмів і частково можливості амілолітичних ферментів робити перекид створених продуктів реакції — моноцукрів, мають достатній науковий і практичний інтерес. Встановлено, що друга стадія реакції проходить, як правило, за одним з трьох типів залежно від значної кількості факторів донорської специфічності глікозилтрансферазного комплексу (ГФ), який проміжно утворюється, та акцепторної активності ферментів:



При більш поглибленні вивчені механізму реакції трансглікозування було доведено, що на початковому етапі створюється невелика кількість олігосахариду, яка є каталізатором подальшого перебігу реакції (40). Експериментально також доведено, що значну роль у спрямованості реакції виконує концентрація субстрату, на який діє фермент. Так, наприклад, при вивчені впливу ферменту малтази на різні субстрати в концентраціях до 10 % реакція йде в напрямку гідролізу, від 10 до 20 % спостерігається накопичення глукози, від 20 до

30 % паралельно з утворенням глюкози починається синтез мальтотріози. Подальше зростання концентрації дає можливість розглядати реакцію вже з механізмом трансглікозування (23).

Особливий інтерес, на наш погляд, мають бактерійні амілази видів *Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus ohbensis*, *Bacillus circulans*, *Bacillus stearothermophilus* та інших, які здатні синтезувати циклічні декстрини у складі більше залишків глюкози, які у свою чергу з'являються в реакційній суміші після першої стадії гідролізу з лінійних декстринів. Цей фермент має назву циклодекстринглюкотрансфераза (1,4- $\alpha$ -глюкано-/трансфераза, циклізуюча, К. Ф. 2.4.1.19) (17). Перше повідомлення про фермент зробив Шардінгер, коли вивчав дію деяких термофільних штамів на якість молока. Фермент з *Bacillus macerans* давав можливість виділити два види кристалічних декстринів, які в подальшому назвали декстринами Шардінгера (10). Протягом тривалого часу ферментний комплекс з *Bacillus macerans* був основним для вчених, що займалися питанням вивчення дії цих амілаз. Більшість з них прийшла до висновку, що комплекс має каталітичну дію відносно реакції циклізації, асоціації та безладної деградації. Подібний «буket» був встановлений також японськими вченими навіть у кристалічному ферменті (19).

При вивчені фізико-хімічних властивостей циклодекстринглюкотрансферази (ЦГТ-ази) з *Bacillus macerans* було встановлено, що фермент є димером з молекулярною масою близько 145 тисяч дальтон з практично ідентичним амінокислотним складом та показниками pH і температури (19, 39). Було також експериментально доведено наявність трьох видів ЦГТ-ази, які синтезують циклічний декстрин з 7 залишків глюкози протягом pH середовища від 4,0 до 10,0. Такі ж ферменти виділені у гомогенному стані з вивченням основних фізико-хімічних властивостей на базі штаму *Bacillus species* ATCC 21783. Аналізуючи наукові публікації щодо штамів-продуcentів ЦГТ-ази, можна зробити висновок, що домінуюча більшість з них входить до роду *Bacillus* (31). Проведене вивчення специфічної дії ЦГТ-ази з цих штамів відносно різних за складом та будовою акцепторів і продуктів реакції трансглікозування дає можливість зробити висновок: фермент є єдиним, що здатний переносити залишок глюкози з кінця молекули лінійного декстрину від крохмалю та синтезувати циклічний декстрин заданого складу (32, 33).

Таким чином, завдяки спрямованим ферментативному гідролізу і трансглікозуванню за допомогою ферменту ЦГТ-ази з крохмалю можливо синтезувати олігосахариди — циклоглюкани або, як їх називають в останні роки, циклодекстрини (ЦД). Вони створюють єдиний полімергомологічний ряд з формулою  $(C_6H_{10}O_5)_n$  і специфічним циклодекстриновим макроциклом  $\alpha$ -Д-глюкозою у піранозній формі з числом  $n \geq 6$  за допомогою 1,4-глюкозидних зв'язків. Реакційну здатність ЦД можна характеризувати наявністю в кожній молекулі глюкози гідроксильних груп: при  $C_6$  — первинної, а при  $C_2$  та  $C_3$  — вторинних, по яких можливі реакції зливання з утворенням розгалужених форм з багатьма сполуками. Це дає характерну для макроциклічних сполук можливість створити так звані «комплекси включення», беручи за основу матрицю з багатьма сполуками органічної та неорганічної будови. Вивчення комплексоутворення ЦД з фізіологічно активними сполуками дає можливість зробити висновки щодо цілого ряду приданих властивостей (3, 36, 37). Насамперед це те, що сам процес утворення комплексу з лікарськими засобами є простим і дає можливість застосувати для цього типове обладнання фармацевтичної промисловості при виготовленні готових лікарських форм. Крім того, важливим є підвищення стійкості лікарських засобів для захисту від можливого гідролізу, окислення, фото- і термодії, випаровування при виготовленні та складуванні. Комплексоутворення дає також можливість підвищити молекулярну дисперсність сполук і таким чином підвищити розчинність у воді, ліквідувати погані смак та запах діючої лікарської

речовини при оральному шляху введення, з'єднувати в одній лікарській формі хімічно несумісні інгредієнти за умови включення одного з них у комплекс з ЦД, зменшити негативні явища лікарських засобів місцевого та резорбтивного характеру.

У той же час неможливо не брати до уваги наявність деяких негативних моментів комплексоутворення з ЦД. Так, наприклад, відомо, що в експериментах з бета-ЦД було встановлено, що концентрація введеній у комплекс сполуки має пряму залежність від молекулярної маси й обернену — у вигляді дози на одиницю лікарської форми (38).

Відомі дві принципові промислові схеми виробництва ЦД. Найширше вживається схема з застосуванням органічних розчинників, наприклад толуолу (34). Технологічний процес біотрансформації крохмалю дозволяє виготовити бета-ЦД високої якості, який вже застосовується у харчовій промисловості. Виробництво за цією схемою проводить угорське акціонерне товариство «Хіноїн». Як субстрат можна використовувати і картопляний, і кукурудзяний крохмаль, який сусpen-дують у воді і послідовно піддають обробці групою ферментів за оптимальних умов (спочатку альфа-амілазою). Після цього в реакційну суміш додають циклізуючий фермент, який вводять паралельно з толуолом. Таким чином, органічний розчинник дає можливість відразу на стадії трансформації лінійних декстринів під дією ферменту перевести утворюваний ЦД в осад. Після виділення осаду його очищають від непрореагованого крохмалю, лінійних декстринів, пігментів застосованих ферментів за допомогою етанолу та ізопропанолу. З маткової надосадової рідини додатково дією толуолу виділяють залишки бета-ЦД. Органічні розчинники відганяють дистиляцією. Друга промислова схема виключає застосування толуолу. У цьому разі крохмалеву сусpenзію також обробляють альфа-амілазою з *Bacillus macerans*, але у вигляді культуральної рідини, що виконує аналогічну функцію. Переход комплексу ЦД в нерозчинний стан здійснюють завдяки дії ацетону при найбільшому насиченні останнього (блізько 80%). Додаткове введення у процес ферменту глюкоамілази дозволяє підвищити вихід кінцевого продукту і надати йому більш високої якості. Після виведення ацетону з реакційної суміші альфа- та бета-ЦД легко розділяються, потім їх кристалізують з води. Таким чином, застосування ацетону, який в наступному легше вивести з процесу, ніж толуол, дає можливість одержати кінцевий продукт з меншою токсичністю у порівнянні з бета-ЦД, одержаним за наведеною вище схемою.

Японські фірми використовують також технологію, що виключає повне застосування органічних розчинників. Вихідна сусpenзія крохмалю піддається комбінованій дії культуральної рідини ферменту ЦГТ-ази, яка, крім розрідження та часткового гідролізу, відразу починає трансформувати утворювані лінійні декстрини в циклодекстрин. Декстрини та олігосахариди, що залишилися, піддають дії амілази та глюкоамілази. У подальшому, після очистки реакційної суміші від пігментів завдяки активованому вугіллю, кінцевий продукт ферментативного синтезу відокремлюють від суміші. Така схема вигідно відрізняється величезним виходом і якістю кінцевого продукту, меншими

#### Основні характеристики циклодекстринів

Фізико-хімічні параметри	Альфа-ЦД	Бета-ЦД	Гамма-ЦД
Молекулярна маса, дальтон	972	1135	1298
Діаметр кільця, $\text{A}^\circ$	5,7—6	8	10
Питоме обертання, $[\alpha]_D^{25}$	150,5	162,0	177,4
Розчинність у воді при $25^\circ\text{C}$ , г/100 мл	14,5	1,8	23,2
Форма будови кристалів Гекса	10	моноклін	квадрат
Кристалізаційна вода, %	13—15	8—18	

витратами сировини і часу (35). Додатково за цієї схемою можна одержати інші форми ЦД. Основні фізико-хімічні характеристики ЦД наведені в таблиці.

Таким чином, завдяки спрямованому ферментативному синтезу в обох випадках можливо одержати ЦД, які являють собою дрібнокристалічні порошки з характерною для кожного формою кристалів. При підвищенні температури до 90—100 °С ЦД переходят в аморфну форму. Температура топлення не має чітко визначених меж, але при 200 °С вже спостерігається їх розклад (41). ЦД розчинні у воді та в деяких органічних розчинниках. Доведено, що розчинність у воді підвищується з температурою розчинника, але при цьому залежить від кількості органічних розчинників, якщо вони присутні в суміші (36).

1. А. с. 587150 СССР, МКИ<sup>2</sup> С 12 Д 13/10. Способ получения ферментного препарата «Ораза» / В. Т. Чернобай, В. Ф. Рудюк, П. И. Кабачный и др. (СССР).— Заявлено 01.04.76; Опубл. 05.01.78, Бюл. № 1.— С. 72.
2. Безбородов А. М. // Биотехнология.— М., 1984.— С. 86—92.
3. Беликов В. Г., Компанцева Е. В., Ботезат-Белый Ю. К. // Хим.-фармац. журн.— 1986.— Т. 20, № 5.— С. 525—532.
4. Березин И. В., Мартинек К. Введение в прикладную энзимологию.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982.— 384 с.
5. Биотехнология В 8 кн. Кн. 7. Иммобилизованные ферменты / И. В. Березин, Н. Л. Клячко, Л. В. Левашов и др.— М.: Высш. шк., 1987.— 159 с.
6. Биотехнология : В 8 кн. Кн. 8. Инженерная энзимология / И. В. Березин, А. А. Клесов, В. К. Швядас и др.— М.: Высш. шк., 1987.— 143 с.
7. Вольф М., Рансбергер И. Лечение ферментами / Под ред. В. З. Горкина.— М.: Мир, 1976.— 282 с.
8. Гребешова Р. П. Ферментные препараты, выпускаемые микробиологической промышленностью, и их применение / ОНТИТЭИ-микробиопром.— М., 1977.— 64 с.
9. Дихтярёв С. И., Штейнгарт М. В., Чайка Л. А. // Итоги науки и техники. Сер. Микробиология / ВИНИТИ.— М., 1988.— Т. 20.— С. 97—136.
10. Егоров Н. С., Кестнер А. И., Вокк Р. А. // Там же.— С. 4—52.
11. Казанская Н. Ф., Ларионова Н. И., Торчилин В. П. // Биотехнология.— М., 1984.— 152 с.
12. Квеситадзе Г. И. Грибные и бактериальные амилазы.— Тбилиси : Мецниереба, 1984.— 154 с.
13. Клесов А. А. // Биотехнология.— М., 1974.— 154 с.
14. Котов В. Б. Новые разработки в области использования ферментов за рубежом : Обзор информ.— М.: ОНТИТЭИ-микробиопром, 1981.— 27 с.
15. Ларионова Н. И., Торчилин В. П. Химия и энзимология.— М., 1983.— С. 115—153.
16. Люджук Л. Л., Чекменёва Т. М., Кунинский Д. Г. и др. // Состояние производства и применение ферментов.— М.: ВНИИСЭНТИ, 1986.— 72 с.
17. Номенклатура ферментов (рекомендации Международного биохимического союза по номенклатуре и классификации ферментов).— М.: ВИНИТИ, 1979.— 169 с.
18. Ныс П. С., Бирюков В. В. // Антибиотики.— 1981.— Т. 26, № 5.— С. 332—337.
19. Паппель К. Э. // Тез. докл. 4 Всесоюз. конф. «Биосинтез ферментов микроорганизмов», Ташкент 19—22 сентября 1988.— Ташкент, 1988.— С. 123—124.
20. Пошибякина Л. И., Ныс П. С., Сагарова Ф. Э. // Антибиотики.— 1980.— Т. 25, № 11.— С. 808—814.
21. Петрушевский В. В., Бондарь В. Г., Виноградова Е. В. Производство сахаристых веществ.— К. : Урожай, 1989.— 168 с.
22. Розенгафт В. И. Ферменты — двигатели жизни.— Л. : Наука, 1983.— 160 с.
23. Рошак Р. К. Выделение, очистка и свойства бета-амилазы *Bacillus polymyxa* № 3 : Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Вильнюс, 1984.— 21 с.
24. Сассон А. Биотехнология: свершения и надежды.— М.: Мир, 1987.— 411 с.
25. Терещин И. М., Селезнёва А. А. // Тез. докл. Всесоюз. симп. «Методы получения высокоочищенных ферментов».— Вильнюс, 1978.— С. 150—151.
26. Торчилин В. П., Максименко В. В., Тищенко Е. Г. и др. // Антибиотики и биотехнология.— 1986.— Т. 31, № 2.— С. 122—127.
27. Торчилин В. П. // Тез. докл. Всесоюз. симп. по мед. энзимологии. 19 сентября—1 октября 1986.— М., 1986.— С. 30—31.
28. Уильямс Б., Уилсон К. Методы практической биохимии.— М.: Мир, 1978.— 268 с.
29. Ферментные препараты в пищевой промышленности / Под ред. В. Л. Кретовича, В. Л. Яровенко.— М.: Пищ. пром-сть, 1975.— 535 с.
30. Штейман А. А. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Менделеева.— 1985.— Т. 30, № 5.— С. 514—518.
31. Kitahata S., Okada S. // Denpun Kagaku. J. Jap. Soc. Starch. Sci.— 1982.— Vol. 29, N 1.— P. 7—12.
32. Kitahata S. // Kagaku to kogyo Sci. and Ind.— 1982.— Vol. 56, N 3.— P. 84—88.
33. Kitahata S. // Ibid.— N 4.— P. 127—130.
34. Pat. 173825 Hungaria, MKI C 08 В 37/16 / Vakalia Hariklia, Seres Gabor, Miskolci-Torck Maria et al. // РЖ Химия.— 1981, № 19.— 19 Ф 35711.

35. Pat. 4384898 USA, MKI C 13 d 3/14 / Okada M., Matzuzava, Uesima O. (Japan) // РЖ Химия.— 1984.— № 5.— 5 Р 492111.
36. Szeytly J. Cyclodextrins and their Inclusion Complexes.— Budapest Academija Kiado, 1982.— 296 p.
37. Szeman J., Ueda M., Szeytly J. // Chem. and Pharm. Bull.— 1987.— Vol. 35, N 1.— P. 282—288.
38. Stadler-Scöke A., Szeytly J. // Proc. 1-st. Int. Symp. on Cyclodextrins, Budapest, 30 Sept.— 2 Oct., 1981.— Budapest, 1982.— P. 377—388.
39. Stavn A., Oranum P. E. // Carbohydr. Res.— 1970.— Vol. 75.— P. 243—259.
40. Okada S., Kitahata S. // Kagaku to kogyo. Sci. and Ind.— 1986.— Vol. 60, N 11.— P. 438—444.
41. Yang Chin-Ping, Su Shein-Shyong // J. Chem. Technol. and Biotechnol.— 1989.— Vol. 46, N 4.— P. 283—294.

Надійшла в редакцію 06.04.92.

## Огляд-лекція

УДК 615.03-053.2:615.254.1

О. П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, Л. І. ГОЛОПИХО

### КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ОСНОВНИХ ДІУРЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ

Київський медичний інститут

Діуретики (Д) — лікарські засоби, які викликають негативний баланс  $\text{Na}^+$  і води в організмі, що приводить до переваги виведення останніх над їх надходженням і ліквідації набряків. У клінічній практиці використовується близько 100 оригінальних і комбінованих Д, включаючи препарати лікарських рослин. Класифікують Д переважно за локалізацією їх дії у нефроні: 1. Лікарські засоби, які посилюють нирковий кровообіг і фільтрацію у клубочці (серцеві глікозиди, ксантини — еуфілін, теофілін), 2. Д, які впливають на проксимальний звичистий каналець (осмотичні Д — манітол, сечовина, сорбітол, інгібтори карбоангідрази — діакарб), 3. Д, які діють на висхідне колінце петлі Генле — її кортиkalний сегмент: тіазидні (дихлотіазид), нетіазидні сульфаніlamіди (хлорталідон, клопамід), та на всьому протязі петлі Генле: фуросемід, етакринова кислота; 4. Д, які діють на дистальний каналець (калійзберігаючі): конкурентні (спіронолактон) та неконкурентні (тріамтерен) антагоністи альдостерону. За швидкістю з'явлення сечогенного ефекту Д підрозділяють (2,5) на препарати екстеної та короткої дії (фуросемід, етакринова кислота, осмотичні Д), середньої тривалості та швидкої дії (дихлотіазид, діакарб, тріамтерен), повільної і тривалої дії (спіронолактон).

У педіатрії найпоширенішими є фуросемід, манітол, дихлотіазид, діакарб, спіронолактон (5, 8, 9, 12).

Клініко-фармакологічні характеристики зазначених вище Д (2—5, 12) наведені в таблиці.

#### Фармакотерапевтична характеристика основних Д

**Манітол.** У ранньому дитячому віці (до 3—4 міс.), особливо в період новонародженості, елімінація манітулу відбувається повільніше, ніж у дітей старшого віку, у зв'язку з чим дегідратуюча дія його більша і триваліша (2). Тому дітям першого року життя рекомендують призначати менш концентровані розчини манітулу (5—20 %) внутріш-

ньовенно, краплинно — 25—50 мл/год, а більш старшим вводять 50—75 мл 20 % розчину. У разі збереженої функції нирок манітол викликає максимальний діуретичний ефект через 30—90 хв. Оптимальна його дія відмічається в достатньо великих дозах: для новонароджених та грудних дітей разова доза (г на 1 кг маси тіла) — 1,6; 1—5 років — 1,4, 6—10 років — 1,2, 11—14 років — 1,0 (5). В літературі є дані, що ефективним дозуванням манітолу в дитячому віці вважається 1,5 к/кг маси у вигляді 10—20 % розчинів на ізотонічному розчині натрію хлориду або в 5 % розчині глюкози, ефективним дозуванням сечовини — 30 % розчин (1,5 г/кг маси) в 5 % розчині глюкози (7). При набряках серцевого походження призначати манітол не рекомендується, оскільки у цьому разі відбувається затримка натрію, що викликає збільшення об'єму позаклітинної рідини, збільшення навантаження на декомпенсований серцевий м'яз. Манітол у вигляді 5—23 % розчинів добре зарекомендував себе при отруєннях барбітуратами, а також при станах, які супроводжуються загрозою розвитку гострої ниркової недостатності з олігурією (наприклад, гастроентерити з гіповолемією та гіпотензією). У таких випадках проводять корекцію гіповолемії, а потім вводять манітол з розрахунку 0,3—0,4 г/кг. Препарат призначають у передопераційному періоді (операція на аорті, виразна жовтяниця), що пов'язано з підвищением розвитку гострої ниркової недостатності. При різкому підвищенні АД та набряку мозку його вводять з розрахунку 1,5—2 г/кг маси.

#### Деякі основні клініко-фармакологічні характеристики діуретиків

Клініко-фармакологічні параметри	Лікарські засоби					
	манітол	фуросемід	дихлота-зид	діакарб	спіронолактон	еуфілін
Шлях введення	внутрішньо-венний	оральний, внутрішньо-венний	оральний	оральний	оральний	внутрішньо-венний
Біодоступність, %	84	40—60	65	100	90	30—50
Зв'язок з білками плазми, %	—	95—97	75	95	98	50—60
Період напівелімінації	1,17—1,67	0,5—1,16	6—13	3,0	12,5—20,0	7,0—9,0
Екскреція з сечою, %	80	90	50—95	90—100	5	10
Транспорт через плаценту	+	+	+	—	+	+
Екскреція з молоком	+	—	+	—	сліди	+
Початок ефекту через	15—20 хв	оральні 0,5—1 год; внутрішньо-венний 5 хв	1—2 год	1—1,5 год	24 год	2—5 хв
Тривалість дії	4—5 год	орально 4—8 год, внутрішньо-венне 2—3 год	12—18 год	6—8 год	8—24 год	2—4 год

Умовні позначення: + — наявність позитивного ефекту, — — відсутність ефекту.

**Фуросемід.** Фармакокінетика в дитячому віці має свої особливості. Так,  $t_{1/2}$  у недоношених дітей (1—20 діб) — 19,9—26,8 год, а кліренс — 10,6 мл/кг/год, у доношених новонароджених (1—20 діб) відповідно 7,7—13,4 год і 81,6 мл/кг/год; у дітей 1—4 років  $t_{1/2}$  — 1,5 год, кліренс — 140,0 мл/кг/год (10). При пневмоніях, дихальний недостатності  $t_{1/2}$  у немовлят при внутрішньовенному введенні (1 мг/кг) — 2,14 год (14). При пероральному призначенні фуросемід добре всмоктується з кишкового тракту у дітей після одного року життя. Найчас-

тіше препарат призначають у педіатрії з розрахунку 1,5—2 мг/кг' внутрішньовенно, краплинно або струйно (7). Для одноразового введення (5) в різних вікових групах рекомендують: новонародженим та немовлятам — 0,5 мг/кг, дітям віком 1—5 років — 0,48 мг/кг, 6—10 років — 0,42 мг/кг, 11—14 років — 0,36 мг/кг. У дітей першого півроку життя початок та максимум діуретичної дії відбувається пізніше, ніж у старших дітей та дорослих. Після внутрішньовенного введення фуросеміду новонародженим з низькою масою тіла сечогінний ефект починає розвиватися через 15—20 хв, досягає мак.им.му через 2 год, а повертається до початкового рівня через 6—16 годин. При набряках середньої важкості препарат не має явної переваги перед тіазидовими Д. Але він ефективніший при значних набряках та резистентності до діуретиків. Призначати фуросемід найдоцільніше при набряку легенів, інтоксикаціях. Хворим на важку ниркову недостатність вводять до 2 г/кг на добу.

Етакрінова кислота — урегіт — має дещо більшу сечогінну дію, ніж фуросемід. Ефективна у дітей будь-якого віку, навіть у недоношених немовлят, хоч швидкість розвитку діуретичної дії у дітей у віці до одного року менша, а триває — більша, ніж у дітей старшого віку. Етакрінова кислота добре всмоктується при пероральному прийомі, значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Після внутрішньовенного введення близько 1/3 дози екскретується печінкою, а 2/3 — нирками. У сечі етакрінова кислота та її метаболіти виявляються в рівних кількостях. В сечу вона проникає шляхом клубочкової фільтрації та секреції у проксимальній частині нефрому.  $t_{1/2}$  — 0,5—1 год. Ефект при пероральному прийомі починається через 30—60 хв, досягає максимуму через 2 год і триває 6—9 год. Показання для призначення, критерії оцінки ефективності та безпеки такі ж, як у фуросеміду. При взаємодії з іншими лікарськими засобами посилює ото-і нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків та нефротоксичну дію цефалоспоринів. З побічних ефектів найбільше клінічне значення мають гіпотенія, колапс, ототоксичність. При тривалому призначенні виникають гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз. Можуть спостерігатися слабкість, запаморочення, диспепсія. При метаболічному алкалозі етакрінову кислоту не призначають до відновлення іонної рівноваги. Хворим з цирозом печінки цей препарат слід призначати з обережністю. При проносах з великими втратами рідини його відміняють. Внутрішньо (в один або два прийоми — 0,9 та 12 год) після прийому їжі етакрінова кислота призначається по 1,5—2 мг/кг на добу. Для внутрішньовенного введення новонародженим та грудним дітям її дозують з розрахунку 1,2 мг/кг маси тіла, дітям 1—5 років відповідно 1,1 мг/кг, 6—10 років — 1,0 мг/кг, 11—14 років — 0,85 мг/кг. У звичайних випадках лікувальна доза етакрінової кислоти не перевищує 0,5—1 мг/кг. Дітям у віці до трьох років препарат необхідно призначати з прелосторогою і тільки у виняткових випадках. Вводять етакрінову кислоту, починаючи з малої дози. Якщо дитина її добре переносить, дозу слід довести до рівня зазначених вище. Взагалі показання до призначення етакрінової кислоти наближаються до фуросеміду.

Дихлотіазид. Ефективний у дітей будь-якого віку (5). Фармакокінетика у немовлят вивчена недостатньо. В дозі 1—2 мг/кг маси через 3—4 години викликає натрійурез як у доношених, так і у недоношених новонароджених на 0,6 %, а у 3—6-місячних через 2—2,5 години — на 3,9 %. Добова доза для дітей у віці від 2 місяців до 14 років — 1 мг/кг (9). Ефективність препарату значно знижується при гострій та хронічній нирковій недостатності.

Діакарб. Адсорбується добре в кишковому тракті, пік концентрації у плазмі крові виникає через 2 год після прийому. Призначають один раз на добу протягом 1—2 діб через добу. Майже ніколи не призначається довшим курсом, оскільки вимагається час для реституції гідрокарбонатів, що різко зменшуються у крові (8). У дітей до

1,5 місяця майже неефективний, практично не впливає на діурез у недоношених дітей у перші місяці життя. У віці одного року і в більш старших групах призначають з розрахунку 5 мг/кг на добу (2,5). Розова доза для дітей шкільного віку 0,125—0,25 мг на добу. При лікуванні набряків призначають не більше як на дві доби, після чого переходят на введення інших сечогінних препаратів (9). Для монотерапії набряків не використовують.

**Спіронолактон.** Дітям до 3 років призначають 0,01—0,025 г на добу, від 3 до 7 років — 0,025—0,05 г, від 7 до 15 років — 0,05—0,075 г. Терапевтичний ефект настає між 3—5-ю добою, після чого хворого переводять на підтримуючу дозу спіронолактону. Найбільш ефективний при поєднанні з тіазидними Д, а при резистентності до інших Д — разом з потужними сечогінними лікарськими засобами.

**Еуфілін.** Монотерапія ксантиновими лікарськими засобами як Д майже не проводиться (у 30—50 % сечогінна дія в цих випадках не спостерігається (3) у зв'язку з тим, що ріст клубочкової фільтрації може не приводити до помітного збільшення діурезу через інтенсивну реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в каналцях). При комбінуванні їх з Д-інгібіторами каналцевого транспорту  $\text{Na}^+$  еуфілін може сприяти потужному діуретичному ефекту при внутрішньовенному введенні, особливо при набряках серцевого походження. У хворих з нефротичними набряками ефект дуже слабкий або взагалі відсутній. У новонароджених та дітей віком до 3 місяців еуфілін збільшує діурез у п'ять разів (0,18—0,2 мл 2,4 % розчину на кілограм маси з 10—20 % розчином глюкози внутрішньовенно, повільно), але після 6 місяців життя його дія різко зменшується. У недоношених новонароджених препарат практично не впливає на діурез (2,5). Слід відмітити, що при серцевій недостатності, порушені функції печінки, лихоманці елімінація ксантинів уповільнюється, що полегшує їх кумуляцію і може привести до інтоксикації.

### Принципи фармакотерапії набряків (2, 5, 7, 8, 9, 11)

**Набряки при захворюваннях серця.** Фармакотерапевтичний ефект Д (зменшення поза- та внутрішньоклітинної рідини) може бути досягнений після усунення причин декомпенсації (дигіталізація та комплекс інших лікувальних заходів, які поліпшують функцію міокарда і приводять до достатньої ренальної перфузії). На фоні обмеження споживання  $\text{Na}^+$  лікування Д починають з тіазидних лікарських засобів, а ні з фуросеміду (останній може спричинити розвиток вторинного альдостеронізму через відставання швидкості надходження рідини з позаклітинного простору у плазму та втрат рідини з сечею). Використання з самого початку потужних Д є неправильною тактикою. Залежно від стадії хронічної недостатності кровообігу призначають такі Д: II-А — калійзберігаючі, тіазидні або калійзберігаючі + тіазидні, II-Б — тіазидні + калійзберігаючі або потужнодіючі + калійзберігаючі, III — сильнодіючі або сильнодіючі + калійзберігаючі, або сильнодіючі + + тіазидні + калійзберігаючі.

**Набряки й асцит при цирозі печінки.** Причина — підвищення тиску в системі ворітної вени, зменшення колоїдно-осмотичного тиску через гігоальбумінемію та вторинний альдостеронізм. Фармакотерапія Д проводиться на фоні обмеження вживання натрію з застосуванням каналцевих Д і антагоністів альдостерону. При циротичних набряках вживання Д може привести до гіпокаліємії (потрібний суворий контроль електролітів сироватки крові, введення препаратів калію), азотемії, печінкової енцефалопатії. Хворим з асцитом, які знаходяться в тяжкому стані, не слід призначати занадто активні Д через небезпеку розвитку печінкової коми, азотемії.

**Набряки при захворюваннях нирок.** При гострому нефриті Д неефективні. У хворих з нефротичним синдромом різного ступеня з успіхом можуть бути застосовані тіазиди, хлорталідон, фуросемід, ета-кринова кислота в поєднанні з еуфіліном (теофіліном). Незважаючи

на те, що нефротичний синдром часто супроводжується вторинним альдостеронізмом, додавання до фармакотерапії спіронолактону не завжди доцільне. Для усунення набряків у хворих з хронічною недостатністю кровообігу, звичайно рефрактерних до тіазидових Д, слід призначати фуросемід або етакринову кислоту. Якщо останні не викликають достатнього діурезу, то у фармакотерапію з обережністю додатково включають спіронолактон або тріамтерен. Посилити ефект у випадках перорального вживання фуросеміду може його внутрішньовенне введення. Обов'язковою умовою призначення Д є обмеження вживання солей натрію.

**Гостра ниркова недостатність.** Вибір Д залежить від характеру захворювання, активності препарату, біохімічних змін гомеостазу і в сечі, вірогідності розвитку толерантності до Д та ін. У стаціонарі та амбулаторно засобами вибору здебільшого можуть бути тіазидні Д, оскільки їх можна призначати орально, вони достатньо ефективні і дешеві. Однак при швидкості клубочкової фільтрації менш як 20 мл/хв тіазиди неефективні. Тільки в тяжких випадках, коли потрібно одержати швидкий ефект, можна використовувати фуросемід або етакринову кислоту.

Гіпопротеїнемічні набряки при білково-енергетичній недостатності ліквідаються підвищеннем вживання білку.

**Основні моменти контролю за ефективністю фармакотерапії Д (3).** Для оцінки клінічної ефективності та безпеки застосування Д необхідно враховувати динаміку частоти дихання в покої, частоту серцевих скорочень, пульс, АТ в кліно- та ортостазі, аускультивну картину в легенях, окружність (обсяг) живота на рівні пупка (см), окружність гомілки (см), масу тіла (кг), ЕКГ з розшифровкою, діурез за минулу добу (мл), вміст  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  у крові та сечі за минулу добу та після призначення Д, показники кислотно-основного стану, осмолярність плазми та сечі, активність реніну плазми, вміст альдостерону у плазмі. Так, при призначенні фуросеміду всередину порції сечі потрібно збирати в такі інтервали часу: 0—30, 30—60, 60—90, 90—120, 120—180, 180—240 хв, при внутрішньовенному введенні: 0—15, 15—30, 30—45, 45—60, 60—90, 90—120, 120—180, 180—240 хв. Збирання сечі при призначенні фуросеміду всередину слід продовжити в інтервали часу: 4—6, 6—8 і 8—24 год, а при внутрішньовенному введенні — в інтервалі 4—6, 6—8, 8—24 годин. Визначення показників зовнішнього дихання, гемодинаміки, ЕКГ треба проводити від початкового рівня, але і через 30, 60, 180 хв при внутрішньовенному введенні необхідно виміряти об'єм усіх порцій сечі, визначити осмолярність та вміст електролітів. Маючи такі дані, можна визначити початок, максимум і тривалість дії Д і розрахувати показник швидкості екскреції сечі (відношення діурезу сечі (мл) до відрізка часу (хв), протягом якого виділився цей об'єм сечі). Порівнюють обсяг діурезу за 4 год після введення Д з даними за минулу добу, старанно фіксуючи кількість рідини, що випив хворий як за минулу добу, та і в день призначення Д.

#### **Фактори, які впливають на фармакотерапевтичну ефективність Д:**

1. Інфекції (активне лікування інфекцій може збільшувати діурез при застійній недостатності серця).
2. Аритмії.
3. Положення тіла хворого (стабільний ліжковий режим може збільшувати діурез при застійній недостатності серця).
4. Реакція на Д у хворих з набряками може варіювати залежно від характеру набрякового синдрому та змін у функції нирок.
5. Розвиток резистентності до Д. Причиною останньої можуть бути (4, 12): ниркова недостатність (через зниження виведення Д з сечею); нефротичний синдром — зміни зв'язування Д з протеїнами у фільтраті; цироз печінки — змінюється фармакодинаміка Д або реакція організму; хронічна недостатність кровообігу — при оральному

введенні порушується абсорбція, при внутрішньовенному — змінюється фармакодинаміка або реакція організму); Призначення нестероїдних протизапальних засобів — блокада гемодинамічних ефектів простагландинів. У вищепереліченіх випадках рекомендують підвищувати дози, використовувати комбіновану фармакотерапію (в поєднанні з тіазидами), підвищити частоту вживання малих доз, використовувати внутрішньовенну інфузію.

**Ситуації риску при призначенні Д (6).** Фуросемід може призвести до ниркової недостатності на фоні ниркової коми, ниркової недостатності при отруенні лікарськими засобами або іншими ксенобіотиками; дихлотіазид небезпечний при застосуванні у хворих з недостатністю функції печінки, особливо при наявності гіпокаліємії, при подагрі, нирковій недостатності, при лікуванні хворих цукровим діабетом; спіронолактон — при нирковій недостатності (швидкий розвиток гіперкаліємії).

**Нефротоксичні ефекти Д (1, 5, 6).** Функціональні — гостра та хронічна позаклітинна дегідратація, інколи з гіпонатріємією виснаження (фуросемід, етакрінова кислота); посилення гіпонатріємії розведення (дихлотіазид), гіпернатріємія через дегідратацію (манітол, маніт), гіпокаліємічний алкалоз через втрати хлоридів (фуросемід, етакрінова кислота), гіпокаліємія з вторинним метаболічним ацидозом (діакарб); гіперкаліємія (спіронолактон, тріамтерен); органічні — анурія, нефролітіаз, нефрокальциноз (діакарб); осмотичний нефroz (осмотичні Д); інтерстиціальний нефрит (у зв'язку з гіпокаліємією та гіперурикемією) — при тривалому застосуванні Д як антигіпертензивних лікарських засобів.

**Вплив на плод (1, 3, 5, 6).** Фуросемід можна призначати в першому триместрі вагітності; тіазиди викликають гіпоглікемію у новонароджених, порушують у них електролітний баланс, діакарб пропонується при вагітності.

**Взаємодія Д з іншими лікарськими засобами.** Основні нераціональні комбінації: спіронолактон, тріамтерен з солями калію — гіперкаліємія; спіронолактон з саліцилатами — інгібіція натрійуретичної активності; діакарб з солями літію — зниження терапевтичної ефективності Д у зв'язку із збільшенням екскреції літію; тіазидові Д з солями літію, глукокортикоїдами — інтоксикація (у зв'язку з гіпокаліємією та затримкою літію), підвищення риску гіперглікемії; з серцевими глікозидами — риск дигіталісної інтоксикації (за рахунок гіпокаліємії); з тубокурарином — збільшення нейром'язової блокади; фуросемід з аміноглікозидами, цефалоспоринами — підвищений риск нефро- та ототоксичності, з барбітуратами — зниження діуретичної дії, з хлоралгідратом — тахікардія, гіпертензія. Слід уникати призначення готових комбінованих лікарських форм з фіксованими дозами препаратів, які в них містяться. При комбінованому застосуванні Д доцільно додержуватись індивідуального добору доз. Рациональні комбінації: тіазидові Д з калійзберігаючими; глукокортикоїди з Д у хворих з нефротичними набряками та в осіб, рефрактерних до звичайних доз Д.

1. Астахова А. В., Черкащенко Л. Н., Лепахин В. К. Медицина и здравоохранение. Сер. Терапия.— 1988.— № 3.— 67 с.
2. Гусель В. А., Зисельсон А. Д., Коренев П. В. и др. Методические разработки к практическим занятиям-семинарам по клинической фармакологии.— Л., 1985.— 87 с.
3. Кукас В. Г., Альперович Б. Р., Макаров В. А. и др. Клиническая фармакология : Учебно-метод. пособие для студентов 6 курса мед. ин-тов.— М., 1984.— 127 с.
4. Лепахин В. К., Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств.— М. : Изд-во УДН, 1988.— 445 с.
5. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология : Руководство для врачей.— Л. : Медицина, 1987.— 496 с.
6. Побочные действия лекарственных средств / Под ред. М. Н. Г. Дюкса.— М. : Медицина, 1983.— 560 с.

7. Сидельников В. М., Депутат А. Е., Афанасьев Е. Н. и др. Неотложные состояния у детей.—К.: Здоров'я, 1983.—280 с.
8. Студеникин М. Я., Сербин В. И. Сердечная недостаточность у детей.—М.: Медицина, 1984.—256 с.
9. Шамсиев С. Ш., Еренков В. А. Лекарственная терапия в педиатрии: Справочник для врачей-педиатров.—Ташкент: Медицина, 1988.—816 с.
10. Aranda J. V., Perez J., Sitar D. S. et al. // J. Pediat.—1978.—Vol. 93, N 3.—P. 507—511.
11. Bai Lie M. D., Linshaw M. A., Stygles V. G. // Pediat. Clin. N. Amer.—1981.—Vol. 28, N 1.—P. 217—230.
12. Brater D. C. // Drugs.—1985.—Vol. 30, N 5.—P. 427—443.
13. Brater D. C. // Amer. J. Cardiol.—1986.—Vol. 57, N 2.—P. 20—25.
14. Prandota J., Houin G., Bonaszaka et al. // Pediat. pol.—1983.—Vol. 58, N 4.—S. 353—360.

Надійшла в редакцію 05.02.91

*А. П. Викторов, Л. И. Голопыхо*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОСНОВНЫХ ДИУРЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

Приведены современные данные о клинических аспектах фармакокинетики, фармакодинамики, фармакотерапии современными диуретиками отечных состояний у детей, методы контроля за их эффективностью и безопасностью при индивидуальной терапии.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.211.3+615.276.012.1

*С. М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф., І. А. ЗУПАНЕЦЬ, канд. мед. наук, доц.*

### ЗНАЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ «СТРУКТУРА — АКТИВНІСТЬ» ДЛЯ ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ ЕФЕКТИВНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

*Харківський фармацевтичний інститут*

В останні роки постійно зростає увага анестезіологів, хірургів, фармакологів, фармацевтів та інших спеціалістів до проблеми вивчення та впровадження анальгезуючих препаратів, оскільки до 40 % населення планети страждає болями різної інтенсивності і тривалості (8). Хронічні бальові синдроми дезорганізують функціональні системи організму, змінюють психіку та поведінку людей, що вже є соціальною проблемою (13).

Постійний біль часто призводить до непрацездатності, що у свою чергу є важливою економічною проблемою (7). В Україні питання фармакологічної регуляції реакцій організму на епіцентр тривалих ноцицептивних подразнень набуло особливої актуальності в останні 2—3 роки, коли значно скоротилася поставка імпортних анальгетиків, а асортимент вітчизняних болетамувальних препаратів різко обмежений. У зв'язку з цим фундаментальні та прикладні дослідження українських фармакологів спрямовані на пошук оптимальних шляхів створення ефективних анальгетиків (11).

Одним з таких цілеспрямованих шляхів пошуку є вивчення залежності анальгезуючої дії речовини від її хімічної структури й удосконалення останньої для створення анальгетика з вибірковими властивостями та з мінімальними побічними ефектами.

У Харківському фармацевтичному інституті пошук речовин для фармакологічної корекції бальового синдрому проводиться в рядах

бензолактомів, амідних похідних діалкіламіноалкілоксамінових кислот, N-фенілантранілових кислот, N- та S-заміщених 1, 2, 4 тріазолу та D-(I)-глюкозаміну.

## Експериментальна частина

Аналгетичну активність речовин, що вивчалися, визначали на білих миших масою 18—20 г за їх здатністю зменшувати «корчі», викликані внутрішньоочеревинним введенням 3 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 300 мг/кг (2), а також за порогом їх болювого відчуття під ноцицептивним впливом, викликаним струмом з частотою 10 Гц, тривалістю імпульсу 50 мс і термічним подразненням — «гаряча пластиинка» (9, 12). Для з'ясування участі центральних механізмів в антиноцицептивній дії речовин, що вивчалися, проводили серії дослідів з антагоністом опіатних рецепторів налоксоном, який вводили в дозі 0,1 мг/кг внутрішньоочеревинно паралельно з сполуками, що вивчалися (3,16). Досліджувані речовини вводили в широкому діапазоні доз (5—100 мг/кг) для визначення  $DE_{50}$ .

Вивчення анальгетичної активності 128 синтезованих похідних бензолактамів, синтезованих проф. В. В. Болотовим (Харківський фармацевтичний інститут), дозволило виявити дві групи сполук, перспективних для пошуку ліків, які діють на ноцицептивний центр (1). До них належать аміди 3,3-діорил-2-оксаіндолін-7-карбонових кислот, а також 3-арил-1,3-біс(діалкіламінометил)2-оксаіндоліни. Похідні цих хімічних груп на моделі оцтових «корчів» переважають анальгін в 1,6 раза. Встановлено елементи залежності між анальгезуючою, жарознижувальною, протизапальною діями похідних бензолактамів та їх хімічною структурою: 3,3-діорил-2-оксаіндолін-7-карбонові кислоти при значному анальгетичному ефекті, помірній антипроліферативній дії не мають жарознижувальної активності, тоді як 1-амінометильне похідне 3,3-діорил-2-оксаіндолін викликає виражений антиексудативний і жарознижувальний ефект та не виявляє болетамувальної дії. Виходячи з вищезазначеного, на величину анальгетичного ефекту похідних бензолактамів більше впливає характер і положення замісників як в анетльованому бензольному кільці, так і у атома азоту, який знаходитьться у кільці. Основні недоліки похідних бензолактамів — це високі значення їх  $DE_{50}$  (200—150 мг/кг), що робить ці речовини неперспективними при створенні адекватного замісника анальгіну ( $DE_{50}$ —55 мг/кг), хоча за широтою терапевтичної дії вони переважають останній у 5—9 разів.

Структурно-фармакологічний аналіз амідних похідних діалкіламіноалкілоксалінових кислот дав можливість знайти ще одну групу високоефективних та малотоксичних речовин-аналгетиків. Так, за анальгезуючим ефектом, з семи вивчених діалкіламіноалкіламідів та метилових ефірів на моделі оцтових «корчів» рівень активності анальгіну в 1,5—1,6 раза перевищили диметиламіностил-4 диметиламінопропіламіди (14). Через недостатню кількість хімічних сполук, які аналізувалися, встановити корелюючий зв'язок «структур — дія» у цьому ряду сполук неможливо.

Результати скринінгових досліджень у ряду металокомплексів похідних N-фенілантранілових кислот показали, що з 38 вивчених сполук 11 комплексів значно (в 2—10 разів) перевищили анальгезуючий ефект анальгіну, причому за значенням терапевтичного індексу перевагу мали препарати порівняння. Проведена кореляція хімічної будови та фармакологічної дії серед вивчених металокомплексів. За силою болетамувальної дії більшою мірою анальгін переважали комплекси алюмінію з похідними H—C1—N-фенілантранілової кислоти та міді з похідними H—C1-5-NO<sup>2</sup>—N-фенілантранілової кислоти.

Для більшості вивчених металокомплексів анальгезуючі властивості зумовлені наявністю бензольного кільця метильної або оксаметильної груп.

Можливість впровадження перспективних металокомплексів як анальгетиків гальмує відсутність вітчизняної сировини для їх синтезу.

Серед 158 похідних N- та S-заміщених 1,2,4-тріазолу знайдено 65 сполук, які перевищують за дією еталонний препарат (анальгін). Наведені дані свідчать про перспективність пошуку у цьому ряду сполук з анальгезуючою активністю.

Раніше нами було вивчено протизапальні властивості похідних R—N-оксамоїл-D-(+)-глюкозаміну (4). При цьому встановлено, що сполуки даного класу є потенційними антифлогістиками. А це свідчить про високу ймовірність виявлення анальгетичних властивостей у R—N-оксамоїл-D-(+)-глюкозамінів.

Вивчені речовини мають виражену анальгетичну активність на моделі оцтових «корчів». Їх ДЕ<sub>50</sub> знаходиться в інтервалі 3,6—13 мк/кг. Беручи до уваги високу анальгетичну активність сполук на даній моделі, можна припустити, що вони є периферичними анальгетиками, механізм дії яких пов'язаний із зменшенням активності калікрейн-кіннової системи (15).

Найбільш цікавими речовинами, одержаними на основі оксамінових кислот та глюкозаміну, є N-(4-Н-пропоксіоксаніл) -D-(+)-глюкозамін, N-(4-Н-бутоксіоксаніл) -D-(+)-глюкозамін і N-(4-метоксіоксаніл) -D-(+)-глюкозамін. Зіставлення фармакологічної активності та хімічної будови арилпохідних оксанілойл-D-(+)-глюкозамінів показує, що фармакологічна активність і токсичність сполук залежать від характеру алкільного замісника та його місця в бензольному кільці. Так, встановлено (6), що при продовженні вуглецевого ланцюга в алкоксильному заміснику збільшується анальгетична активність і знижується токсичність. Введення в хімічну структуру оксамінових кислот аміносахару глюкозаміну приводить до появи або посилення анальгетичної активності, що може бути пов'язано з високою біологічною доступністю цього аміносахару (5) та з його детоксичними властивостями (10).

Зіставляючи дані досліджень щодо анальгетичної активності похідних R—N-оксанілойл-D-(+)-глюкозаміну при контактно-тепловому та електричному подразненнях, а також в серіях дослідів з налоксоном, можна з певною ймовірністю припустити в них поряд з периферичними і центральні механізми антиноцицептивної дії.

## Висновки

Пошук речовин, перспективних для створення вітчизняного високоефективного анальгетика, показав, що найперспективнішим є вивчення похідних N- та S-замісних 1,2,4-тріазолу та D-(+)-глюкозаміну.

Встановлення закономірності «структур — дія» серед вивчених хімічних груп стали підставою для подальшого цілеспрямованого пошуку анальгетика.

1. Болотов В. В., Дроговоз С. М., Яковлева Л. В. // Хим.-фармац. журн.— 1983.— Т. 17, № 9.— С. 1060—1063.
2. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ.— М. : Медицина, 1974.— С. 43—44.
3. Зайцев А. А., Игнатов Ю. Д. // Нейропсихофармакология болеутоляющих средств.— Л., 1986.— С. 40.
4. Зупанец И. А. Поиск противовоспалительных и анальгезирующих средств в ряду производных N—R-оксамоил-D-(+)-глюкозамина : Автореф. дис... канд. мед. наук.— К., 1988.— 27 с.
5. Зупанец И. А., Дроговоз С. М., Яковлева Л. В. и др. // Физiol. журн.— 1990.— Т. 36, № 2.— С. 115—120.
6. Зупанец И. А., Яковлева Л. В., Дроговоз С. М. и др. // Фармакология и токсикология.— 1987.— № 4.— С. 36—38.
7. Калюжный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности.— М. : Медицина, 1984.— С. 3—15.
8. Кассиль Г. Н. Наука о боли.— М. : Медицина, 1975.— 339 с.
9. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ (изд. офици-

- альное) / Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк и др.—М., 1983.—15 с.
10. Сальникова С. И., Дроговоз С. М., Зупанец И. А. // Фармакология и токсикология.—1990.—№ 4.—С. 33—35.
  11. Сахарова Т. С., Казаков Г. П., Дроговоз С. М. и др. // Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов; Тез. докл. науч. конф.—Львов, 1987.—С. 189—190.
  12. Тринус Ф. П., Клебанов Б. М., Мохорт Н. А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих веществ: Метод. рекомендации.—К., 1974.—27 с.
  13. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии.—К.: Здоров'я, 1980.—С. 200.
  14. Черных В. П., Безуглый П. А., Кабачный В. И. // Клиническая казуистика: Сб. науч. ст.—Рига, 1983.—С. 149—150.
  15. Шварц Г. Я., Слюбыец Р. Д. // Фармакология и токсикология.—1982.—№ 1.—С. 46—49.
  16. Hill R. G. // J. R. Soc. Med.—1981.—Vol. 74, N 6.—P. 448—450.

Надійшла в редакцію 06.04.92.

*С. М. Дроговоз, И. А. Зупанец*

### ЗНАЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ» ДЛЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОИСКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛЬГЕТИКОВ

Представлены обобщенные результаты поиска эффективных анальгетиков среди производных бензолактонов, амидных производных диалкиламиноалкилоксаминовых кислот, N-фенилантраниловых кислот, N- и S-замещенных 1,2,4-триазола и D-(+)-глюкозамина. Установлена зависимость «структура — активность» в указанных рядах производных, что позволяет оптимизировать поиск как наркотических, так и ненаркотических анальгетиков. Выделены перспективные вещества для дальнейшего углубленного изучения и намечены пути верификации их механизма действия.

*S. M. Drogovoz, I. A. Zupanets*

### SIGNIFICANCE OF THE DEPENDENCE «STRUCTURE — ACTIVITY» FOR AIMED SEARCH OF EFFECTIVE ANALGETICS

#### SUMMARY

Summarized data are reported of a search of effective analgetics among derivatives of benzolactones, amide derivatives of dialkylaminoalkyloxaminic acids, N-phenylanthranilic acid, N- and S-substituted 1,2,4-triazole and D-(+)-glucosamine. It was established that there exists a «structure — activity» dependence in the above series of derivates that permits to optimize the search of narcotic and non-narcotic analgetics. Perspective substances were singled out for further detailed investigation and ways of verification of their action mechanism were evaluated.

●  
УДК 547.789.6

І. Д. КОМАРИЦЯ, д-р фармац. наук, І. Г. ЧАБАН, В. М. ГЕРМАН

### СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ 6-АРИЛАЗО-7-МЕТИЛ-5-ОКСИ-2,3-ДИГІДРОТАІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІRIDИН-2-ОНІВ

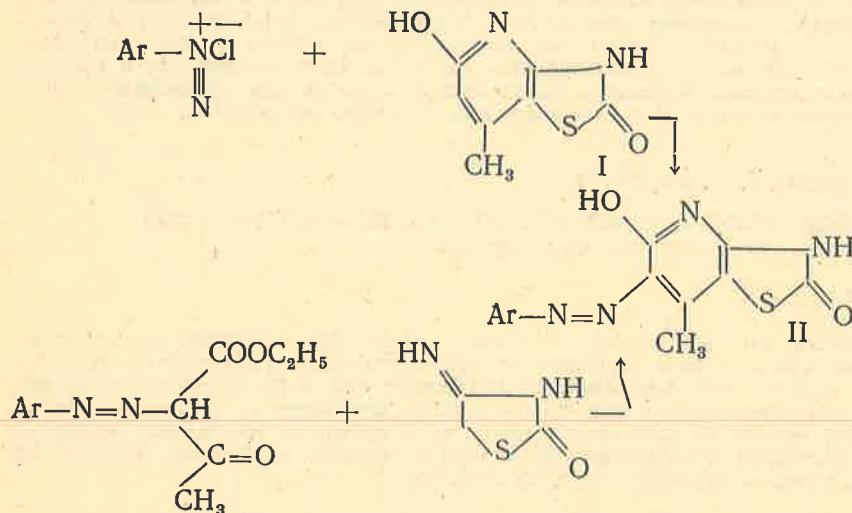
Львівський медичний інститут

Одержані нами раніше (1) 7-метил-5-окси-2,3-дигідротаіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (I) — мало вивчена як у плані хімічних переворень, так і в біологічному відношенні конденсована гетероциклічна система. Зокрема, не досліджена її реакційна здатність у реакціях з солями арилдіазонію, що приводить, як правило, до утворення арилазосполук. Якщо взяти до уваги що останні використовуються як проміжні продукти синтезу важкодоступних речовин, ефективних лікарських препаратів з різними видами біологичної активності, а також як реагенти для клінічного аналізу (2,5), то дослідження в цьому напрям-

ку становлять певний інтерес. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету дати оцінку реакційної здатності сполуки I в реакції азосполучення, одержати ряд її арилазопохідних і дослідити їх протимікробну та фунгістатичну активність.

Нами встановлено, що азосполучення пройде виключно в положенні 6 молекули сполуки I, що свідчить про досить високу активність цього положення в реакції електрофільного заміщення з солями арилдіазонію. При цьому утворюються не описані в літературі 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-они (II). Доведенням вищезазначеного є зустрічний синтез сполуки II з арилазопохідних ацетооцтового ефіру та 4-іміnotіазоліону-2.

Досліди показали, що зустрічний спосіб одержання сполуки II не поступається першому ні за виходами продуктів, ні за їх чистотою і може успішно використовуватися. Виявилось також, що одержані нами раніше сполуки I, ацильовані у положенні 5, в реакцію азосполучення не вступають, що пов'язано, на наш погляд, з механізмом азосполучення при утворенні сполуки II, на першому етапі якого має місце електрофільна атака арилдіазонію на гідроксильну групу в положенні 5 молекули сполуки I з наступною міграцією арилазогрупи в положення 6.



Для посилення протимікробної дії речовин II у реакцію вводили також деякі діазотовані сульфаніламідні препарати.

Синтезовані речовини наведені в табл. 1. Це червоного кольору кристалічні порошки з високими температурами топлення, мало розчинні у воді та в органічних розчинниках, за винятком ДМФА, ДМСО та водних розчинів лугів, в яких вони добре розчиняються. Дані елементного аналізу підтверджують склад синтезованих речовин.

УФ спектри синтезованих речовин (табл. 2) підтверджують їх будову. Більшість з них має чотири максимуми вбрання в ділянці: перший при 213—260 нм, другий — 280—305 нм, третій — 350—380 нм. Другий і третій максимуми часто виступають у вигляді плеча або плато, четвертий проявляється при 470—520 нм. Майже для всіх досліджуваних азосполучок Ig є останнього максимуму перевищує 4,60 і доходить навіть до 5,00. Він менш чутливий до електронних ефектів замісників, ніж другий і третій максимуми, які при зміні замісників можуть зміщуватись, згладжуватись і навіть зникати.

При введенні фенілазогрупи в положення 6 молекули I відбувається ряд змін в ІЧ спектрі останньої. Зокрема, в одержаній азосполучці IIa з'являється смуга  $\text{C}_{\text{аром}}=\text{N}$  при  $1305 \text{ cm}^{-1}$ . Досить характерним є також зникнення інтенсивної, широкої складної смуги при  $3200—2400 \text{ cm}^{-1}$ , характерної для  $\alpha$ -піridону (3, 4), і поява інтенсивної смуги при  $1108 \text{ cm}^{-1}$ , властивої для  $\nu\text{C}=\text{O}$ . Ця смуга може бути пов'язана

Таблиця 1  
6-Арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они

Речовина II	Діазотований амін	T, $^{\circ}\text{C}$	Емпірична формула	Rf**	Система розчинників	Відхилення %
а анілін		265	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,66	ДМФА — вода (4 : 6)	97
б п-нітроанілін		>280*	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	0,78	ДМФА — вода (4 : 6)	97
в м-нітроанілін		262*	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	0,88	формамід — вода (1 : 1)	98
г п-метоксіанілін		258*	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	0,57	формамід — вода (1 : 1)	98
д м-толуїдин		233*	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,34	ДМФА — вода (5 : 5)	97
е сульфаніловая кислота		280*	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$	0,83	ДМФА — вода (4 : 6)	94
е метаніловая кислота		>280*	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$	0,49	ДМФА — вода (5 : 5)	95
ж 2,6-диметиланілін		282*	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,67	AcOH — вода (1 : 2)	97
з $\alpha$ -нафтиламін		288*	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,70	хлороформ — ацетон (4 : 1)	98
и $\beta$ -нафтиламін		284*	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,31	ДМФА — вода (4 : 6)	59
і сульгін		280*	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$	0,46	хлороформ — етанол (9 : 1)	98
ї етазол		239—242	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_3$	0,54	хлороформ — метанол (19 : 1)	100
й норсульфазол		276—278	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_3$	0,27	хлороформ — метанол (19 : 1)	76
к о-амінофенол		280*	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	0,23	хлороформ — ацетон (4 : 1)	98
л п-толуїдин		255*	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	0,92	хлороформ — ацетон (4 : 1)	75
м стрептоцид		268*	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$	0,85	i-PrOH — 25 % $\text{H}_4\text{ON}$ — вода	96
н о-аміnobензойна кислота		285*	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	0,31	ацетон — бензол (3 : 7)	97
о 4-аміноантіпрін		280*	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$	0,22	i-PrOH — 25 % $\text{H}_4\text{ON}$ — вода	98
п п-аміносаліцилова кислота <sup>a</sup>		285*	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{H}_4\text{O}_5\text{S}$	0,69	ДМФА — вода (7 : 3)	72

\* Вище зазначеної температури речовина повільно розкладається.

\*\* Rf визначали на пластинках типу силуфол.

Розчинник для кристалізації: Іа, б-д, ж-и, к, л, н-п — ДМФА; Іе — вода — діоксан (1 : 1); Іе — вода; І і-й, м — ДМФА — вода (3 : 1).

Таблиця 2

УФ спектри 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів

Речовина II	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lgε)
а	249 (4,00), 297 (3,91), 364 (3,87), 480 (4,61)
б	253 (4,35), 480 (5,00)
в	255 (4,12), 384 (4,13), 469 (4,62)
г	237 (3,95), 303 (3,85), 503 (4,49)
д	248 (3,95), 298 (3,88), 365 (3,80), 483 (4,64)
е	254 (4,18), 296 (3,94), 387 (4,09), 483 (4,64)
е	248 (4,03), 296 (3,95), 367 (3,97), 477 (4,70)
ж	270 (3,78), 300 (3,76), 496 (4,50)
з	213 (4,42), 346 (3,78), 508 (4,23)
и	215 (4,64), 304 (3,95), 315 (3,95), 355 (3,80), 510 (4,56)
і	260 (4,12), 325 (3,75), 479 (4,67)
ї	253 (4,23), 365 (3,91), 483 (4,63)
й	281 (4,27), 480 (4,67)
к	241 (3,87), 271 (3,82), 299 (3,87), 338 (3,77), 503 (4,61)
л	248 (3,96), 299 (3,89), 369 (3,67), 488 (4,45)
м	255 (4,00), 294 (3,71), 474 (4,49)
н	250 (3,90), 285 (3,99), 345 (3,80), 484 (4,66)
о	235 (4,35), 336 (4,05), 464 (4,68)
п	253 (3,88), 297 (3,95), 352 (3,80), 489 (4,55)

з переважаючим внеском гідроксилу в положенні 5 одержаної азосполучки. Доведенням цього є також поява широкої середньої інтенсивно-

сті смуги позаплощинних деформаційних коливань ОН (димеру) при  $920 \text{ см}^{-1}$  (4). Виразно проявляється відсутнія у вихідній речовині смуга  $\nu\text{C}=\text{C}$  при  $1525 \text{ см}^{-1}$  ароматичного кільця фенілазогрупи. Практично не змінює свого положення в порівнянні з вихідною смуга  $\nu\text{C}=\text{O}$  при  $1715 \text{ см}^{-1}$ .

Для спектра ПМР 7-метил-5-окси-6-фенілазо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-ону характерна наявність синглету метильної групи при  $2,39 \text{ м. д.}$  і мультиплету фенільної групи в діапазоні від  $7,25$  до  $7,68 \text{ м. д.}$  Вирання протонів гідроксі- та іміногруп виступає у вигляді двох уширеніх синглетів при  $13,36$  і  $14,57 \text{ м. д.}$  Показово, що при заміні водню фенілазогрупою в положенні 7 зникає його сигнал при  $6,24 \text{ м. д.}$  у молекулі I і з'являються сигнали фенільної групи.

Протимікробну і фунгістатичну дію сполук II-*a* вивчали на тест-культурах мікроорганізмів: стафілокока золотистого, стафілокока епідермального, бацили антракойду, палички синьо-зеленого гною, протею, кишкової палички, клебсієли, сальмонели, шигели, грибів з роду кандида, трихофітону.

Дослідження показали, що речовини II-*i*, м проявляють протимікробну і фунгістатичну активність у концентрації  $250 \text{ мкг/мл}$ . Інші синтезовані сполуки навіть у концентрації  $500 \text{ мкг/мл}$  не проявляють протимікробної та фунгістатичної активності. Отже, найактивнішими виявились азосполуки, до складу яких входять залишки сульфаніамідних препаратів, що пов'язано, ймовірно, з їх здатністю нагромаджуватись у тканинах організму і поступово відокремлювати сульфамідний фрагмент.

### Експериментальна частина.

ІЧ спектри речовин було знято на спектрофотометрі ІЧС-29 у таблетках броміду калію, УФ спектри — на приладі СФ-26 в етанолі, ПМР спектри — на приладі Brüker WP-200 (200 МГц), внутрішній стандарт ТМС.

**7-Метил-5-окси-6-фенілазо - 2,3 - дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-он (ІІ-*a*).**  $0,93 \text{ г}$  ( $0,01 \text{ моль}$ ) аніліну розчиняють у  $3 \text{ мл}$  концентрованої соляної кислоти, розводять  $5 \text{ мл}$  води і при охолодженні діазотують  $0,72 \text{ г}$  нітрату натрію, розчиненого у  $3 \text{ мл}$  води. Розчин солі діазонію невеликими порціями при охолодженні (нижче  $5^\circ\text{C}$ ) і перемішуванні додають до розчину, що містить  $0,4 \text{ г}$  гідроокису натрію,  $4 \text{ г}$  ацетату натрію і  $1,92 \cdot 10^{-3} \text{ г}$  ( $0,01 \text{ моль}$ ) 7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-ону в  $25 \text{ мл}$  води. Суміш витримують  $1 \text{ год}$ . Осад відфільтровують, промивають водою, висушують. Вихід  $2,8 \text{ г}$  (97 %). Перекристалізовують з ДМФА.

Інші II-*b*-*p* одержані аналогічно.

**Зустрічний синтез 7-метил-5-окси-6-фенілазо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-ону (ІІ-*a*).** До розчину метилату натрію, одержаного з  $0,5 \text{ г}$  натрію і  $25 \text{ мл}$  абсолютного метанолу, додають  $1,17 \text{ г}$  ( $0,01 \text{ моль}$ )  $\alpha$ -фенілазоацетооцтового ефіру. Суміш витримують при кімнатній температурі  $12$ — $18 \text{ год}$ , після чого підкислюють оцтовою кислотою (до  $\text{pH } 5$ ). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують. Вихід  $2,6 \text{ г}$  (91 %). Після перекристалізації з ДМФА — червоний кристалічний порошок з  $\text{t. top. } 265^\circ\text{C}$  без депресії зі зразком, одержаним згідно з основною методикою. Ідентичність речовин підтверджена також даними УФ та ІЧ спектроскопії.

### Висновки

1. Реакція електрофільного заміщення 7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-ону з солями арилдіазонію приводить до утворення не описаних в літературі 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піridин-2-онів, які можуть бути також одержані взаємодією арилазопохідних ацетооцтового ефіру з 4-іміnotіазолідоном-2.

2. Із синтезованих речовин слабку протимікробну і фунгістатичну дію проявляють арилазосполуки з залишками сульфаніламідних препаратів.

1. Комарица И. Д. // Химия гетероциклических соединений.—1989.—№ 11.—С. 1547—1549.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х ч.—М.: Медицина, 1987.—Ч. 2.—С. 249—296.
3. Наканиси К. Инфракрасные спектры органических соединений / Под ред. А. А. Мальцева.—М.: Мир, 1965.—С. 216.
4. Физические методы в химии гетероциклических соединений // Под ред. А. Р. Катрицкого.—М.: Химия, 1966.—С. 470—658.
5. Neguer M. Organic-chemical drugs and their synonyms.—Berlin: Acad. Verl., 1987.—Vol. 1, 2, 3.—2470 p.

Надійшла в редакцію 04.07.91.

*И. Д. Комарица, И. Г. Чабан, В. М. Герман*

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

6-АРИЛАЗО-7-МЕТИЛ-5-ОКСИ-2, 3-ДИГИДРОТИАЗОЛО [4,5-б]

ПИРИДИН-2-ОНОВ

Взаимодействием солей арилдиазония с 5-окси-7-метил-5-окси-2, 3-дигидротиазоло [4,5-б] пиридин-2-оном синтезирован ряд 6-арилазо-7-метил-5-окси-2, 3-дигидротиазоло [4,5-б] пиридин-2-онов и изучены их некоторые характеристики. Указанные арилазосоединения могут быть также получены взаимодействием арилазопроизводных ацетоуксусного эфира с 4-иминотиазолидоном-2. Установлено, что слабое противомикробное и фунгистатическое действие проявляют арилазосоединения с остатками сульфаниламидных препаратов.

*I. D. Komaritsa, I. G. Chaban, V. M. German*

SYNTHESIS, PROPERTIES AND ANTIMICROBIAL EFFECT OF  
6-ARYLASO-7-METHYL-5-OXY-2, 3-DIHYDROTHIAZOLO [4, 5-b] PYRIDIN-2-ONS

#### SUMMARY

A study is presented of the interaction of aryl diazonium salts with 5-oxy-7-methyl-5-oxy-2, 3-dihydrothiazolo [4, 5-b] pyridin-2-ons resulting in the formation of 6-arylazo-7-methyl-5-oxy-2, 3-dihydrothiazolo [4, 5-b] pyridin-2-ons.

The synthesized compounds were examined for the presence of antimicrobial and fungistatic action. It is concluded that the arilaso — residuum effects the biological activity.

УДК 615.012.1:547.466.62

С. М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф., В. С. СЛИШКОВ, Е. РАНХЕЛЬ САНЧЕС,  
П. А. БЕЗУГЛИЙ, д-р фармац. наук, проф., Л. М. ШТЕФАН, Н. В. БРИГИДА

СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ  
α- ТА β-АНТРАХІНОНМАЛОНAMІНОВИХ КІСЛОТ

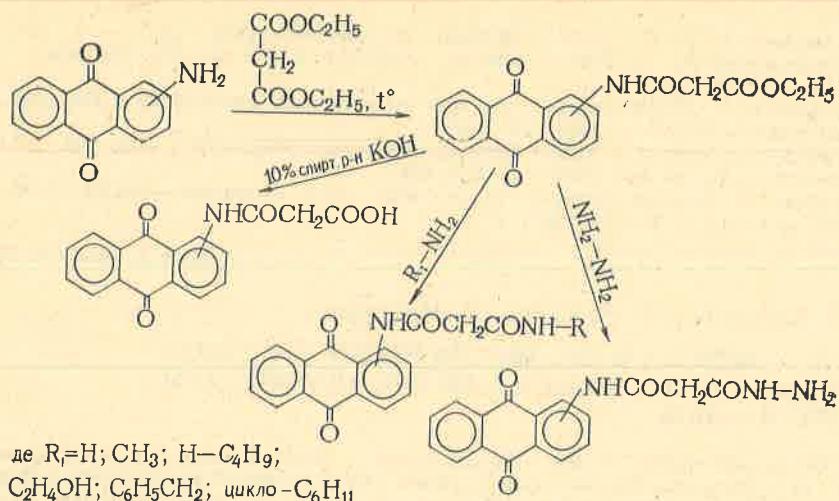
Харківський фармацевтичний інститут

Удосконалення методів фармакотерапії захворювань печінки — актуальна проблема гепатології, тому що ефективність лікування цієї патології залишається невисокою.

Серед природних та синтетичних похідних антрахінону знайдені речовини, які проявляють жовчогінну та протизапальну активність (3, 4). У зв'язку з цим являє теоретичний та практичний інтерес синтез антрахінонмалонамінової кислоти й одержання на її основі похідних з метою вивчення їх фармакологічної дії при патології печінки.

## Експериментальна частина

Фармакологічні досліди було проведено над 13 сполуками, які одержували за схемою



Проведено вивчення жовчогінної та гепатозахисної дії цих сполук на 108 білих щурах масою 140—180 г.

Визначення жовчогінної активності речовин, що вивчалися, проводили на інтактних тваринах за описаним методом (8). По швидкості секреції жовчі за кожну годину спостережень робили висновки про жовчоутворючу функцію печінки.

Вивчення гепатозахисної дії проводили для речовин, що виявили найбільшу жовчогінну активність. Гепатопротекторні властивості сполук, що вивчалися, визначали на моделі гострої жирової тетрахлорметанової дистрофії печінки (1 мл 50 % масляного розчину на 100 г маси тіла під шкіру) (6). Зазначені сполуки вводили в дозі 20 мл/кг (попередньо встановлено, що вона близька до ізоеквівалентної дози силібору) за одну годину та через дві години після введення чотиріххлористого вуглецю. Через 24 години після ін'єкції гепатоксину у тварин досліджували жовчосекреторну функцію печінки за вищезазначену методикою. Після закінчення досліду щурів забивали і брали у них кров та печінку для подальших біохімічних досліджень.

За активністю індикаторного ферменту цитолітичного процесу гепатоцитів — аланінаміотрансферази (АлАТ) в сироватці крові — робили висновки про ступінь мембронопротекторної дії (1).

Рівень активності АлАТ визначали за Рейтманом та Франкелем (1957).

Антиоксидантний ефект досліджуваних речовин оцінювали за рівнем концентрації кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів — малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах печінки. Концентрацію МДА визначали за І. Д. Стальною та Т. Г. Гарішвілі (9). Глікоген-синтетичну функцію печінки оцінювали за рівнем глікогену в гомогенатах печінки (7). В жовчі тварин реєстрували концентрацію жовчних кислот та холестерину (5) (холато- та холестеринсинтетична функція печінки). За відношенням цих величин визначали холато-холестериновий коефіцієнт, який дозволяє робити висновки про стабілізуючі властивості жовчі (2).

Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку у мишей. Тваринам вводили досліджувані сполуки в дозі 20 мг/кг (доза, рекомендована Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР для скринінгових досліджень нестероїдних і протизапальних засобів). Через годину після введення сполук мишам субплантарно вводили 0,05 мл 1 % розчину карагеніну. Через 3 години після вве-

дення флогогенного агента тварин забивали, ампутували обидві задні лапи (здорову та набряклу) на рівні колінного суглоба та зважували їх. За здатністю сполук зменшувати розвиток набряку робили висновок про протизапальні властивості. Всього використано 75 мишей масою 16—18 г кожна. Тварини були поділені на 15 груп по 5 мишей у кожній. Групи 1—13 одержували досліджувані сполуки, групі 14 вводили препарат порівняння — індометацин в дозі 2 мг/кг ( $ED_{50}$ ), остання група була контролем і одержувала розчинник (воду). Результати дослідів наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Фармакологічна характеристика похідних антрахінонмалонамінових кислот, %

Шифр сполуки	Доза, мг/кг	Жовчогінна дія	Мембрально-протекторна дія	Антиоксидантна дія	Протизапальна дія
МЕ-1	20	—	18,1	40,6	10,7
МЕ-2	20	—	—	—	—
МЕ-3	20	7,0	—	—	9,2
ЕК-1	20	12,2	12,5	35,6	—
ЕК-2	20	—	—	—	—
ЕК-3	20	24,0	6,1	53,3	—
1—1	20	—	—	—	—
1—2	20	13,8	9,6	63,0	—
ЕГ-1	20	—	—	—	2
1—5	20	14,3	—	—	—
1—7	20	—	—	—	—
1—3	20	12,5	—	—	—
1—6	20	—	—	—	—
Індометацин	2	—	—	—	61,6
Силібор	25	—	30	15	—
Вітамін Е	50	—	18	50	—

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, 6 речовин з 13 виявили жовчогінну дію в інтервалі від 7 до 24 %. Стимуляція жовчовиділення зберігалась у двох з шести сполук і на другу годину після їх введення. При цьому було відмічено більш виражену жовчогінну дію в порівнянні з першою годиною спостережень після ін'екції досліджуваних сполук.

Вивчення гепатозахисної активності проведено для сполук МЕ-1, ЕК-1, ЕК-3 та 1—2. Результати дослідів (табл. 2) показали, що під дією цих речовин виникає обмеження інтенсивності реакцій перекисного окислення ліпідів (зниження концентрації МДА на 35,6—63 %), що супроводжується також і уповільненням цитолітичного процесу в печінці (активність АлАТ знижується на 6,1—18,1 %). Поліпшення жовчосекреторної функції печінки проходить при введенні речовини МЕ-1 (збільшення швидкості секреції і загальної кількості жовчі у порівнянні з групою тварин, яких не лікували) і не спостерігається при введенні інших сполук, що вивчалися. При введенні досліджуваних речовин змінюється якісний склад жовчі (збільшується концентрація жовчних кислот, знижується рівень холестерину, що приводить до зменшення літогенних властивостей жовчі (зростає холато-холестериновий коефіцієнт).

Одержані результати дають підставу зробити висновки про те, що сполуки, які досліджувались, мають антиоксидантну активність. Але у речовин наведеної хімічної структури цей вид активності недостатньо обмежує цитолітичний синдром, що зрештою не приводить до суттєвого поліпшення функціонального стану печінки, який був порушенний при її патології.

Результати проведених дослідів по вивченю протизапальної активності (табл. 1) показують, що сполуки цієї хімічної групи не мають цього виду активності.

І. О. МУРАВІОВ, д-р фармац. наук, проф. Н. В. МУЗАЛЬОВА

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСУ СТАБІЛІЗАЦІЇ ПОРОШКІВ  
ЗА ПРОПИСАМИ «АНТИГРИПІНУ»***П'ятигорський фармацевтичний інститут*

З симптоматичних засобів, що впливають на перебіг захворювання грипом, полегшуючи його окремі прояви, широко використовуються сполучення препаратів, які мають обезболючу, протизапальну, жарознижувальну, антигістамінну дію. До таких сполучень, що одержали внаслідок своєї популярності назву «антигрипінів», належать зокрема прописи, які містять ацетилсаліцилову кислоту, димедрол, амідопірин, аскорбінову кислоту, кальцію лактат або глюконат в різних дозуваннях (1).

При зберіганні таких порошків спостерігається їх відвологування. Порошки при цьому грудкуються, порушується їх сипкість, утруднюється дозування і, що найістотніше, починаються хімічні взаємодії між окремими компонентами.

У зв'язку з лікувальною значущістю прописів «антигрипінів» виникло питання про доцільність внесення змін в їх технологію, що усуває відвологування порошків і підвищує їх стабільність протягом тривалого зберігання. У цьому напрямку відомі дослідження М. М. Астраханової (3), яка за допомогою аеросилу стабілізувала суміші димедролу з ацетилсаліциловою кислотою і димедролу з гідрокарбонатом натрію.

Ми провадили експерименти з трьома іншими прописами «антигрипінів», які часто призначаються лікарями в період спалахів грипу.

**Пропис 1**

Ацетилсаліцилової кислоти 0,25  
Димедролу 0,02  
Кальцію лактату 0,05  
Аскорбінової кислоти 0,15

**Пропис 2**

Амідопірину 0,25  
Димедролу 0,05

Аскорбінової кислоти 0,1

**Пропис 3**

Амідопірину 0,25  
Кальцію глюконату 0,05  
Аскорбінової кислоти 0,1

У ці суміші вводили аеросил марки А-380 в кількості 4, 5, 7, 10 % на кожний компонент. Контролем були суміші без додавання аеросилу. Кожний компонент розтирали окремо з аеросилом, після чого їх змішували і однорідну суміш дозували в паперові капсули. Далі щодня проводили візуальний контроль за зміною сипкості, ознаками відвологування. Періодично сипкість перевіряли кількісно (4). Також проводили якісний і кількісний аналіз сумішей з використанням хроматографічних і хімічних методів аналізу, розроблених і науково обґрунтованих нами.

Для вивчення впливу пакувального матеріалу використовували капсули з письмового і пергаментного паперу. Температура і вологість у приміщенні контролювали за допомогою баротермогігрометра БМ-2п. Температура повітря коливалась у межах 19—21 °С. Задану відносну вологість повітря (50, 60 і 75 %) підтримували експериментально в ексикаторах за допомогою різних сольових розчинів магнію нітрату, натрію броміду і натрію хлориду (6).

Перед цим експериментально було встановлено, що вихідна вологість інгредієнтів істотно впливає на поведінку порошків при зберіганні. Тому для достовірності одержуваних результатів інгредієнти піддавались попередньому підсушуванню. Результати візуального спостереження за поведінкою сумішей у процесі їх зберігання наведені в таблиці.

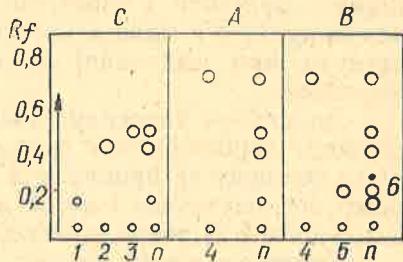
При відносній вологості повітря 50 % сипкість порошків, упакованих у капсули з письмового паперу, втрачається через 42—72 год.

При збільшенні вологості повітря до 60 %, а тим більше до 75 %, сипкість втрачається буквально через години. Упаковка порошків «антигріпіну» у капсули з пергаментного і вощаного паперу не запобігає втраті ними сипкості при відносній вологості повітря вище 50 %.

Одночасно з втратою сипкості починають проявлятися і ознаки деструктивних змін, що відбуваються в основному в сумішах за прописами 1 і 2. Так, наприклад, при відносній вологості повітря 60 % порошок «антигріпіну» за прописом 1 стає жовтим, а при 75 % — буруватим. Він прилипає до стінок капсули з письмового паперу, а на папері з'являються маслянисті плями. У капсулах з пергаментного і вощаного

Схема хроматограм «антигріпіну» за прописом 2:

*п* — суміш димедролу, аскорбінової кислоти і амідопірину, 1 — димедрол («свідок»), 2 — аскорбінова кислота («свідок»), 3 — амідопірин («свідок»), 4 — дигідроаскорбінова кислота («свідок»), 5 — 2,3-дикетогулонона кислота («свідок»), 6 — найдентифікована речовина, А — через 15 днів зберігання, В — через 50 днів зберігання, С — в день виготовлення.



паперу відбуваються ті ж явища, але повільніше. Замість плям на папері і всередині капсул з'являються дрібні краплинки бурої маслянистої рідини. Всі ці зміни особливо виразні при зростанні відносної вологості повітря до 75 % і вище.

Про глибину розкладу, що проходить у порошках «антигріпіну» у процесі зберігання, висновок робили, виходячи з даних хроматографічного і хімічного аналізів, для чого хроматографування провадили в системі етилацетат — оцтова кислота (8 : 2) (5). Хроматограми для порошку, виготовленого за прописом 2, наведено на рисунку. Через 15 днів зберігання на хроматограмі з'явилася пляма з *Rf* 0,76, ідентифікована з дигідроаскорбіновою кислотою, через 50 днів зберігання — пляма з *Rf* 0,23, яка виявилась дикетогулоновою кислотою, і не ідентифікована пляма з *Rf* 0,28.

При хроматографуванні порошку за прописом 1 в системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5) (5) була виявлена вільна саліцилова кислота як продукт гідролізу ацетилсаліцилової кислоти.

Аеросил, що являє собою мікронізований порошок, має високі сорбційні властивості. Він зв'язує до 40 % води без зміни своєї сипкості. Отже, введення його у порошки «антигріпіну» повинно попередити їх відволожування з усіма зв'язаними з цим деструктивними явищами.

#### Вплив відносної вологості повітря на стабільність порошків «антигріпіну» в різних видах упаковки (температура 19°C±1)

Прописи «антигріпіну»	Відносна вологість повітря, %	Час порушень сипкості (чисельник) і появі розкладу ( знаменник, год)		
		у капсулах з письмового паперу	у капсулах з пергаментного паперу	у капсулах з вощаного паперу
1	50	42/76	180/240	120/250
	60	7/32	46/180	48/210
	75	3/5	35/82	38/85
2	50	72/240	120/280	130/290
	60	9/130	65/168	70/170
	75	4/68	53/90	56/88
3	50	55/*	120/*	130/*
	60	35/*	68/*	74/*
	75	6/*	60/*	58/*

\* Незначне пожовтіння суміші.

Перший експеримент був проведений з порошком за прописом 1, що містить ацетилсаліцилову кислоту, яка активно реагує на відволожування з утворенням вільної саліцилової кислоти. Кількісне її визначення проводили фотоколориметрично за методикою ДФХ (2). Було приготовлено зразки порошку з різним вмістом аеросилу — 4, 5, 7 і 10 %. Порошки були упаковані в капсули з письмового паперу. Відносна вологість повітря — 50 %, строки зберігання — від 5 до 60 днів.

Як і слід було очікувати, у порошку, що не містив аеросилу, кількість вільної саліцилової кислоти з першого ж дня зберігання стала швидко зростати і через 60 днів досягла 1,84 %. Невеликі кількості аеросилу (4 %) мало ефективні. Повної хімічної стабільності було досягнуто при додаванні в порошок «антигрипіну» від 5 до 10 % аеросилу.

Додавання аеросилу досить сприятливо відбилось на зберіганні сипкості порошків усіх прописів «антигрипінів». Так, наприклад, сипкість порошку за прописом 2 без додавання аеросилу з 5,1 г/с починає різко погіршуватись і до 20 дня падає до 2,3 г/с. Додавання аеросилу в кількості 5 % зберігає вихідну сипкість.

Протягом усього строку зберігання порошків (більше двох місяців), виготовлених за досліджуваними прописами, провадилося хіміко-аналітичне визначення їх якості за опрацьованими нами методиками. Кількісне визначення інгредієнтів здійснювали титриметричними методами, використовуючи неводне титрування і комплексонометрію. Вміст інгредієнтів у порошках, що містять 5 % аеросилу і більше, протягом двох місяців зберігання практично не змінювався у порівнянні з вихідним, тому дальше збільшення кількості аеросилу можна вважати недоцільним.

## Висновки

1. Порошки «антигрипіну», у прописах яких одночасно присутні аскорбінова й ацетилсаліцилова кислоти, а також аскарбінова кислота з димедролом або амідоліном, нестабільні. При зберіганні відволожуються, втрачають сипкість, через 6—7 діб з'являються ознаки розкладу, що поступово збільшуються.

2. Серед продуктів розкладу достовірно виявлені дигідроаскорбінова, 2,3-дикетогулонова, саліцилова кислоти.

3. Введення у зазначені порошки «антигрипіну» 5 % аеросилу запобігає відволожуванню порошків і появі продуктів розкладу на строк до двох місяців зберігання у звичайних паперових (з письмового паперу) капсулах.

1. Василевская Н. М., Тамаркина К. Н., Гейкер В. И. Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний.—Л.: Медицина, 1979.—С. 102—104.
2. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М.: Медицина, 1968.—783 с.
3. Езерский М. А., Астраханова М. М. // Фармация.—1980.—№ 3.—С. 21—24.
4. Езерский М. А. // Хим.-фармац. журн.—1977.—№ 8.—С. 98.
5. Микеш О. Лабораторное руководство по хроматографическим анализам и методам: В 2-х т.—М.: Мир, 1982.—Т. 1.—С. 137—139.
6. Справочник химика: В 6-ти т.—М.: Химия, 1968.—Т. 5.—32 с.

Надійшла в редакцію 25.09.91.

*И. А. Муравьев, Н. В. Музалева*

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА СТАБИЛИЗАЦИИ ПОРОШКОВ  
ПО ПРОПИСЯМ «АНТИГРИППИНА»

Порошки «антигриппина», содержащие аскорбиновую и ацетилсаліцилову кислоту, через 5—7 дней отсыревают, теряют сыпучесть, изменяют цвет. Далее проявляются признаки химического разложения, в смеси обнаруживаются дигидроаскорбиновая, 2, 3-дикетогулоновая, салициловая кислоты. Экспериментально доказано, что с введением в прописи 5 % аэросила от массы порошка достигается полная их стабильность при хранении в бумажных капсулах в течении двух месяцев.

I. O. Muravyov, N. V. Muzalyova

EXAMINATION OF THE STABILIZATION PROCESS OF  
«ANTIGRIPPIN» POWDERS ACCORDING TO PRESCRIPTINS

SUMMARY

«Antigrippin» powders containing in their composition ascorbic acid and acetylsalicylic acid show decomposition signs in the course of storage. It is showed that addition of 5 % aerosil results in complete stability of the powders in the course of 2 months.

УДК 615.322:543.544

Г. Г. РОСИК, А. А. ЗІНЧЕНКО, А. А. РЕЗНІЧЕНКО, канд. фармац. наук

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВОЛОГОСТІ В РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ  
(ОМАН ВИСОКИЙ) З ЛЕТКИМИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Державний науковий центр лікарських засобів, Харків

Одним з основних показників, що береться до уваги при оцінюванні якості лікарської сировини, є кількісне визначення вологості — втрата в масі за рахунок гігроскопічної вологої і летких речовин при висушуванні до постійної маси (1).

Оман високий — джерело сесквітерпенових лактонів, з яких одержують противиразковий препарат алантон. Сесквітерпенові лактони оману високого — сполуки, вдатні до сублімації, і тому, можливо, вивітряються разом з водою при визначенні вологості сировини. Через це може скластися така ситуація, коли високоякісна сировина з великим вмістом діючих речовин буде бракуватися за показником «вологість».

Таблиця 1

Результати визначення води в омані високому методами сушіння над окисом фосфору (V) і ГРХ ( $n=4$ ,  $P=0,95$ )

№ досліду	Знайдено ( $X_1$ ), %		Оцінювання значущості розходження
	методом сушіння над окисом фосфору (V), $60^\circ\text{C}$	методом ГРХ ( $X_2$ ), %	
1	4,10	4,21	$\bar{X}_1=4,24$ , $\bar{X}_2=4,28$
2	4,22	4,27	$S_1=0,0863$ , $S_2=0,632$
3	4,28	4,27	$F=1,36$ , $F(P, f_1, f_2)=$ $=6,39$
4	4,33	4,25	$t=1,67$
5	4,25	4,38	$t(P, f_1, f_2)=2,78$

Проведені досліди щодо кількісного визначення сесквітерпенових лактонів у кореневищах і коренях оману високого до і після сушіння ( $100-105^\circ\text{C}$ ) методом ГРХ показали, що при цьому втрачається до 50 % сесквітерпенових лактонів, вміст яких у сировині становить 3—7 % (2). Отже, в даному випадку доброкісність сировини слід оцінювати за кількісним вмістом в ній саме гігроскопічної вологої.

Дане повідомлення присвячене розробці методики кількісного визначення гігроскопічної вологи (води) в кореневищах і коренях оману високого.

Експериментальна частина

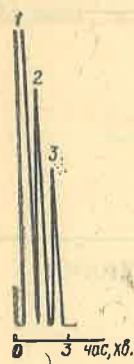
Було проведено порівняння двох методів кількісного визначення води в сировині, які позбавлені помилки за рахунок втрачання сескві-

терпенових лактонів, — методу сушіння при температурі 60 °С над окисом фосфору (V) та методу ГРХ.

Як видно з даних, наведених в табл. 1, результати визначення води, одержані за цими методами, не мають статистично значущого розходження, але метод сушіння над окисом фосфору (V) при температурі 60 °С дуже тривалий (більш як 25 годин), тоді як метод ГРХ, з урахуванням усіх операцій, потребує півтори години для аналізу п'яти серій сировини при роботі на двох паралельних хроматографічних колонках.

При доборі умов хроматографічного визначення води в лікарській сировині як сорбенти випробувані полісорб-1 та поліхром-1 з нанесеним на нього поліетиленглікольсуцинатом (ПЕГС).

Виявилося, що застосування полісорбу-1 продовжує тривалість аналізу в чотири рази. Застосування ж поліхрому-1, просякнутого ПЕГС, дозволило розробити ГРХ ме-



Хроматограма метанольної витяжки води з оману високого:

1 — метанол, 2 — n-бутанол, 3 — вода.

тодику кількісного визначення води в омані високому із застосуванням методу внутрішнього стандарту. За внутрішній стандарт правив н-бутанол (хч). Як розчинник використано зневоднений метанол.

Умови хроматографування були такі: колонка скляна розміром 250 × 0,3 см, заповнена поліхромом-1 (0,25—0,50 мм) з 10 % ПЕГС, температура випарника 150 °С, температура колонки 100 °С, швидкість газу-носія (гелію) 60 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки 30 см/год. Детектор — катарометр. Струм моста катарометра 100 мА. Об'єм проби 1 мкл. Хроматограма зображена на рисунку.

Для визначення води в рослинній сировині готували розчин стандартних зразків. Для цього 2 мл води і 10 мл н-бутанолу вносили в мірну колбу місткістю 100 мл і доводили до мітки метанолом.

Пробу сировини близько 1 г (точна наважка) з розміром часток до 0,1 мм вносили в конічну колбу з притертвою пробкою місткістю 25 мл, заливали 10 мл розчину н-бутанолу в метанолі й екстрагували, струшуючи протягом 5 хв. Екстракт відстоювали протягом 2—3 хв, хроматографували по черзі з розчином стандартних зразків по 5 разів кожний.

Процентний вміст води в сировині розраховували за формулою

$$X = \frac{h_b^c}{h_b} \cdot \frac{h_b}{h_b^c} \cdot \frac{m_b^c}{m} 100 \%, \text{ де}$$

$m$  — наважка сировини, г,

$m_b^c$  — маса води, що міститься в 10 мл розчину стандартних зразків, г,

$h_b$  і  $h_b^c$  — висоти піків н-бутанолу і води на хроматограмі розчину стандартних зразків, мм,

$h_b$  і  $h_b^c$  — висоти піків н-бутанолу і води на хроматограмі екстракту, мм.

Результати визначення води в різних зразках кореневиць і коренів оману високого наведені в таблиці 2.

Статистичну обробку результатів проводили з урахуванням того, що  $X$  є функція двох випадкових величин  $a = h_b^c/h_b^c$  та  $b = h_b/h_b$ . Відносну помилку (в % до середнього) розраховували за формулою  $A = A_a^2 + A_b^2$ , де  $A_a$  і  $A_b$  — відповідні відносні помилки (в % до середнього) для величин  $a$  і  $b$ . Відносна помилка визначення не перевищує 3,3 %.

Перевірку правильності ГРХ методики визначення води в лікарській сировині проводили методом добавки таким чином: 1,000 г сировини (серії № 1, 2, 3) вносили в конусну колбу з притертвою пробкою

місткістю 25 мл, заливали 10 мл розчину стандартних зразків і екстрагували протягом 5 хв. Екстракт хроматографували по черзі з розчином стандартних зразків. Процентний вміст води у сировині розраховували за вищеприведеною формулою. Результати перевірки ГРХ методики кількісного визначення води в сировині наведено в таблиці 3.

Таблиця 2

Результати визначення води в різних серіях  
оману високого ( $n=5$ ,  $P=0,95$ )

Номер аналізу	Номер серії				
	1	2	3	4	5
1	4,21	5,76	5,16	6,30	5,82
2	4,27	5,79	5,16	6,30	5,72
3	4,27	5,78	5,12	6,44	5,93
4	4,25	5,75	5,17	6,47	5,86
5	4,38	5,60	5,20	6,22	5,79

Метрологічні характеристики					
$X$ , %	4,28	5,74	5,16	6,35	5,82
$S_X$	0,06324	0,07778	0,02872	0,09987	0,12790
$\Delta X$	0,08	0,10	0,03	0,12	0,16
$A_a$ , %	2,8	2,1	1,9	1,8	1,9
$A_b$ , %	1,8	1,7	0,7	1,9	2,7
$A$ , %	3,3	2,7	2,1	2,6	3,3

Таблиця 3

Результати перевірки ГРХ методики визначення  
води в сировині ( $n=5$ ,  $P=0,95$ )

№ серії	X, %		Критерій Стьюдента	
	очікува- ний	знайдений	табличний	розрахова- ний
1	6,28	6,35	2,78	1,78
2	7,74	7,74	2,78	0
3	7,16	7,13	2,78	0,62

Згідно з даними, наведеними в табл. 3, методика ГРХ кількісного визначення води в кореневищах та коренях оману високого не має систематичної помилки ( $t < t_{P, f}$ ).

### Висновки

1. Доведено, що кількісне визначення гігроскопічної вологої в сировині з великим вмістом летких діючих речовин доцільно проводити за допомогою методу ГРХ.

2. Розроблено методику кількісного визначення гігроскопічної вологої в кореневищах і коренях оману високого, яку можна застосовувати для визначення води в інших видах лікарської рослинної сировини з великим вмістом летких біологічно активних речовин.

- Государственная фармакопея СССР.— 11-е изд.— М. : Медицина, 1987.— Вып. 1.— С. 285—286.
- Росик Г. Г., Зинченко А. А., Резнichenko A. A. и dr. // Хим.-фармац. журн.— 1987.— № 5.— С. 632—634.

Надійшла в редакцію 20.06.91.

*G. G. Rosik, A. A. Zinchenko, A. A. Reznichenko*

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАЖНОСТИ В РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ  
(ДЕВЯСИЛ ВЫСОКИЙ) С ЛЕТУЧИМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ  
ВЕЩЕСТВАМИ**

Предложена ГЖХ методика количественного определения гигроскопической влаги (воды) в корнях и корневищах девясила высокого, содержащих сесквитерпеноевые лактоны — биологически активные вещества, способные к возгонке. Относительная погрешность методики не превышает 3,3 % ( $n = 5$ ,  $P = 0,95$ ).

*G. G. Rosik, A. A. Zinchenko, A. A. Reznichenko*

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF HUMIDITY IN VEGETAL RAW MATERIAL  
OF INULA HELENIUM L. WITH VOLATILE BIOLOGICALLY  
ACTIVE SUBSTANCES**

**SUMMARY**

The authors propose a gaseous — fluid — chromatographic method of quantitative determination of hygroscopic humidity (water) in the rhizomes and roots of *Inula helenium* L. containing sesquiterpene lactones — biologically active substances capable of sublimation. Relative error does not exceed 3.3 % ( $n = 5$ ,  $P = 0.95$ ).

УДК 577.127.4:543.544

*Н. О. ТЮКАВКІНА, д-р фармац. наук, В. І. ЛИТВІНЕНКО, чл.-кор. ІА України,  
В. Є. РУЧКІН, І. А. РУЛЕНКО, Н. К. АХТАНОВА, Ю. А. КОЛЕСНИК,  
Т. П. ПОПОВА, А. С. АММОСОВ, кандидати фармац. наук*

**АНАЛІЗ КОМПОНЕНТІВ ЛІКВІРТОНУ І ХАЛКОРИНУ МЕТОДОМ  
ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

*Московська медична академія ім. І. М. Сєченова,  
Державний науковий центр лікарських засобів, Харків*

В аналізі фітохімічних лікарських засобів флавоноїдної природи і рослинної сировини все ширше використовується метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) (3, 4). Останнім часом він був застосований і для вивчення екстракту кореня солодки голої (5).

У цій роботі описано хіміко-аналітичний підхід до дослідження складу багатокомпонентних препаратів, одержуваних з коренів та кореневищ солодки голої, — ліквіртону і халкорину.

**Експериментальна частина**

Аналіз проводили на рідинному хроматографі Spectra—Physics-8700, УФ-детектор SP-8400 з перемінною довжиною хвилі, інтегратор SP-4100. Оптимальне хроматографічне розділення компонентів обох препаратів досягнуто на обернено-фазному сорбенті Spheri C<sub>18</sub> з розміром частинок 5 мкм (колонка 100×4,6 мм), при триступінчастому елююванні в ізократичному режимі рухомими фазами (РФ), що містять ацетонітрил, тетрагідрофуран, оцтову кислоту, воду в об'ємних співвідношеннях: I — 1,6:10,0:4,4:84,0, II — 9,5:10,5:4,0:76,0, III — 25,0:3,7:71,3 (без тетрагідрофурану). Аналітичні довжини хвиль — 275 нм (РФ I) і 360 нм (РФ II і III). Швидкість потоку — 1,0 мл/хв. Для хро-

матографування 0,02 г сухої субстанції препарату розчиняли в 10 мл метанолу і шляхом дальшого розведення готували розчини з концентрацією 300 мкг/мл (для халкорину) і 350 мкг/мл (для ліквіритону).

Нагромадження компонентів здійснювали на напівпрепартивній колонці ( $500 \times 9,4$  мм), заповнені сорбентом Partisil C<sub>18</sub>, розмір частинок 10 мкм. Двоступінчасте елюювання проводили з РФ IV — ацетонітрил — оцтова кислота — вода (21 : 4 : 75) і РФ V, що включає додатково тетрагідрофуран (24 : 3 : 71 : 2). Швидкість потоку 2,5 мл/хв.

Концентрування зібраних фракцій окремих піків виконували на патроні Sep-Pak C<sub>18</sub>.

Кислотний гідроліз проводили кип'ятінням водно-спиртового розчину препарату у 20 % розчині сірчаної кислоти протягом 6 год.

Хімічне перетворення здійснювали нагріванням розчинів окремих компонентів в універсальній буферній суміші (рН 2,8) протягом 60 хв.

Методом ВЕРХ в оптимальних умовах показано наявність у ліквіритоні 9, а в халкорині 11 компонентів (рис. 1). При порівняльному аналізі одержаних хроматограм виявлений збіг  $t_R$  дев'яти основних

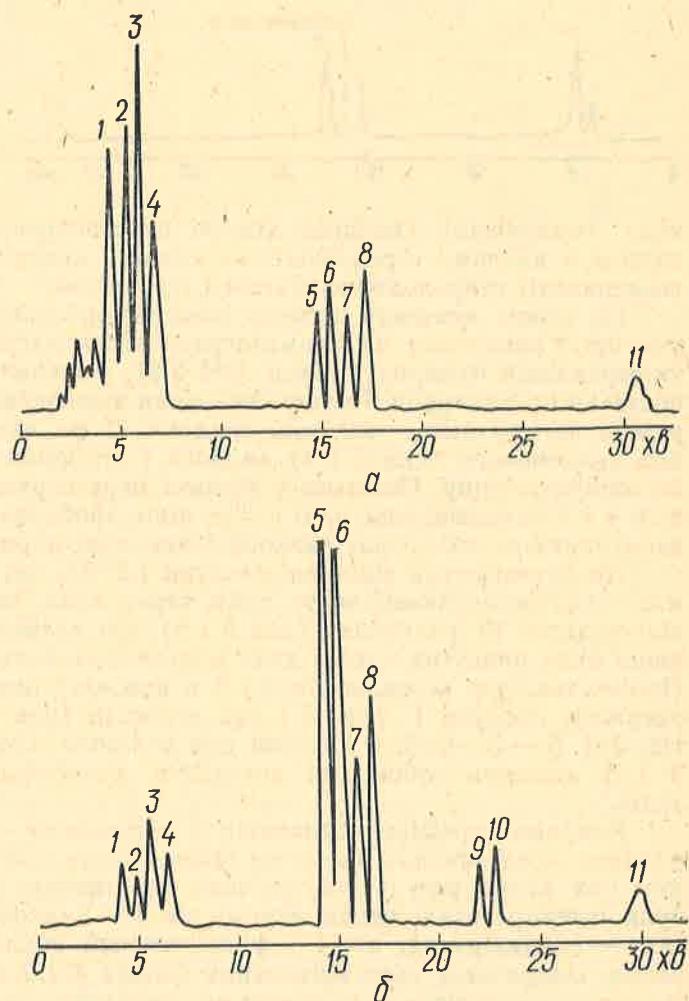


Рис. 1. Хроматографічне розділення ліквіритону (a) і халкорину (b) методом ВЕРХ.

Сорбент Spheri 5C<sub>18</sub>, проприама елюювання: 0—6,9 хв — РФ I ( $\lambda$  275 нм), 7,0—16,9 хв — РФ II ( $\lambda$  315 нм), 17,0—34,9 хв — РФ III ( $\lambda$  360 нм), швидкість потоку 1,0 мл/хв; 1 — лакразид, 2 — неоліквіритин, 3 — глаброзид, 4 — ліквіритин, 5 — ізоглаброзид, 6 — лікуразид, 7 — ізоліквіритин, 8 — неізоліквіритин, 9, 10 — нідентифіковані, 11 — ізоліквіритигенін.

компонентів обох препаратів (за винятком сполук 9 і 10, присутніх лише в халкорині), що додатково потверджено хроматографуванням змішаної проби.

Для виявлення природи компонентів препаратів було проведено хроматографічний розподіл ліквіритону і халкорину з детектуванням в діапазоні довжин хвиль від 270 до 380 нм з інтервалом у 10 нм.

Беручи до уваги характер зміни вбирання сполук, що містяться у препаратах, а також літературні дані про склад кореня солодки (1, 2, 6), компоненти 1—4 ( $\lambda_{\max}$ . 270—280 нм) були віднесені до флаванонів, а компоненти 5—8, 11 — до халконів ( $\lambda_{\max}$ . 360—370 нм).

Значення  $t_R$ , форма хроматографічних піків 1—8 свідчать про високу полярність відповідних їм сполук і тому для них можна припустити глікозидний характер. Для перевірки цього припущення було проведено кислотний гідроліз препаратів, у результаті якого одержано два основних піки агліконів, ідентифікованих як ліквіритигенін та ізоліквіритигенін за їх синтетичними аналогами, причому останній відповідав піку 11 на хроматограмах препаратів.

Таким чином, за результатами гідролізу потверджений глікозидний характер сполук 1—8, а також їх халкон-флаванонова природа.

Беручи до уваги здатність халконів і флаванонів до взаємних перетворень, подальші дослідження було спрямовано на виявлення можливих погоджених халкон-флаванонових пар у складі обох препаратів. Тому після проведення препаративного нагромадження кожного компонента досліджувалась його хімічна поведінка в умовах, що сприяють

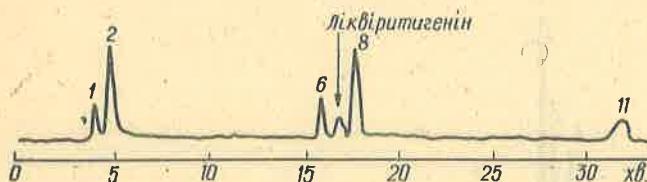


Рис. 2. Хімічні перетворення компонента 6.  
Сорбент і програма елюювання такі ж, як в попередньому випадку (рис. 1): 6 — лікуразид, ліквіритигенін.

ходу ізомеризації. Оскільки хімічні перетворення компонентів проводились в кислому середовищі, то можна припустити, що цей процес ізомеризації супроводжується гідролізом.

На основі вивчення процесу ізомеризації залежно від кількості піків, що з'являються на хроматограмі після нагрівання компонента в універсалльній буферній суміші (рН 2,8), всі аналізовані сполуки було поділено на дві групи. Першу становили компоненти 2, 4, 7, 8, що утворюють чотири піки — вихідної сполуки, її флаванонового (для 7 і 8) або халконового (для 2 і 4) аналога і агліконів — ліквіритигеніну та ізоліквіритигеніну. Оскільки у процесі перетворень сполук 2 і 8, а також 4 і 7 утворювались одні і ті ж піки, зроблено висновок про те, що вони являють собою дві халконфлаванонові пари монозидів.

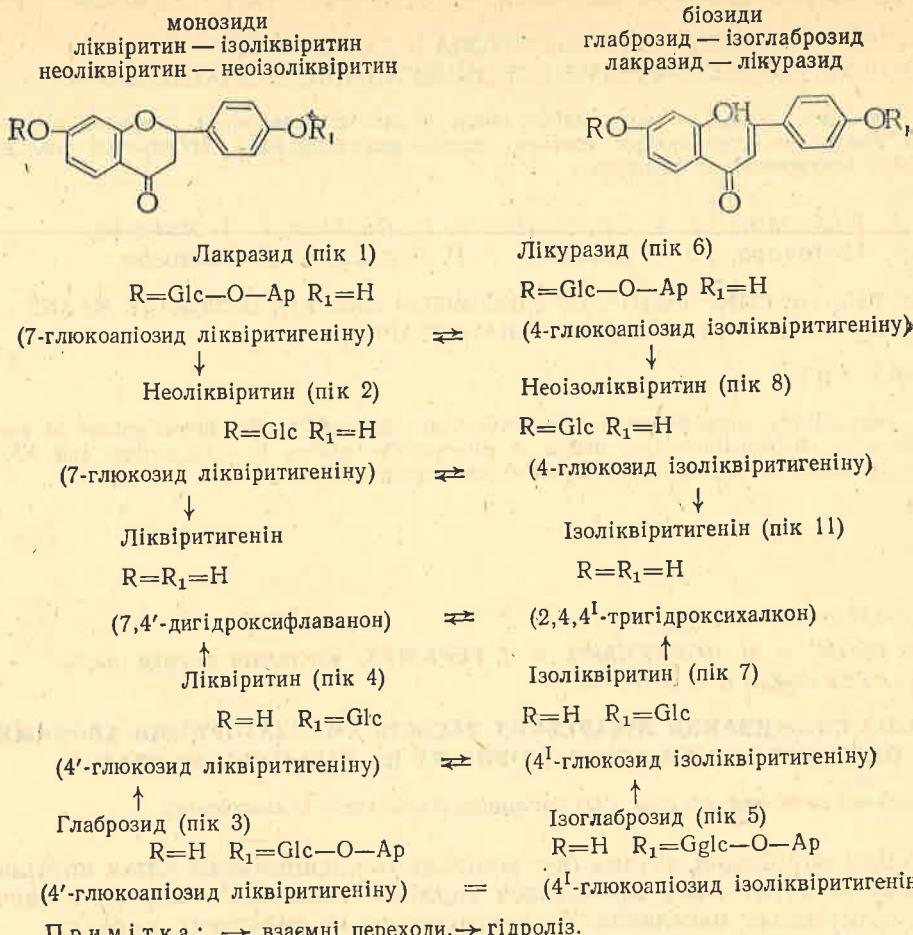
До другої групи віднесені сполуки 1, 3, 5, 6, що мали на хроматограмах після ізомеризації шість піків, серед яких, крім вихідної сполуки, відповідного її флаванону (для 5 і 6) або халкону (для 1 і 3) і агліконів була присутня одна з двох монозидних халконфлаванонових пар. Наприклад, для компонентів 1 і 6 в кожному окремому випадку були одержані сполуки 1, 2, 6, 8 і два аглікони (рис. 2), а для компонентів 3 і 5 — 3, 4, 5, 7 і також два аглікони. Отже, сполуки 1 і 6 та 3 і 5 являють собою дві погоджені халконфлаванонові пари біозидів.

Кохроматографією препаратів зі «свідками» — ліквіритоном і лікуразидом — встановили, що вони відповідають пікам 4 і 6. З урахуванням цих даних результати хімічних перетворень окремих компонентів були інтерпретовані таким чином: пік 7 — халконовий ізомер ліквіритину — ізоліквіритин; пік 1 — флаваноновий аналог лікуразиду — лакразид. Одержання ідентифікованих сполук 4 і 7 з біозидів 3 і 5 вказувало на аналогічне розміщення вуглеводного залишку в їх молекулах, що відповідає (літературні дані) глаброзиду та ізоглаброзиду.

З'явлення у результаті часткового гідролізу лакразиду і лікуразиду халкон-флаванонової пари монозидів 2 і 8 свідчить про наявність неоліквіритину і неоізоліквіритину у складі обох препаратів. Проведені процеси перетворень компонентів наведені на схемі.

Таким чином, у складі ліквіритону і халкорину встановлені чотири погоджені халкон-флаванонові пари:

*Хімічні взаємодії халкон-флаванонових компонентів препаратів*



При розгляданні хроматографічних характеристик ідентифікованих компонентів виявлені цікаві особливості у послідовності їх елюювання. Так, пік ліквіритигеніну на хроматограмі (рис. 2) знаходиться в ділянці глікозидів халконів. Для глікозильованих компонентів флаванонової природи переважний вплив на  $t_R$  спрямлює положення вуглеводного залишку: неоліквіритин (7-глюкозид ліквіритигеніну) має менше  $t_R$ , ніж глаброзид (4<sup>I</sup>-глюкоапіозид ліквіритигеніну).

Продовжуються дослідження по ідентифікації компонентів 9 і 10 у складі халкорину.

Розроблений на прикладі ліквіритону і халкорину хіміко-аналітичний підхід до дослідження їх складу може бути використаний для аналізу фітопрепаратів, що містять халкон-флаванонові компоненти.

- Литвиненко В. И., Аммосов А. С., Попова Т. П. // Материалы 3-го симп. по изучению и использованию солодки в народном хоз-ве. СССР.—Ашхабад, 1988.—С. 110.
- Литвиненко В. И., Максютина Н. П., Колесников Д. Г. // Сб. материалов «Вопросы изучения и использования солодки в СССР».—М.; Л., 1986.—С. 145—153.
- Тюкавкина Н. А. // Тез. докл. 5-го Всесоюз. симп. по фенол. соединениям.—Таллин, 1987.—С. 112—113.
- Тюкавкина Н. А., Колесник Ю. А. // Сб. науч. тр. «Актуальные проблемы современной фармации».—М., 1986.—С. 110—112.
- Kajiyama K., Ohno Y., Ochiai T. et al. // J. Chromatogr.—1986.—Vol. 362.—P. 132—137.
- Van Hulle C., Braeckman P., Vandewalle M. // Planta Med.—1971.—Bd. 20, N 3.—S. 278—282.

*Н. А. Тюкавкина, В. И. Литвиненко, В. Е. Ручкин, И. А. Руленко,  
Н. К. Ахтанова, Ю. А. Колесник, Т. П. Попова, А. С. Аммосов*

**АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ ЛИКВИРИТОНА И ХАЛКОРИНА  
МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Методом ВЭЖХ в обращенно-фазном варианте разработан химико-аналитический подход к исследованию состава халкон-флавановых препаратов солодки голой — ликвиритона и халкорина.

*N. A. Tiukavkina, V. I. Litvinenko, V. E. Ruchkin, I. A. Rulenko,  
N. K. Akhtanova, Yu. A. Kolesnik, T. P. Popova, A. S. Ammosov*

**ANALYSIS OF COMPONENTS OF LIQUIRITON AND KHALCORIN BY MEANS  
OF HIGH EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

**SUMMARY**

The authors worked out chemico-analytical approach to the investigation of composition of chalcon-flavanonic drugs of *Glycyrrhiza glabra* L. — Liquiriton and Khalcorin by means of high effective liquid chromatography.

УДК 614.27

*О. Л. ГРОМ, А. М. НОВІКЕВИЧ, С. І. ТЕРЕЩУК, кандидати фармац. наук,  
О. Р. ЛЕВІЦЬКА, В. І. ЗІНІХА*

**АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АМБУЛАТОРНИМИ ХВОРIMI,  
ЯКІ ОДЕРЖАЮТЬ ЛІКИ БЕЗКОШТОВНО ТА НА ПІЛЬГОВИХ УМОВАХ**

*Львівський медичний інститут, ВО «Фармація» Львівського облвіконому*

Для вирішення питань про доцільність спеціалізації аптек по пільговому відпуску нами проводився аналіз споживання лікарських засобів, відпущених населенню безкоштовно та на пільгових умовах.

Об'єктом наших досліджень була сукупність рецептів на 4900 готових та 696 екстемпоральних лікарських засобів, які були безкоштовно або на пільгових умовах відпущені з 14 аптек міста протягом п'яти днів кожного кварталу. За рік з даних аптек було безкоштовно і на пільгових умовах відпущене 101 тис. лікарських засобів вартістю 167,3 тис. карбованців.

Ретроспективний аналіз звітних даних за останніх п'ять років вказує на тенденцію росту обсягу реалізації медикаментів амбулаторним хворим безкоштовно і на пільгових умовах. Так, за цей період в роздрібному товарообороті аптек питома вага вартості медикаментів, відпущених хворим безкоштовно і на пільгових умовах, зросла на 0,25 %, причому середньорічні темпи приросту цього виду реалізації (12,2 %) значно перевищують середньорічні темпи приросту роздрібного товарообороту (4,1 %), що пояснюється щорічним збільшенням контингенту хворих з правом безкоштовного та пільгового медикаментозного забезпечення.

Питома вага готових лікарських засобів у пільговому відпуску (87,5 %) значно більша від питомої ваги готових лікарських засобів в інших видах рецептури (1). Структура готових лікарських засобів по лікарських формах не відрізняється від структури і рецептури виробничих аптек відкритого типу (2). Для ліків індивідуального виготовлення характерна складність прописів (четириох- і більше компонентні ліки становлять 74,6 %).

Аналіз споживання, диференційований по фармакотерапевтичних групах, дав можливість встановити, що за пільговими рецептами було

відпущено 444 назви медикаментів різних модифікаційних фасовок, доз та форм випуску. В основному — це серцево-судинні (21,3 %), антимікробні, антипаразитарні (11,8 %), а також лікарські засоби, які впливають на центральну нервову систему (20,0 %) та на процеси тканинного обміну (17,2 %) (табл. 1). Для цього арсеналу лікарських засобів характерна висока питома вага гостродефіцитних ліків.

**Таблиця 1**

*Аналіз споживання лікарських засобів, відпущених на пільгових умовах*

Номер групи	Назва фармакотерапевтичної групи	Кількість медикаментів, включених до реєстра	Відпущено на пільгових умовах				Рецепти		
			кількість назив	питома вага	використання арсеналу, %	гостродефіцитні медикаменти, %	кількість	%	
<b>1 Лікарські засоби, які впливають на:</b>									
1.1	діяльність центральної нервої системи	177	88	20,0	49,7	63,7	953	19,4	
1.2	периферичні нейромедіаторні процеси	48	28	6,3	58,3	85,7	238	4,9	
1.3	ділянку чутливих нервових закінчень	100	44	10,0	44,0	52,3	504	10,3	
2	Серцево-судинні засоби	125	94	21,3	75,2	47,9	1441	29,4	
3	Засоби, що посилюють функції нирок, печінки та жовчогінні	37	18	4,0	48,6	44,4	135	2,8	
4	Засоби, які впливають на:								
4.1	процеси обміну речовин	77	24	5,4	31,1	50,0	421	8,6	
4.2	процеси тканинного обміну	153	78	17,2	51,0	39,7	525	10,7	
5	Протимікробні та протипаразитарні засоби	100	52	11,8	52,0	19,2	455	9,3	
6	Препарати для лікування злоякісних новоутворень	22	6	1,3	29,5	100,0	64	1,3	
7	Лікарські засоби, які використовуються в офтальмології	32	12	2,7	37,5	100,0	164	3,3	
<b>Усього:</b>		871	444	100,0	51,0	51,1	4900		

**Таблиця 2**

*Частота повторюваності лікарських засобів, відпущених амбулаторним хворим на пільгових умовах*

№пп	Назва лікарського засобу	Номер групи в таблиці 1	Частота повторюваності на 1000 рецептів	№пп	Назва лікарського засобу	Номер групи в таблиці 1	Частота повторюваності на 1000 рецептів
1	Ретаболіл	4,1	28,78	16	Кафіол	1,3	10,20
2	Адельфан	2	26,05	17	Піроксикам	1,1	10,20
3	Преднізолон (табл.)	4,1	25,92	18	Оксацилін (табл.)	5	9,39
4	Аспаркам (панангін)	2	22,45	19	Теофедрин	1,2	8,57
5	Галоперидол	1,1	20,61	20	Кавіnton	2	8,16
6	Кристепін	2	18,37	21	Памба	4,2	8,16
7	Стугерон (цинаризин)	2	17,55	22	Солутан	1,2	8,16
8	Сустак форте	2	14,60	23	Бараалгін (табл.)	1,1	7,96
9	Альмагель	1,3	14,26	24	Офтан-катахром	7	7,35
10	Ампіциліну тригідрат (табл.)	5	13,47	25	Верошпірон	3	7,14
11	Карсил	3	13,27	26	Калію оротат	2	7,14
12	Корвалол	1,1	12,25	27	Ланікор	2	7,14
13	Сустоніт мітте	2	12,25	28	Ампіциліну натрієва сіль 0,25	5	6,53
14	Радедорм	1,1	11,02	29	Бісептол 480	5	6,53
15	Бензилпеніциліну натрієва сіль (фл.)	5	10,20	30	Кодтермопс (табл.)	1,1	6,53

У процесі аналізу виявлено 15 хворих, які одночасно в різних аптеках безкоштовно одержували однотипні гостродефіцитні лікарські засоби на повний курс лікування, а також 37 випадків виписування гостродефіцитних лікарських засобів не за профілем спеціальності лікаря.

Для деталізації характеру споживання лікарських засобів вивчали частоту повторюваності лікарських засобів (3). Ранжований ряд найчастіше вживаних 30 лікарських засобів наведений в табл. 2. Найчастіше даній категорії хворих виписують серцево-судинні препарати (29,4 %), а також засоби, які впливають на центральну нервову систему (19,4 %).

Високі темпи росту реалізації і висока питома вага гостродефіцитних медикаментів у порівняно малочисельному арсеналі, складність екстемпоральної рецептури, а також особливості обліково-розрахункових операцій вказують на доцільність організації у міському районі аптеки, спеціалізованої по медикаментозному забезпеченню населення безкоштовно і на пільгових умовах.

## Висновки

1. Встановлено структуру арсеналу і частоту повторюваності лікарських засобів, відпущених на пільгових умовах амбулаторним хворим.

2. Обґрунтована доцільність організації аптеки, спеціалізованої по відпуску ліків амбулаторним хворим безкоштовно та на пільгових умовах.

1. *Андріанова Г. Н.* Организация фармацевтического обеспечения в областях с динамическим перераспределением населения: Автореф. дис ... канд. фармац. наук.— Львов, 1983.— 22 с.
2. *Кузь В. П.* // Фармац. журн.— 1984.— № 3.— С. 60—61.
3. *Хмелевская С. С., Сятына А. Л., Раҳматуллина Г. И.* // Фармация.— 1988.— Т. 37, № 4.— С. 15—19.

Надійшла в редакцію 29.08.91.

*O. L. Гром, A. M. Новикович, S. I. Терещук,  
O. R. Левицкая, B. I. Зиниха*

## АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АМБУЛАТОРНЫМИ БОЛЬНЫМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ЛЕКАРСТВА БЕСПЛАТНО И НА ЛЬГОТНЫХ УСЛОВИЯХ

Проведен анализ реализации медикаментов, отпущенных бесплатно и на льготных условиях, амбулаторным больным. Обоснована целесообразность организации аптеки, специализированной по отпуску лекарств амбулаторным больным бесплатно и на льготных условиях, или отдела аптеки, специализированного по отпуску лекарств амбулаторным больным бесплатно и на льготных условиях.

*O. L. Grom, A. M. Novikovich, S. I. Tereshchuk,  
O. R. Levitskaya, V. I. Zinykhа*

## AN ANALYSIS OF REALIZATION OF DRUGS TO OUT-PATIENTS FREE OF CHARGE AND ON REDUCED PRICE TERMS

### SUMMARY

A basis is evaluated for organization of a pharmacy for special realization of drugs to out-patients free of charge and on reduced price terms or realization of these drugs in a corresponding department of a routine pharmacy.

УДК 615.31:547.474.2].014.22

В. О. ГОЛОВКІН, д-р фармац. наук, проф., О. В. ДУЄВА, О. Г. БЕРЕГОВА,  
В. С. ТІШКІН, Г. І. КУКЛЕС

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІВ З КАЛІЮ МАЛАТОМ

Запорізький медичний інститут

Калію малат — один з інтермедіатів циклу Кребса — ефективний природний фактор адаптації обміну речовин в організмі до екстремальних умов, особливо до гіпоксії (1, 3). Перспективною є розробка лікарських форм цієї речовини з метою створення нового ефективного засобу метаболічної корекції.

### Експериментальна частина

У дослідженнях застосовували калію малат — білий з кремовим відтінком кристалічний порошок з т. топл. вище 280 °C (з розкл.), що відповідає вимогам ТУ 6-09-08-885-79.

Для обґрутування раціональності створення супозиторіїв з калію малатом попередньо вивчили проникання речовини через стінку ізольованої прямої кишki щура. Встановлена при цьому константа швидкості вивільнення калію малату з мікроклізми (0,1 г речовини в 1,3 мл водного розчину) у воду становила 0,037 хв<sup>-1</sup>. Однією з можливих причин здатності калію малату долати гісто-гематичний бар'єр та проникати через мембрани клітки є його взаємодія з вуглеводним та білковими компонентами біомембрани з утворенням відносно лабільних комплексів. Це дозволяє прогнозувати високу біологічну доступність калію малату при ректальному введенні.

Розробку оптимального складу супозиторіїв з калію малатом здійснювали згідно з планом двофакторного експерименту з повторними дослідами (4), наведеним у таблиці 1.

Вивчали вплив природи носія ( $a_1$  — твердого жиру (тип А),  $a_2$  — масла какао,  $a_3$  — поліетиленоксидної основи ПЕО 1500:400 у співвідношенні 95:5,  $a_4$  — жирової основи ГХФЗ) та ПАР, введених у кількості 2 % по відношенню до маси основи ( $b_1$  — емульгатора  $T_2$ ,  $b_2$  — емульгатора № 1,  $b_3$  — твіну 80,  $b_4$  — моногліцеридів та  $b_5$  — без ПАР), на вивільнення калію малату з супозиторіїв через біологічну мембрану.

Супозиторії готовили методом виливання. Вміст калію малату, фракції — 0,5+0,25 мм становив 0,1 г у супозиторії. Речовину вводили до основи за типом сусpenзії з урахуванням встановлених факторів заміщення: для твердого жиру — 0,89, масла какао — 0,91, ПЕО 1500:400, 95:5 — 0,90, основи ГХФЗ — 0,61. Маса супозиторіїв на ліпофільних основах була 1,35 г, на гідрофільній основі — 1,56, відхилення у масі не перевищували  $\pm 5\%$ .

Діаліз супозиторіїв через стінку ізольованої прямої кишki щура здійснювали у воді при 37 °C в динамічних умовах (2). Вивчали інтенсивність вивільнення калію малату у воді через 60 хв від початку експерименту. Кількісний вміст калію малату в діалізаті встановлювали за допомогою методу юнообмінної хроматографії згідно з розробленою нами методикою: 10 мл діалізату кількісно переносять на колонку з катіонітом КУ-2 (в Н-формі). Рідині дають стікати зі швидкістю 20—25 крапель у хвилину. Колонку промивають водою (50—70 мл) до негативної реакції на хлориди. Фільтрат та промивну воду збирають у колбу і титують 0,01 н. розчином натрію гідроокису (інди-

катор фенолфталеїн). 1 мл 0,01 н. розчину натрію гідроокису відповідає 1,0513 мг калію малату.

Розраховували також процент вивільнення калію малату з супозиторіїв у діалізат відносно дози речовини в лікарській формі. Одержані дані наведено в табл. 1. Їх дисперсійний аналіз (табл. 2) показав, що на інтенсивність вивільнення речовини значуще впливають вид носія та ПАР, а також взаємодія між цими факторами ( $F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$ , якщо рівні значущості 0,05). При цьому досліджувані фактори А, В та А×В-взаємодія за рівнем їх впливу на даний параметр оптимізації розміщуються в наступній послідовності: А>В>А×В-взаємодія.

Перевірка за допомогою рангового критерію Дункана значущості різниці між лінійними факторами А та В за рівнем їх впливу на фармацевтичну доступність калію малату дала можливість одержати рангові ряди:  $a_1 > a_2 > a_4 > a_3$  та  $b_5 (b_1) > b_2 (b_3) > b_4$ .

Таким чином, встановлено, що фактори  $a_1$  та  $b_5 (b_1)$  забезпечують найбільшу інтенсивність вивільнення речовин. Враховуючи, що між факторами  $b_5$  (без ПАР) та  $b_1$  (емульгатором Т-2) немає значущості різниці, для наступного біофармацевтичного вивчення відібрана супозиторна композиція  $a_1 b_5$  (твердий жир, без ПАР).

Період напіввивільнення калію малату з розроблених супозиторіїв становить 41 хв, що свідчить про раціональність відібраного складу.

Таблиця 1

Матриця планування експерименту і результати дослідження інтенсивності вивільнення калію малату з супозиторіїв

Фактор А	$b_1$	$b_2$	$b_3$	$b_4$	$b_5$	Сума за А
$a_1$	98	79	61	47	94	
	98	75	58	40	90	
	90	80	60	42	92	1104
	286	234	179	129	276	
	63	28	28	5	47	
$a_2$	55	30	31	8	45	
	56	29	30	5	43	503
	174	87	89	18	135	
	31	12	10	31	60	
	25	15	12	25	63	
$a_3$	29	16	10	30	58	427
	85	43	32	86	181	
	25	16	47	30	34	
	20	12	45	31	30	
	30	15	42	28	30	435
Сума за В	75	43	134	89	94	
	620	407	434	322	686	2489

Примітка. В комірках матриці наведені величини процента вивільнення калію малату з супозиторійних композицій.

Таблиця 2

Дисперсійний аналіз експериментальних даних

Джерело дисперсії	Сума квадратів	Середній квадрат	Перевірка значущості	
			$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	21293	7098	37,5	2,9
Фактор В	7791	1948	10,3	2,6
АхВ-взаємодія	8706	725	3,8	2,0
Залишок	7548	189	—	—
Загальна сума	45338	—	—	—

Супозиторії з калію малатом відповідають вимогам ДФ Х, ст. 647: температура топлення  $+36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , час повної деформації — 5—9 хв, кількісний вміст речовини в кожному супозиторії — 0,095—0,105 г, відхилення в масі — не більше  $\pm 5\%$ .

Для вивчення стабільноті супозиторіїв з калію малатом останні зберігали в умовах холодильної камери при  $4^{\circ}\text{C}$  протягом двох років.

Результати аналізу супозиторіїв з калію малатом свідчать, що протягом двох років зберігається незмінним їх зовнішній вигляд; зміни вмісту речовини у зразках лікарської форми не перевищують відносної помилки методики кількісного визначення.

Відсутність продуктів розкладу калію малату підтвердили за допомогою методу тонкошарової хроматографії у системі н-пропанол — 25 % розчин аміаку у співвідношенні 7 : 3 на пластинках силуфол (ЧСФС). Кислотне, йодне та перекисне числа відповідали вимогам ТФС на твердий жир.

Одержані дані свідчать про стабільність супозиторіїв з калію малатом протягом двох років (дослідження тривають).

## Висновки

1. Встановлено високу проникність калію малату через стінку ізольованої прямої кишки щура — константа швидкості його вивільнення з водного розчину становить  $0,037 \text{ хв}^{-1}$ , що свідчить про раціональність розробки супозиторіїв з цією речовиною.

2. Виявлено значний вплив природи основи та ПАР на інтенсивність вивільнення калію малату з супозиторіїв через біологічну мембрани. Відібрана оптимальна основа — твердий жир для виготовлення супозиторіїв з калію малатом забезпечує високу фармацевтичну доступність діючої речовини.

3. Розроблені супозиторії з калію малатом зберігають стабільність протягом двох років.

1. Гацура В. В. // Фармация.—1984.—№ 6.— С. 49—54.
2. Дуева О. В., Головкін В. О., Книш Є. Г. // Фармац. журн.—1987.—№ 6.— С. 41—45.
3. Дукаев В. В., Тишкін В. С., Мілонова Н. П. и др. // Фармакология и токсикология.—1988.—Т. 1, № 3.— С. 21—24.
4. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента. 2. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью латинских, греко-латинских и гипер-греко-латинских квадратов / Тенцова А. И., Грошо-вый Т. А., Каленюк Т. Г. и др. : Метод. рекомендации.—Запорожье, 1981.—64 с.

Надійшла в редакцію 19.01.91..

В. А. Головкін, О. В. Дуева, Е. Г. Береговая,  
В. С. Тишкін, Г. І. Куклес

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ С КАЛИЯ МАЛАТОМ

Проведены биофармацевтические исследования по разработке оптимального состава и технологии суппозиториев с калием малатом — новым фармакологическим средством метаболической коррекции. Установлено, что суппозиторная основа — твердый жир, обеспечивает наиболее интенсивное высвобождение калия малата через биологическую мембрану; период полуосвобождения вещества при этом составляет 41 минуту.

Разработанные суппозитории соответствуют требованиям ГФ X, срок их годности — не менее двух лет.

V. O. Golovkin, O. V. Duyeva, O. G. Beregovaya,  
V. S. Tishkin, G. I. Kukles

DEVELOPMENT OF A COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SUPPOSITORIA  
WITH POTASSIUM MALATE

SUMMARY

A study is presented of some lipophilic and hydrophilic bases and surface active substances on the pharmaceutic availability of potassium malate. It was established that the suppository base is hard fat that ensures most intensive liberation of substances through the biological membrane — an isolated rat rectum.

The developed suppositories with potassium malate are meeting the requirements of State Pharmacopoeia X and retain stability not less than 2 years. Investigations are continued.

УДК 615.011.4:547.426.217.34

А. Ф. МИНКА, д-р фармац. наук, проф., В. П. КАЛАШНИКОВ, канд. хім. наук,  
В. В. ОГУРЦОВ, провізор

ЯКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,  
ПОХІДНИХ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ АМІНОСПИРТІВ ТА ДІАРИЛ (АРИЛ)  
АЛІФАТИЧНИХ КИСЛОТ, ЗА ДОПОМОГОЮ ІЧ-СПЕКТРОСКОПІЇ

Львівський медичний інститут

Складні ефіри аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот широко використовуються в медичній практиці як спазмолітичні, холінолітичні, анальгезуючі та інші ефективні лікарські засоби. Тепер проходить впровадження у практику нового лікарського препарату — діаміфену, що належить до цієї групи речовин (1, 6). Внаслідок близької будови молекул зазначененої групи речовин та невисокої хімічної активності їх основних функціональних груп ідентифікація цих сполук хімічними способами досить утруднена.

Описані в літературі методи ідентифікації цієї групи речовин мають певні недоліки (2—4).

Мета нашої роботи полягала у вивченні ІЧ-спектрів лікарських засобів, похідних складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот (спазмолітин, арпенал, амізил, метацин, естоцин, діаміфен, амедін), для встановлення структурних особливостей їх молекул, у виборі характеристичних смуг та розробці на цій основі специфічних методик якісного визначення зазначених речовин у субстанціях та лікарських формах.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували за допомогою двопроменевого спектрофотометра UR-20 у твердому агрегатному стані (диски з бромідом калію), а розчинні у хлороформі також у розчинах за методикою, що описана у роботі (7). Віднесення основних смуг вбирання проводили згідно з літературними даними та з використанням ІЧ-спектрів вихідних та модельних речовин: дифенілоцтової та 1-гідроксидифенілоцтової (бензилової) кислот, тріетиламіну та ін.

Аналіз одержаних ІЧ-спектрів складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот (табл.) показує, що для них характерна присутність загальних, специфічних для даної групи сполук смуг, за допомогою яких можна провести якісну характеристику досліджуваних сполук.

Характерними для зазначених сполук є вбирання C—H груп: у високочастотній ділянці 3100—2860 см<sup>-1</sup> проявляється широка, серед-

ньої інтенсивності смуга валентних коливань з максимумом при 2960—2950  $\text{cm}^{-1}$ ; слабкої інтенсивності смуги  $\delta\text{CH}_2$  при 1460  $\text{cm}^{-1}$  та смуги вирання площинних деформаційних коливань  $\delta\text{C}-\text{H}$  фенільних циклів при 1085 та 1040  $\text{cm}^{-1}$ , а також інтенсивні смуги позаплощинних коливань тих саме груп  $\gamma\text{C}-\text{H}$  при 750—730 та 710—700  $\text{cm}^{-1}$ .

Складноефірна група проявляється у вигляді кількох смуг вирання:  $\nu\text{C}=\text{O}$ , асиметричних та симетричних  $\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$ . Валентні коливання карбонільної групи ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ) у спектрах усіх досліджуваних сполук, що зняті у дисках з броміду калю, спостерігаються у вигляді високоінтенсивних симетричних смуг з максимумами при 1760—1749  $\text{cm}^{-1}$ , у спектрах хлороформових розчинів вони гіпсохромно зміщують свої частоти на 10—12  $\text{cm}^{-1}$ . Це вказує на те, що  $\text{C}=\text{O}$  групи в молекулах похідних дифенілоцтової кислоти в кристалічному стані не утворюють асоціатів, але взаємодіють з молекулами розчинника за типом  $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{CCl}_3$ .

Найінтенсивнішою смugoю в ІЧ-спектрах цих сполук є смуга асиметричних коливань  $\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$ , яка проявляється в ділянці 1231—1147  $\text{cm}^{-1}$ . У деяких сполуках вона має дублетну форму контура, причому частоти максимуму вирання в усіх похідних дифенілоцтової кислоти на 40—50  $\text{cm}^{-1}$  зміщені гіпсохромно у порівнянні з аналогічними сполуками бензилової кислоти. Це, можливо, пов'язано з тим, що гідроксильна група похідних бензилової кислоти певною мірою зменшує акцепторний ефект циклів. Для зазначених сполук характерна також присутність середньоінтенсивної широкої смуги  $\nu\text{O}-\text{H}$  з максимумом при 3340—3265  $\text{cm}^{-1}$ , що відрізняє їх від аналогічних похідних дифенілоцтової кислоти. Батохромне зміщення максимумів цієї смуги у спектрах розчинів та зміни форми контура вказують на утворення міжмолекулярних асоціатів за рахунок гідроксильних груп.

Вирання симетричних валентних коливань  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  звичайно проявляється у вигляді смуг слабої інтенсивності в ділянці 1050—

*Віднесення основних смуг вирання в ІЧ-спектрах лікарських засобів, похідних складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот (диски з бромідом калю).*

Тип коливань	Лікарські засоби						
	спазмолітин	арепенал	амізил	метацин	амедин	естоцин	діаміфен
$\nu\text{OH}$	—	—	3265	3375	3405	—	—
$\nu\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$	3076	3070	3080	3040	3080	3070	3080
$\nu\text{C}-\text{H}$	2955	2950	2970	2985	2960	2995	2990
+ $\nu\text{N}-\text{H}$	2750	2760	2755	—	2790	2670	2800
	2675	2670	2690		2500	2640	2730
	2610	2610	2510		2530	2680	
	2515	2510			2500	2510	
$\nu\text{C}=\text{O}$	1751	1749	1764	1765	1759	1760	1768
$\nu\text{C}-\text{C}$	1610	1604	1610	1615	1610	1605	1610
	1505	1505	1495	1456	1455—	1595	1500
	1460	1461	1455		1480	1455	1455
$\delta\text{CH}_2$	1473	1477	1475	1480—	1450	1480	1480
				1490			
$\nu\text{C}-\text{N}$	1320	1310	1290	1294	1350	1319	1320
$\nu_{\text{as}}\text{O}-\text{O}-\text{C}$	1147	1199	1220	1228	1225	1231	1260
		1163	1187	1198		1205	1230
$\nu_s\text{C}-\text{O}-\text{C}$	1030	1020	1025	1030	1025	1040	1020
пл. $\delta\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$	1085	1084	1099	1070	1080	1100	1090
	1060	1050	1065		1065	1080	1045
непл. $\delta\text{C}-\text{H}_{\text{Ar}}$	730—750	751	740—765	740—760	735	765	760
	704	710	695—705	700	710	706	—8

1030 см<sup>-1</sup>, що перекриваються з смугами  $\nu$  С—Н циклів. Усі сполуки, що розглядаються, крім метацину, являють собою гідрохлориди і тому їх ІЧ-спектри містять у собі інтенсивні, широкі, так звані «амонійні» смуги у ділянці 2470—2453 см<sup>-1</sup>, що мають два або більше максимумів, причому форма контуру специфічна для кожної сполуки.

Для індивідуальних особливостей ІЧ-спектрів досліджуваних лікарських засобів слід віднести: наявність високоінтенсивної смуги  $\delta$  С—Н при 1462 см<sup>-1</sup> для діаміфену; відсутність дублетності смуги  $\nu_{as}$  С—О—С при 1147 см<sup>-1</sup> для спазмолітину; наявність двох індивідуальних смуг  $\gamma$  С—Н при 751 та 710 см<sup>-1</sup> для арпеналу; відсутність «амонійної» смуги у ділянці 2700—2500 см<sup>-1</sup> та присутність смуги  $\delta$  [—N<sup>+</sup>—]j<sup>-</sup> для

метацину; характерну форму контуру смуги  $\nu$  N—H, що має лише один максимум при 2730 см<sup>-1</sup> для амедину; наявність двох смуг асиметричних коливань у С—О—С при 1200 см<sup>-1</sup> та 1100 см<sup>-1</sup> для естоцину.

Для ідентифікації субстанцій лікарських засобів з групи похідних складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот краще використовувати ІЧ-спектри, зняті у кристалічному агрегатному стані. При проведенні аналізу лікарських форм (порошків, таблеток) досліджуваних речовин діючу речовину спочатку екстрагують хлором або ацетоном, потім певний об'єм одержаного екстракту, що містить близько 1,5 мг речовини, виливають на 150 мг броміду калію і розчинник відганяють за допомогою вакуума, залишок перемелюють і пресують у вигляді таблеток (дисків), для яких записують ІЧ-спектри.

Зіставлення спектрів необхідно починати, як рекомендує ДФ XI (5), з аналізу характеристичних смуг (табл.), ураховуючи частоту, форму контуру та відносну інтенсивність, і лише при їх збігу слід зіставляти інші ділянки спектра.

## Висновки

1. Якісне визначення лікарських засобів, похідних складних ефірів аміноспиртів та діарил(арил)аліфатичних кислот, необхідно проводити шляхом порівняння їх ІЧ-спектрів із спектрами стандартних речовин, записаних за одинакових умов.

2. Найбільш характеристичними ділянками в ІЧ-спектрах досліджуваних речовин є такі: 3440—3265 см<sup>-1</sup>, 2995—2960 см<sup>-1</sup>, 2700—2500 см<sup>-1</sup>, 1765—1749 см<sup>-1</sup> 1230—1147 см<sup>-1</sup>, 750—730 см<sup>-1</sup> та 710—700 см<sup>-1</sup>.

1. А. с. 420301 СССР МКІ<sup>3</sup> А 61/К 27/00. Лекарственное средство / Н. М. Туркевич, А. А. Гаврилюк, Р. Г. Гречуха и др. (СССР).—№ 1710671/31—16; Заявлено 01.11.71; Опубл. 25.03.74, Бюл. № III.—1 с.
2. Адещвили Л. В. // Фармация.—1980.—№ 2.—С. 32—35.
3. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул.—М.: Иностр. лит.—1963.—590 с.
4. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М.: Медицина, 1968.—1079 с.
5. Государственная фармакопея СССР.—III-е изд.—М.: Медицина, 1987.—С. 39.
6. Гречуха Р. Г. // Фармакология и токсикология.—1966.—№ 4.—С. 460.
7. Минка А. Ф., Люта М. Л. // Фармац. журн.—1985.—№ 4.—С. 40—43.

Надійшла в редакцію 16.01.91.

А. Ф. Мынка, В. П. Калашников, В. В. Огурцов

КАЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,  
ПРОИЗВОДНЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ, АМИНОСПИРТОВ И  
ДИАРИЛ(АРИЛ)АЛИФАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ, ПРИ ПОМОЩИ  
ИЧ-СПЕКТРОСКОПИИ

Исследованы ИК-спектры поглощения лекарственных средств, производных сложных эфиров аминоспиртов и диарил(арил)алифатических кислот (спазмолитин, арпенал, амизил, метацин, эстоцин, диамиfen, амедин), в кристаллических образцах

и хлороформных растворах. Выделены характеристические области в ИК-спектрах исследованных соединений: 3440—3265 см<sup>-1</sup>, 2995—2960 см<sup>-1</sup>, 2700—2500 см<sup>-1</sup>, 1765—1749 см<sup>-1</sup>, 1230—1147 см<sup>-1</sup>, 750—730 см<sup>-1</sup>, 710—700 см<sup>-1</sup>. Разработанная унифицированная методика качественного определения с помощью ИК-спектроскопии может быть использована в работе контрольно-аналитических лабораторий ПО «Фармация» и ЦЗЛ фармацевтических предприятий.

A. F. Mynka, V. P. Kalashnikov, V. V. Ogurtsov

QUANTITATIVE DETERMINATION OF DRUGS, DERIVATIVES OF COMPLEX  
ETHERS OF AMINOALCOHOLS AND DIARYL (ARYL) ALIPHATIC ACIDS  
BY MEANS OF IR SPECTROSCOPY

SUMMARY

Investigated were the IR absorption spectra of complex aminoalcohol ethers and diaryl (aryl) aliphatic acids (spasmolytin, arpenal, amisil, methacin, esthocin, diamphen, amidin) in crystalline samples and solutions of organic solvents. Distinguished were characteristic absorption bands and methods of their quantitative determination by IR spectroscopy were designed.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 340.67:[615.212.7:547.943]

А. Ф. ФАРТУШНИЙ, Е. Б. МУЖАНОВСЬКИЙ, кандидати фармац. наук

### ВИЗНАЧЕННЯ ФЕРОЦЕРОНУ В ТАБЛЕТКАХ ТА В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

Фероцерон (натрієва сіль ортокарбоксибензоїлферацерону) вживається для профілактики та лікування малокрів'я (1). Внаслідок передозування препарат може спричинити смертельні отруєння. Судово-хімічна діагностика цих отруень не опрацьована. Методи виділення, ідентифікації та кількісного визначення фероцерону в органах та біологічних рідинах в літературі не описані. Для фармацевтичної практики рекомендовано лише метод визначення фероцерону на основі реакції з сульфосаліциловою кислотою (2). Цей метод неспецифічний, трудомісткий і складний. У результаті попередніх дослідів нами було встановлено: розчинність фероцерону у воді і в розчинах лугів, розчинність кислої форми фероцерону в органічних розчинниках, утворення іона двовалентного заліза під впливом УФ-світла і тривалентного під впливом окислювання, властивість фероцерону давати забарвлення з реактивом Маркі, а з кислотами утворювати характерні кристали. З урахуванням цих даних було опрацьовано нижче наведену методику.

**Виділення фероцерону з таблеток.** Розтерту в порошок таблетку збовтують 1 хв з 100 мл води. Суміш фільтрують. Фільтрат підкислюють 25 % розчином сірчаної кислоти до pH 2 за універсальним індикатором і збовтують 1 хв з 100 мл хлороформу. Після розшарування хлороформ відокремлюють.

**Виділення фероцерону з внутрішніх органів.** До 25—50 г подрібнених шлунка, тонкого кишечника, печінки або нирки додають подвійну кількість води і 30 % розчин натрію гідроокису до pH 10 за універсальним індикатором. Суміш періодично перемішують протягом години і фільтрують. До фільтрату додають 12 % розчин соляної кислоти до pH 2 і рівний об'єм хлороформу. Після збовтування і розшарування рідин шар хлороформу відокремлюють.

© А. Ф. Фартушний, Е. Б. Мужановський, 1992

**Виділення фероцерону з крові та сечі.** До 10 мл крові додають 10 мл води, підкислюють сірчаною кислотою й екстрагують хлороформом, як при дослідженні таблеток. Аналогічно екстрагують 50 мл сечі.

Одержані при дослідженні тих або інших об'єктів хлороформові витяжки ділять на дві рівні частини: одну використовують для ідентифікації фероцерону, другу — для його кількісного визначення.

**Ідентифікація.** Половину хлороформової витяжки випарюють у фарфоровій чашці при кімнатній температурі до об'єму 0,5—0,6 мл і досліджують нижчеприведеними методами. Краплю хлороформового розчину випарюють у фарфоровій чашці і додають краплю реактиву Маркі. Виникає швидкозникаюче сине забарвлення. У фарфорову чашку вносять краплю хлороформового розчину, додають 1 мл етанолу 96 % і підпалиють. До залишку після згоряння етанолу додають 2 краплі 5 н. розчину оцтової кислоти і 1 краплю 5 % розчину роданиду калію або 1 краплю 5 % розчину ферицианіду калію. При наявності фероцерону з першим реагентом виникає червоне забарвлення, з другим — сине. Краплини хлороформової витяжки наносять на предметні стекла. До залишків після випарювання хлороформу додають краплю однієї з кислот: 42 % розчину хлорної кислоти, 6 н. розчину соляної кислоти, 10 % розчину щавлевої кислоти, 25 % сірчаної або оцтової кислоти. З усіма реактивами утворюються характерні прозрачні кристали та їх скупчення у вигляді розеток та пучків.

На стартову лінію пластинки силуфол наносять краплю хлороформової витяжки і краплю «свідка» — хлороформового розчину кислоти форми фероцерону. Фероцерон хроматографують в системі хлороформ — ацетон (9 : 1). При його наявності після випарювання розчинників спостерігаються бурі плями з величиною  $R_f$  0,5. Далі пластинку обприскують 1 % розчином ферицианіду калію і протягом 15 хв опромінюють сонячним або УФ-світлом ( $\lambda = 254$  нм). Бурі колір плям змінюються на синій. Ще одну пластинку з досліджуваною витяжкою і «свідком» хроматографують в системі толуол — етанол 96 % (9:1) і обприскують реагентом Маркі. При наявності фероцерону бурі плями з величиною  $R_f$  0,3 стають синіми або фіолетово-бурими.

**Кількісне визначення.** Другу половину хлороформової витяжки випарюють у чашці Петрі при кімнатній температурі. До залишку додають 10 мл води, 1 мл 5 н. розчину оцтової кислоти, 1 мл 1 % розчину ферицианіду калію. Суміш зверху опромінюють УФ-світлом (або сонячним) протягом 30 хв. Оптичну густину синього розчину вимірюють на фотоелектроколориметрі будь-якої марки у кюветі 1 см. Світлофільтр (червоний),  $\lambda_{\text{eff.}} = 610 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$ . Розчин порівняння — суміш води і реактивів.

Для побудови калібрувального графіка в чашки Петрі вносять по 10 мл стандартних розчинів фероцерону з вмістом від 50 до 500 мкг речовини (інтервал 50 мкг) і далі роблять, як зазначено вище. Кінце-вий об'єм 12 мл. Відносна помилка 2,85 %. Межі ідентифікації та визначення в об'єктах дослідження: а) 8 мкг у 10 мл крові і 20 мкг у 25 г решти органів, що означає 0,08 мг %; б) 25 мкг у 50 мл сечі, що означає 0,05 мг %.

## Висновки

1. Опрацьований спосіб виділення фероцерону з таблеток та біологічного матеріалу базується на екстрагуванні водою з лужного середовища. За його допомогою з штучно затравлених біологічних об'єктів можна виділити від 65,5 до 70,2 % цієї речовини.

2. Для ідентифікації фероцерону визначені умови тонкошарової хроматографії та реакції з реагентом Маркі, роданідом калію, ферицианідом калію і кислотами.

3. Опрацьовано фотоколориметричний метод визначення фероцерону в таблетках і витяжках з біологічного матеріалу. Метод базується на реакції з ферицианідом калію. Відносна помилка методу 2,85 %.

4. Встановлено, що межі відкриття і визначення фероцерону у крові, шлунку, тонкому кишечнику, печінці і нирці становлять 0,08 мг %, в сечі — 0,05 мг %.

1. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР. / Под ред. М. А. Клюева.— М.: Медицина, 1989.— С. 411.
2. Фармакопей. статья № 4290474.

Надійшла в редакцію 25.04.91.

УДК 615.015

А. М. ДАШЕВСЬКИЙ, Є. Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, проф.

## ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ ВІВІЛЬНЕННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ З ГРАНУЛ ІММОБІЛІЗОВАНОГО ПРЕПАРАТУ К

Київський інститут удосконалення лікарів

Згідно з біофармацевтичною концепцією резорбція лікарських речовин з різноманітних лікарських форм визначається головним чином їх розчинністю в біологічних рідинах людини. У зв'язку з цим Фармакопея СРСР XI видання для оцінки якості гранул, капсул, супозиторіїв, таблеток рекомендує тест розчинності (2). Для визначення розчинності ДФ XI пропонує метод кошика, що обертається. Однак основні параметри, а саме склад розчиняючого середовища, його кількість та динаміку зміни розчинника, досліднику доводиться підбирати самостійно. В теперішній час в різних лабораторіях світу використовують більше 200 методик визначення розчинності (5). Розчиняючими середовищами, що застосовуються, є вода, розчин хлористоводневої кислоти, буферні розчини, а також спеціальні розчини (6).

Ця робота проведена з метою визначення основних параметрів вивільнення лікарської речовини з гранул іммобілізованого препарату К на сорбенті АВВМ «Дніпро» медичного застосування (1,3). Препарат, що досліджували, практично не розчиняється у воді, тому насамперед треба було підібрати оптимальне розчинювальне середовище.

Вивчення рівня розчинності препарату К в найпоширеніших модельних рідинах, таких, як вода, штучний шлунковий та кишковий сік, буферні розчини, виявило непридатність застосування цих середовищ для оцінки вивільнення препарату К з лікарської форми.

На підставі літературних даних про те, що протягом доби у людини в тонкий кишечник секретується 0,75—1 л жовчі і близько 2 л кишкового соку (4), як модель для вивчення вивільнення препарату К з лікарської форми було приготовлено розчинювальне середовище, до складу якого входило 30 ч. жовчі медичної і 70 ч. штучного кишкового соку.

Для оцінки адекватності вищепереденої моделі процесу вивільнення та всмоктування препарату К в організмі проведено порівняльні дослідження біологічної доступності в дослідах *in vitro* та *in vivo* двох лікарських форм, що відрізняються технологією виготовлення.

Для вивчення розчинності в дослідах *in vitro* використовували метод, що пропонує ДФ XI. Для цього досліджувані зразки розміщували у кошику, що обертається, в середовищі розчинника із швидкістю 100 об/хв. Постійну температуру підтримували за допомогою термостата ( $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ). Зразки брали через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 хв у кількості 25 мл, яку компенсували чистим розчинником.

Кількісне визначення препарату К проводили на спектрофотометрі СФ 46 при довжині хвилі 310 нм після фільтрування та розведення зразків. Одержані результати наведені в таблиці.

Біологічну доступність лікарської речовини з гранул іммобілізованого препарату К вивчали на білих щурах масою 180—200 г. Для цього тваринам, яких досліджували перорально, вводили розраховані дози препарату, а контрольній групі — відповідну кількість крохмального клейстеру. Зразки крові відбирали через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 год і визначали в них кількісний вміст препарату К (табл.).

#### *Кореляційний зв'язок між дослідами in vitro та in vivo*

Час, год	Склад №1		Склад №2	
	Інтенсивність вивільнення, %	концентрація в крові, мкг/мл	Інтенсивність вивільнення, %	концентрація в крові, мкг/мл
1	37,6	2,0	78,3	4,5
2	48,33	2,4	80,6	5,6
3	51,27	3,6	83,6	6,4
4	55,00	4,8	88,09	7,4
5	60,00	4,2	88,2	8,00
6	60,00	5,2	89,49	9,02
	г = 0,89		г = 0,97	
	m = 0,226		m = 0,121	
	t <sub>роеz</sub> = 3,94		t <sub>роеz</sub> = 8,02	
	t <sub>табл.</sub> = 2,78		t <sub>табл.</sub> = 2,78	

Примітка: Для визначення кореляційного зв'язку використовували дані тільки за 1, 2, 3, 4, 5, 6 годин тому, що аналіз фармакокінетики вказує на наявність процесу всмоктування препарату К протягом цього часового інтервалу.

Аналіз кореляційного зв'язку між кінетичними параметрами розчинності та біологічної доступності показав, що коефіцієнти кореляції для обох складів близькі до 1. Перевірка значущості коефіцієнта кореляції показала, що розрахований критерій Стьюдента більше табличного значення цього критерію при рівні значущості 0,05, що свідчить про достовірний кореляційний зв'язок між величинами, що порівнювались.

Наявність прямого взаємозв'язку фармакокінетичних параметрів гранул іммобілізованого препарату К у тварин з результатами визначення розчинності в дослідах *in vitro* вказує на можливість використання вищепереденої моделі для вивчення біологічної доступності на першому етапі при розробці лікарських форм препарату К.

#### Висновки

1. Розроблена експериментальна модель процесу вивільнення та всмоктування препарату К.
2. Показана можливість використання моделі для вивчення біологічної доступності препарату К в дослідах *in vitro*.

1. Бондаренко А. С., Петренко Г. Т., Айзенман Б. Е. и др. // Микробиол. журн.—1978.—Т. 40, № 3.—С. 361—366.
2. Государственная фармакопея СССР.—11-е изд.—Вып. 2.—М.: Медицина, 1987.—334 с.
3. Полтырев С. С., Курицин И. Т. Физиология пищеварения.—М.: Высш. шк., 1980.—523 с.
4. Сергеев В. П., Кондратюк П. П., Клевцов Н. В. и др. // Сорбенты медицинского применения и механизмы их лечебного действия: Тез. докл. IV респ. конф.—Донецк, 1988.—С. 30—31.
5. Тенцова А. И., Амехихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.—М.: Медицина, 1974.—336 с.
6. Michells T. P. Bioavailability: in vitro testing. Technicon international Congress 72. June 14'1972' New York City.

Надійшла в редакцію 20.02.92.

**МЕТОКСИФЛАВОНИ ВОЛОШКІ НЕСПРАВЖНОПЛЯМИСТОІ***Державний науковий центр лікарських засобів, Харків*

Волошка несправжньоплямиста (*Centaurea pseudomaculosa* Lam.) — родини Айстрові (*Asteraceae*) — багаторічна трав'яниста рослина, поширенна на території колишнього СРСР (5). Раніше з цієї рослини виділяли сесквітерпенові лактони, що мають антибактеріальну дію (7), інші ж класи біологічно активних речовин у ній практично не вивчались.

У цій роботі викладаються результати дослідження метоксифлавонoidів надземної частини волошки несправжньоплямистої, заготовленої у фазі цвітіння в 1989 р. у Курській області. Агліконову фракцію флавонoidів екстрагували ацетоном, очищали петролейним ефіром, розділяли на колонці з силікагелем (елюенти: петролейний ефір і суміші його з ацетоном). Виділили три індивідуальні сполуки (I—III). Для цих речовин визначені фізико-хімічні константи, записані УФ- і ПМР-спектри.

Речовина I —  $C_{19}H_{18}O_7$ , кристали світло-жовтого кольору, т. топл. 190—192 °C.  $\lambda_{\text{макс.}}$  245, 280, 340 нм,  $+CH_3COONa$  390 нм,  $ZrOCl_2$  385 нм.

В ЯМР-спектрі речовини I, записаного у розчині дейтерованого ДМСО, виявляються сигнали: 12,00 м. д. (с. 1Н, 5-OH); 7,17 м. д. (д.  $J=8$  Гц, 1Н, C-5<sup>1</sup>); 7,67 м. д. (д.  $J=2$  Гц, 1Н, C-2<sup>1</sup>); 7,71 м. д. (кв.  $J_1=8$  Гц,  $J_2=2$  Гц, 1Н, C-6<sup>1</sup>); 6,91 м. д. (с. 1Н, C-8); 6,97 м. д. (с. 1Н, C-3); 3,74 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>); 3,86 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>); 3,89 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>); 3,91 м. д. (с. 1Н, —OCH<sub>3</sub>).

Речовина II —  $C_{18}H_{16}O_7$ , кристали світло-жовтого кольору, т. топл. 176—178 °C.  $\lambda_{\text{макс.}}$  245, 275, 340 нм,  $+CH_3COONa$  390,  $+NaOMe$  395,  $+ZrOCl_2$  385 нм.

ЯМР-спектр: 12,00 м. д. (с. 1Н, 5-OH), 9,52 м. д. (с. 1Н, 7-OH), 7,12 м. д. (д.  $J=8$  Гц, 1Н, C-5<sup>1</sup>), 7,54 м. д. (д.  $J=2$  Гц, 1Н, C-2<sup>1</sup>), 7,58 м. д. (кв.  $J_1=8$  Гц,  $J_2=2$  Гц, 1Н, C-6<sup>1</sup>), 6,81 м. д. (с. 1Н, C-8), 6,92 м. д. (с. 1Н, C-3), 3,53 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>), 3,59 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>), 3,74 м. д. (с. 3Н, —OCH<sub>3</sub>).

Речовина III —  $C_{15}H_{10}O_7$ , кристали світло-жовтого кольору, т. топл. 310—315 °C.  $\lambda_{\text{макс.}}$  245, 285, 340 нм,  $+COH_3COONa$  385,  $+NaOMe$  410,  $+ZrOCl_2$  310 нм.

ЯМР-спектр: 12,00 м. д. (с. 1Н, 5-OH), 10,52 м. д. (с. 1Н, 7-OH), 10,64 м. д. (с. 1Н, 4<sup>1</sup>-OH), 7,10 м. д. (д.  $J=8$  Гц, 1Н, C-5<sup>1</sup>), 7,45 м. д. (д. д.  $J_1=8$  Гц,  $J_2=2$  Гц, 2Н, C-2<sup>1</sup>, 6<sup>1</sup>), 6,55 м. д. (с. 1Н, C-3), 6,55 м. д. (с. 1Н, C-8).

За даними хроматографічного аналізу і якісними реакціями речовини I, II можуть бути віднесені до ліпофільних похідних флавонів з 6- або 8- заміщенням (плями яких мають темне забарвлення в УФ-світлі, яке мало змінюється з хлоридом цирконілу). Позитивна проба Гіббса (з хлорімідом 2, 6-дібромбензохіону) свідчить про вільне восьме положення в речовинах I, II. За УФ-спектрами з хлоридом цирконілу у речовинах I, II виявляється 5-оксигрупа, з ацетатом натрію у речовині II — 7-оксигрупа. Величина батохромного зсуву цирконільного комплексу в УФ-спектрі досягає 45 нм, що характерно для 6-заміщених флавонів і погоджується з якісною реакцією з цим же реактивом (2). За ПМР-спектрами у речовинах I і II виявляються протони у C-3, 8, 2<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>, 6<sup>1</sup>, крім того, у речовині II виявлені протони оксигруп у C-5 і C-7, а в речовині I — лише у C-5. У речовині I знайдені чотири метоксигрупи, а в речовині II — три метоксигрупи. Аналіз УФ- і ПМР-

спектрів показує, що речовини I і II можуть бути похідними норнепетину або 6-оксилютеоліну. Для підтвердження цього припущення провели дезметилування речовин I і II піридиній-гідрохлоридом (4) і виділили з них речовину III, яка за фізико-хімічними властивостями ідентифікована з 5, 6, 7, 3<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>-пентаоксифлавоном або норнепетином (3).

На підставі одержаних даних речовина I охарактеризована як 5-окси, 6, 7, 3<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>-тетраметоксифлавон (I), а речовина II — 5, 7-діокси, 6, 3<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>-триметоксифлавон або еупатилін (6).

1. Запесочная Г. Г., Евстратова Р. И., Мухаметжанов М. Н. // Химия природ. соединений.— 1977.— № 5.— С. 706—707.
2. Литвиненко В. И., Максютина Н. П. // Там же.— 1965.— № 6.— С. 420—424.
3. Попова Т. П. // IV симп. по фенол. соединениям: Тез. докл.— Ташкент.— С. 62—63.
4. Попова Т. П., Литвиненко В. И., Гордиенко В. Г. и др. // Химия природ. соединений.— 1976.— № 6.— С. 730—735.
5. Флора СССР: в 30 т.— М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963.— Т. 28.— 656 с.
6. Amer M. M., Salama O. M., Omar A. A. // Acta Pharm. Jugosl.— 1984.— Vol. 34.— P. 257—258.
7. Cavalito C J., Bailey J. H. // J. Bacterid.— 1949.— Vol. 57, N 2.— P. 207—212.

Надійшла в редакцію 22.01.92.

УДК 616.12-008.331.1-053.6/82

I. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, канд. мед. наук

## ЗАСТОСУВАННЯ ДОФАМИНОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ХВОРИХ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харківський інститут удосконалення лікарів

Дофамін справляє складний і доза-залежний вплив на кровообіг (1—7). У низьких дозах (1—5 мкг/кг/хв) він діє переважно на специфічні дофамінергічні рецептори в судинах нирок і спричиняє збільшення виведення натрію та помірне зниження діастолічного артеріального тиску. В дозах вище 5 мкг/кг/хв переважає стимуляція β<sub>1</sub>-рецепторів, а вище 15 мкг/кг/хв — α-рецепторів. В обох випадках артеріальний тиск підвищується (4).

Для визначення вразливості нирок хворих гіпертонічною хворобою дофаміном пропонується проводити дофамінове навантаження: внутрішньовенну інфузію дофаміну в дозі 3 мкг/кг/хв у 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію протягом однієї години. За годину до навантаження хворий випиває 200 мл води. Під час навантаження кожні 5 хв, а потім — кожну годину протягом 5 год після закінчення інфузії вимірюють артеріальний тиск і пульс. Виділення дофаміну, норадреналіну, адреналіну та натрію вимірюють у порціях сечі за одну годину протягом 7 годин (починаючи з порції за одну годину до інфузії), а також ще у двох порціях — за 6 годин (з 7 по 12-ту від початку навантаження) і за подальші 12 годин (з 13 по 24-ту). Після складання результатів вимірювань в усіх порціях (за винятком першої) підраховують виділення катехоламінів і натрію за добу, що дає можливість порівнювати його з виділенням цих речовин за добу в умовах відносного фізичного і психічного спокою (останнє дослідження провадять напередодні дофамінового навантаження).

Для кращого контролювання навантаження у частині хворих гіпертонічною хворобою за викладеною вище методикою здійснили внутрішньовенну інфузію 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, тому що саме інфузія без дофаміну також має розглядатися як навантаження.

Встановлено, що значне зростання виділення дофаміну за добу після інфузії (у 2—10 разів) порівняно з базальним (тобто в умовах відносного фізичного і психічного спокою) не супроводжується адекватним збільшенням виділення натрію. Проте, якщо у хворих гіпертонічною хворобою, в яких не було поширення цього захворювання в родині, зростання виділення дофаміну супроводжувалось вірогідним підвищением виділення натрію, то в окремих хворих гіпертонічною хворобою з обтяженою спадковістю по цьому захворюванню добове виділення натрію навіть зменшувалось. Подібне зниження не можна пояснити підвищеним метаболізмом дофаміну в порадреналін, тому що виділення норадреналіну за добу після інфузії зростало в обох групах. Можна припустити, що вразливість дофамінергічних рецепторів нирок хворих гіпертонічною хворобою багато в чому визначається генетичними факторами.

## Висновки

Дофамінове навантаження є цінним і безпечним діагностичним і водночас лікувальним засобом, який може знайти широке застосування в клінічних та експериментальних дослідженнях. Перспективним напрямком наукових досліджень є створення і застосування у клінічній практиці медикаментів, що стимулюють ниркові дофамінергічні рецептори. Слід відмітити можливість одночасного застосування таких ліків разом з  $\beta$ -адреноблокаторами, які не впливають на дофамінергічні рецептори (4).

1. Косарев А. Н. // VIII Всесоюз. конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена : Тез. докл.—Х., 1989.—С. 8.
2. Agabiti—Rosei E., Castellano M., Beschi M. et al. // The adrenal gland and hypertension.—New York : Raven Press.—1985.—P. 67—71.
3. Carey R. M. // Ibid.—P. 55—65.
4. Foëx P., Fisher A. // Oxford textbook of medicine.—Oxford University Press.—1988.—Vol. 2.—P. 13111—13115.
5. Jungmann E., Wächtler M., Schrvedes U. et al. // The adrenal gland and hypertension.—New York : Raven Press.—1985.—P. 89—92.
6. Lee M. R. // Triangle.—1987.—Vol. 26, N 1.—P. 11—21.
7. Ragsdale N. V., Lynd M., Chevalier R. L. et al. // Hypertension.—1990.—Vol. 15, N 6.—Pt. 2.—P. 914—921.

Надійшла в редакцію 23.12.91

УДК 615.06

I. С. ЧЕКМАН, чл.-кор. АН України, проф., Л. І. БУДАРІН, д-р хім. наук, проф., I. I. САХАРЧУК, д-р мед. наук, проф.

## МОЖЛИВІ ЗМІНИ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В КАПІЛЯРАХ ОРГАНІЗМУ

Київський медичний інститут ім. акад. О. О. Богомольця,  
Інститут фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського АН України

До цього часу припускалось, що властивості хімічних речовин у вигляді рідин і розчинів не змінюються із зміною об'ємів, в яких вони знаходяться. Разом з тим останнім часом з'явилось багато доказів теоретичних і експериментальних. Вони свідчать про значні зміни у властивостях речовин, що потрапили в мікрооб'єм, зумовлені взаємодіями компонентів розчинів як між собою, так і поверхнею стінки мікрооб'єму. Саме це істотно впливає на термодинамічні і кінетичні властивості хімічних сполук, сольватацію частинок і можливість проникнення ре-

човин через капіляри. Слід відмітити, що проникність може як збільшуватися, так і зменшуватися.

Експеримент по вивченню властивостей рідин в мікрооб'ємі припускає створення математичної моделі, яка описує основні закономірності фізичних властивостей досліджуваних рідин. При цьому найважче знайти повну енергію системи і визначити сили, діючі на молекули рідини. Як правило, моделі рідини у мікрокапілярах, коли розміри капіляра суміrnі з ефективними розмірами частинок, використовують систему жорстких сфер (2, 3) і в розрахунках не беруть до уваги сили притягання. Вважається, що біжній порядок в основному визначається силами відштовхування. При проведенні численних розрахунків використовуються потенціал Роулісона, який ураховує вандер-ваальсовську взаємодію, що приводить до відштовхування молекул води при зближенні, і анізотропна кулонівська взаємодія між зарядами на атомах водню і кисню молекул води. Проведені розрахунки показали, що локальна щільність молекул води у плівках, розташованих уздовж осі, перпендикулярної обмежуючій поверхні, періодично змінюється.

Виниклі мікроструктури рідини поблизу обмежуючої поверхні відрізняються від тетраедричної структури води в об'ємній фазі: молекули води розташовуються переважно у площині, паралельних обмежуючим поверхням. Утворюється шарувата, двовимірна структура, причому молекули сусідніх шаруватих структур зв'язані між собою менш міцними водневими зв'язками (16 кДж/моль) у порівнянні з водневими зв'язками між молекулами води у шарі (20—30 кДж/моль).

Таким чином, уздовж поверхні мікрооб'єму утворюється структура, яка нагадує рідкі кристали, тому проникність такої води, а також властивості розчинених у ній речовин змінюються. Виникла структура розчинів у мікрокапілярі приводить до зміни концентрації розчинених речовин у площині, перпендикулярній осі капіляра, в результаті чого виникає градієнт концентрації. Утворюється зустрічний капілярно-осмотичний потік, протилежний основному потоку речовин, тому останній буде, ймовірно, зменшувати масоперенесення будь-яких речовин у цьому напрямі (4). Спостережувані явища діють на кінетику і механізм реакцій, що йдуть у капілярах. Певна орієнтація води на поверхні сприяє різкому збільшенню протонної провідності, яка зростає у багато разів при температурі, приблизно рівній температурі людського тіла. Звичайно, зміна провідності повинна приводити до зміни швидкості хімічних процесів з участю неорганічних іонів, вуглеводів, білків, ферментів. У капілярі може змінюватися орієнтація великих молекул відносно одної, що відбувається на ентропійному факторі, а це впливає на швидкість і механізм процесів, що при цьому йдуть.

Як показали проведенні експериментальні фізико-хімічні дослідження, хімічні властивості сполук змінюються в капілярах діаметром уже 30 мікromетрів. Відомо, що капіляри організму людини являють собою тонкостінні трубки діаметром від 2 до 50 мікрометрів. Товщина стінки не перевищує 1 мікрометра. Просування формених елементів крові, білків, ліпідів, вуглеводів, біометалів та інших речовин капілярами здійснюється зі швидкістю 3 мм/с і більше. Природно, зазначені речовини знаходяться в оточенні молекул води. За аналогією з хімічними процесами, що протікають у скляних мікрокапілярах, можна зробити припущення, що в артеріальних та венозних капілярах також мають місце зміни фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів (капілярний ефект). На користь такого припущення свідчать нижче-наведені факти.

1. Лікарські засоби справляють вплив на організм в малих дозах. Наприклад, серцеві глікозиди у дозах 0,5—1 мг повністю ліквідують явища серцевої недостатності, у т. ч. і обмін речовин у серцевому м'язі (5).

2. Швидкий розвиток ефекту багатьох лікарських засобів. Так, 0,5 мг нітрогліцерину вже через кілька хвилин припиняє приступ стено кардії.

Продовження досліджень у цьому напрямі дасть можливість визначити нові аспекти первинної фармакологічної реакції лікарських засобів, де капілярний ефект ліків проявляє домінуючий вплив.

1. Антонченко В. Я. Микроскопическая теория вбды в порах мембран.— К. : Наук. думка, 1983.— 166 с.
2. Антонченко В. Я. Физика воды.— К. : Наук. думка, 1986.— 128 с.
3. Антонченко В. Я., Бударин Л. И., Давыдов А. С. и др. Особенности поведения жидкоких сред в микрокапиллярных дефектах.— К., 1984.— 44 с.
4. Антонченко В. Я., Ильин В. В., Маковский Н. Н. // Докл. АН УССР.— Сер. А.— 1981.— № 11.— С. 69—71.
5. Чекман И. С. // Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 5.— С. 29—34.

Надійшла в редакцію 31.10.91.

УДК 616.12-008.331.1-053.6/.82

I. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, канд. мед. наук

## ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ

Харківський інститут удосконалення лікарів

Сучасними дослідженнями встановлено, що гіпертонічна хвороба формується внаслідок порушення багатоланкової системи регуляції кровообігу, в якій провідна роль належить симпato-адреналовій системі (САС) і ниркам з їх пресорними та депресорними факторами. Інформативним і адекватним методом оцінки функціонального стану САС є визначення виділення адреналіну та норадреналіну (2, 4). Виділений з сечею адреналін має переважно надніркове походження і характеризує активність гормональної ланки САС. Про активність медіаторної ланки САС роблять висновки на підставі виділення норадреналіну, оскільки останній, потрапляючи до сечі, виділяється, головним чином, закінченнями симпатичних нервів (2).

Попередником біосинтезу адреналіну і норадреналіну є дофамін, який традиційно розглядався як показник резервних можливостей САС (2). Але дослідженнями останніх років встановлено, що майже весь дофамін, який виділяється з сечею, — ниркового походження (7, 8). Дофамін знижує нирковий та периферичний судинний опір, справляє натрійуретичний та гіпотензивний вплив (8). Наведені дані знов привертують увагу до вивчення взаємовідносин між катехоламінами й уточнення патогенетичного значення кожного з них.

Виділення адреналіну, норадреналіну та дофаміну за добу досліджено в умовах відносного фізичного та психічного спокою у людей молодого віку з артеріальною гіпертензією на етапах її еволюції (границя артеріальна гіпертензія — гіпертонічна хвороба) з урахуванням спадкової схильності до захворювання, в осіб з нормальним артеріальним тиском (АТ) й обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі, а також у контрольній групі здорових молодих людей того ж віку.

Під наглядом перебувало 142 особи (з них 134 — чоловіки) молодого віку (15—30 років), які були розподілені на шість груп: 1. Контрольна група (22 чол.), 2. Особи з нормальним АТ й обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі (24 чол.), 3. Особи з граничною артеріальною гіпертензією, в яких не було поширення гіпертонічної хвороби в родинному анамнезі (20 чол.), 4. Особи з граничною артеріальною гіпертензією й обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі (29 чол.), 5. Хворі гіпертонічною хворобою, в родині яких не було хворих цим захворюванням (21 чол.), 6. Хворі гіпертонічною хворобою з обтяженою спадковістю по цьому захворюванню (26 чол.).

Дослідження проведено за умов спеціалізованої кардіологічної лікарні. Більшість обстежених ніколи не лікувалась з приводу гіпертонічної хвороби. В лікарні всі обстежені були на стандартній дієті № 10 за Певзнером, під час дослідження ліків не одержували.

Діагноз граничної артеріальної гіпертензії та гіпертонічної хвороби встановлювали з використуванням критеріїв, що рекомендовані Всесоюзним кардіологічним науковим центром АМН СРСР (3). Дослідження адреналіну, норадреналіну і дофаміну провадили за описаними в літературі методами (1, 6). Результати досліджень наведені в таблиці.

*Добове виділення катехоламінів (нмоль/24 год) у хворих досліджуваних груп*

Групи обстеження	Адреналін	Норадреналін	Дофамін
1	53,13±5,53	118,08±12,07	774,45±96,31
2	74,16±7,00*	185,46±17,55**	1149,10±156,57*
3	59,80±6,97	132,71±13,87	966,09±96,04
4	70,40±3,57*	162,05±8,72**	1011,85±94,61
5	92,33±9,14***	206,92±18,06***	1253,85±208,10*
6	73,58±10,55	197,84±15,52***	874,34±78,64

\* p<0,05.

\*\* p<0,01.

\*\*\* p<0,001.

На підставі наведених в таблиці даних можна припустити, що у осіб з нормальним АТ ѹ обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі існують генетично детерміновані особливості САС, які сприяють підвищенні базальній активності як гормональної, так і нервової ланок, причому на цьому етапі підвищене виділення дофаміну, напевно, допомагає підтриманню кровообігу на нормальному рівні і компенсує надмірне виділення адреналіну та норадреналіну.

Таким чином, становлення захворювання в осіб з обтяженою спадковістю та у хворих без гіпертонічної хвороби в родині відбувається неоднаково. Якщо в першому випадку переважає активізація медіаторної ланки САС і поступове зниження активності гормональної та депресорної (більшою мірою), то у другому — активізація всіх ланок САС, переважно пресорних (адреналіну та норадреналіну). Результати досліджень підтверджують свідоцтва, що структура і діяльність системи регуляції АТ багато в чому визначається генетичною програмою (5).

## Висновок

Перспективним напрямком в лікуванні гіпертонічної хвороби є створення і застосування у клінічній практиці медикаментів, що впливають на ниркові дофамінергічні рецептори (закордонні фенолдопам, глюдорпа та ін.). Такі ліки можна було б з успіхом застосовувати разом з салуретиками або замість них.

1. Бару А. М. // Біохімія.—1962.—Т. 27, № 2.—С. 261—265.
2. Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналова активность при различных функциональных состояниях человека.—М. : Медицина, 1985.—270 с.
3. Диагностика различных форм артериальной гипертонии: Метод. рекомендации.—М., 1978.—19 с.
4. Кисилева З. М. // Кардиология.—1988.—Т. 28, № 8.—С. 10—14.
5. Лещинский П. М., Арабидзе Г. Г. // Там же.—1990.—Т. 30, № 7.—С. 101—105.
6. Соминский В. И., Ткачева Э. Т., Ивкина Т. М. и др. // Лаб. дело.—1982.—№ 1.—С. 11—15.
7. Carey R. M. // The adrenal gland and hypertension. Eds: Mantero F. et al.—New York: Raven Press, 1985.—P. 55—65.
8. Lee M. R. // Triangle.—1987.—Vol. 26, N 1.—P. 11—21.

Надійшла в редакцію 27.12.91..

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПОТРЕБИ В ДЕЯКИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

Львівський медичний інститут

Арсенал лікарських препаратів, застосовуваних у стоматологічній практиці, налічує понад 300 назв. Серед них такі препарати специфічної дії, як натрію фторид, вітафтор, сальвін, мараславін, полімінерол, що застосовують для профілактики каріесу та лікування деяких захворювань слизової оболонки порожнини рота.

У літературі відсутні дані про визначення потреби в стоматологічних лікарських препаратах. Одна з вірогідних причин цього — відносна їх новизна. Майже всі вони впроваджені у практику за останнє десятиліття: фторид натрію у 1987 р. (флюорат натрію у 1986 р.), вітафтор у 1981 р., сальвін у 1980 р., мараславін у 1979 р., полімінерол у 1978 р. І якщо застосування фториду натрію має поки-що випадковий характер, то витрати решти препаратів можна описати повною математичною функцією.

Мета нашої роботи — вивчити динаміку споживання полімінеролу, мараславіну, вітафтору та сальвіну в Україні та по окремих областях, а також, за можливістю, розробити прогноз потреби в них.

Проведений нами аналіз споживання стоматологічних препаратів на прикладі Львівської області показав, що застосування мараславіну, полімінеролу на Львівщині має випадковий характер, споживання сальвіну починає набувати певної закономірності, натомість витрати вітафтору можуть бути зображені математичною функцією, зокрема лінійною.

На рівні республіки, за даними аналізу споживання стоматологічних препаратів, існує чітка закономірність, на основі якої ми зробили прогноз до 1994 року. Для прогнозування було обрано просту лінійну залежність  $y(t) = at + b$ . Щоб перевірити адекватність лінійної функції  $y(t) = at + b$ , розраховано фактор ( $F$ ) відношення лінійної регресії ( $\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2$ ) до відхилення від регресії ( $S^2$ ). Якщо розрахований фактор більший за критичне значення (при рівні значущості 0,05 і достовірності результату 0,95), то лінійна залежність суттєва, якщо ж менший, то лінійна залежність не може вважатися обґрунтованою.

Вірогідні інтервали прогнозів, визначених за лінійним трендом  $y(t) = at + b$ , обчислювали за формулою

$$\hat{y} \pm S \cdot \left[ 1 + \frac{1}{n} + \frac{(t - \bar{t})^2}{\sum_{i=1}^n (t_i - \bar{t})^2} \right]^{1/2} \cdot t_{1-\alpha/2}(n-2), \text{ де}$$

$$\sum_{i=1}^n (t_i - \bar{t})^2 = n(\bar{t}^2 - \bar{t}^2); \quad S = \sqrt{\left[ \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}{n-2} \right]^{1/2}};$$

$t_{1-\alpha/2}(n-2)$  — коефіцієнт Стьюдента при  $\alpha = 0,05$ .

Дані прогнозу наведені в таблиці.

Для верифікації розробленої моделі було зіставлено прогнозні дані на 1989 рік по республіці з фактичною реалізацією. Зокрема прогнозні показники реалізації полімінеролу на 1989 р. становили  $193,17 \pm 42,39$  тис. уп., практично було витрачено 171,13 тис. уп., мараславіну — відповідно  $328,80 \pm 62,32$  і 302,6, сальвіну —  $131,26 \pm 43,50$  і 178,92, вітафтору —  $107,55 \pm 25,31$  і 100,0 тис. упаковок.

З наведених даних видно, що фактичне значення реалізації вітафтору близьке до обчислена середнього, виходячи з лінійної залежності. Для мараславіну і полімінеролу фактичні значення знаходяться в межах обчислених припустимих відхилень, фактична реалізація сальвіну на рівні обчисленої верхньої межі.

*Короткостроковий прогноз потреб в деяких стоматологічних препаратах для України, тис. уп.*

Роки	Полімінерол	Мараславін	Сальвін	Вітафтор
1990	207,20±44,84	351,42±65,86	146,60±46,03	121,2±27,12
1991	221,24±47,60	374,04±69,89	161,94±48,85	134,85±29,16
1992	235,27±50,60	396,66±74,32	177,28±51,94	148,50±31,35
1993	249,31±53,80	419,28±79,0	192,62±55,21	162,15±33,69
1994	263,34±57,15	441,90±83,91	207,96±58,64	175,80±36,13

Отже, запропонована модель адекватно характеризує динаміку споживання полімінеролу, мараславіну, вітафтору та сальвіну і може застосовуватися для планування потреби в них.

### Висновки

1. Проведено аналіз споживання стоматологічних препаратів специфічної дії: полімінеролу, мараславіну, сальвіну та вітафтору — в Україні та по окремих областях за 1980—1988 роки.
2. Розроблено математичні моделі для прогнозування потреби в цих препаратах до 1994 року.
3. Верифікація моделі шляхом порівняння прогнозу на 1989 р. з показниками фактичної реалізації свідчить, що запропоновану модель можна застосовувати для планування потреби в мараславіні, полімінеролі, вітафторі та сальвіні для України.

1. Государственная фармакопея СССР.—11-е изд., доп.—М.: Медицина, 1987.—336 с.
2. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке : Пер. с англ.—М. : Мир, 1980.—610 с.
3. Кобзарь Л. В., Коршикова Т. Н. // Фармация.—1987.—№ 4.—С. 23—28.
4. Налимов С. П., Янкензинг П. Р., Меллер М. Э. // Там же.—1987.—№ 2.—С. 5—9.
5. Пономарев В. Д., Беликов В. Г., Коковкин-Щербак Н. И. // Математические методы в фармации.—М. : Медицина, 1983.—232 с.
6. Попов Ю. В. // Фармац. журн.—1987.—№ 3.—С. 17—19.
7. Хмелевская С. С., Сятын А. Л., Рахматуллина Г. И. // Фармация.—1988.—№ 4.—С. 15—19.

Х

Надійшла в редакцію 29.04.91.

### З ДОСВІДУ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНІ. ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ

#### *Використання плодів і листя обліпихи*

##### **Чай з обліпихового листя**

Листя обліпихи заварюють як чай у суміші з травою звіробою, листям м'яти і смородини.

##### **Припарки з листя обліпихи**

Застосовують при ревматичних і подагрических болях. Для цього 2—3 столові ложки листя загортати у марлю, занурюють в ожріп і прикладають до хворої ділянки тіла.

УДК 615.06

### ПАРЛОДЕЛ — ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ПРИ БЕЗПЛІДНОСТІ І ПАРКІНСОНІЗМІ

Київське виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця» разом із швейцарською фірмою «Сандоз» виробляють таблетки «Парлодел» — нейрогормональний засіб, що є стимулятором дофамінових рецепторів, інгібітором секреції пролактину.

Препарат застосовується при аменореях і безплідності гормонального походження, для пригнічування лактації, при хворобі Іщенко-Кушинга, а також при паркінсонізмі й акромегалії.

Парлодел рекомендується жінкам, що страждають залежними від пролактину порушеннями менструального циклу і безплідністю, синдромом полікистозного яєчника, при ановулаторних циклах, передменструальних симптомах, як доповнення до антиестрогенів, при гіперпролактинемії у чоловіків, пролактиномах, акромегалії, для профілактики і пригнічування лактації за медичними показаннями (при збільшенні молочних залоз у ранньому післяродовому періоді, при загрозі післяродового маститу, при мастильгіях та інших формах незлоякісних захворювань молочних залоз).

Результатами досліджень фірми «Сандоз» ефективність застосування препарату доведено у 1410 випадках вагітності у раніше безплідних жінок. При вживанні парлоделу нема підвищеної риску гіперстимуляції яєчників, багатоплідної вагітності або аномалій плоду у порівнянні з нормальнюю вагітністю.

Форма випуску парлоделу: таблетки по 2,5 мг.

Вихідна доза — півтаблетки під час іди протягом 2—4 днів перед відходом до сну, підтримуюча доза — по одній таблетці під час іди 2—3 рази на день. Лікування триває до трьох місяців. Препарат слід завжди застосовувати разом з іжею.

Основна проблема при симптоматичному лікуванні паркінсонізму (хвороба Паркінсона, ХП) пов'язана з тим, що у більшості хворих після вихідної позитивної реакції на препарат леводопа досягнутий рівень не зберігається і симптоми хвороби стають більш вираженими. Підвищена інвалідність звичайно супроводжується дискінезіями, дистоніями і флюктуаціями протягом доби, що дістали назву «виснаження», «погіршення в кінці дози» та «епізодичні різкі флюктуації», відомі, як явище «оп-off».

Для усунення зазначених симптомів, а також ранніх ранкових судорог і дистонічних судорог в період зниження активності препарату леводопа доцільне комбіноване застосування парлоделу і леводопи.

Лікування парлоделом слід починати повільно з дози 1,25—2,5 мг/день і ступінчасто збільшувати по 2,5—5,0 мг/день щотижнево.

Дослідження по застосуванню парлоделу можна класифікувати за трьома групами: хворі першої групи одержували парлодел індивідуально або в малих (менше 30 мг/день), або у високих (31—100 мг/день) дозах, хворі другої групи — лише в малих дозах (менше 30 мг/день) в поєднанні з леводопою, хворі третьої групи — у високих дозах (31—100 мг/день) також у поєднанні з леводопою.

До першої групи входили хворі, які ніколи не одержували леводопи і ті, що не переносили цього препарату, до другої групи — хворі з легкою (помірною) формою захворювання, які застосовували леводопу, однак їх відповідь на цей препарат стала зменшуватись і почали проявлятися флюктуації у відповіді на лікування, дискінезії та дистонії. Третя група складалася переважно з хворих з прогресуючим захворюванням: їх реакція на препарат леводопа була пониженою і

відмічались помітні флюктуації у відповіді на нього, дискінезії або дистонії.

Результати дослідження показали, що парлодел більш ефективний при застосуванні в малих дозах і в комбінації з леводопою, особливо у хворих з легкими і помірними формами ХП. У хворих з тяжкими формами ХП його можна використовувати також у високих дозах індивідуально або в комбінації з леводопою. Однак при прогресуючих формах захворювання ефективність комбінації менша, а частота побічних ефектів більша.

Отже, поки дозволяє час, парлодел слід призначати додатково до леводопи, для поліпшення результатів лікування без підвищення дози останньої, для підвищення її ефективності, для зниження дози леводопи і зменшення побічних ефектів.

Найкращий результат виявляється на початку лікування низькими дозами з наступним повільним їх нарощуванням, причому дозування слід індивідуалізувати залежно від потреби хворого.

Розпочинають лікування, призначаючи півтаблетки увечері з наступним збільшенням дози по півтаблетки за сніданком і вечерею. Додатково по одній таблетці на день парлодел можна призначати не раніше ніж через 2—4 тижні за умов, якщо не виявляються ознаки поліпшення стану або досягнутий позитивний результат є недостатнім. Позитивний результат може надалі наростиати після досягнення адекватної підтримуючої дози.

*Київське виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця» випускає таблетки «Парлодел» з 1983 року і єдиним виробником препарату на території колишнього СРСР. Виробництво таблеток здійснюється за технологією і під контролем фірми «Сандоз». Потреба охорони здоров'я у препараті може бути цілком задоволена об'єднанням «Дарниця».*

*В. О. ЗАГОРІЙ, голов. інженер Київ. ВХФО «Дарниця»,  
М. Д. ДЕНИСОВ, д-р фармац. наук, нач. лаб.,  
Н. С. МЕЛЬНИК, нач. техн. відділу*

*Надійшла в редакцію 09.06.92.*

УДК 547.562.4+615.322:582.998

*Л. І. ДРАНИК, І. П. КОВАЛЬОВ, доктори фармац. наук,  
Л. Г. ДОЛГАНЕНКО, М. П. БУБЛИК*

### **НОВА ФЕНОЛЬНА СПОЛУКА РОМАШКИ АПТЕЧНОЇ**

*Державний науковий центр лікарських засобів, Харків*

Суцвіття ромашки аптечної містять різноманітні групи біологічно активних речовин: компоненти ефірної олії (3,5), поліフェноли (2, 4), полісахариди (1) та ін.

Об'єктом наших досліджень були фенольні сполуки, а метою роботи — виділення очищеного фенольного комплексу речовин ромашки аптечної і встановлення його хімічного складу.

При препаруванні розділенні цільового продукту у кристалічній формі одержано органічну сполуку А, яка не проявляється на хроматограмах жодним з відомих реагентів. Досліджено фізико-хімічні властивості речовини А, а також властивості її ацетильного похідного і продуктів лужного діяння та кислотного гідролізу. Загальноприйнятими методами встановлено структуру нової фенольної сполуки.

## Експериментальна частина

Подрібнені суцвіття ромашки аптечної екстрагували 70 % етиловим спиртом до виснаження. Екстракт упарювали, знежириювали й очищали водою на шарі поліамідного сорбенту. Десорбцію очищеного фенольного комплексу речовин проводили 70 % етиловим спиртом. Елюат упарювали, цільовий продукт висушували.

Фракціонування речовин, що входять до складу фенольного комплексу, провадили з використанням колонкової хроматографії на поліамідному сорбенті. Як елюенти застосовували воду і водно-спиртові суміші при ступінчастому підвищенні вмісту спирту. У фракції, одержаній з використанням 5 % етанолу, при стоянні випали в осад кристали речовини А, яка стала об'єктом наших досліджень. Фізико-хімічні властивості виділеної сполуки наведені в таблиці.

З урахуванням знайденого елементного складу (С — 54,36 %, Н — 6,06 %) розрахована емпірична формула досліджуваної сполуки —  $C_{16}H_{20}O_9$ . При цьому вміст вуглецю в молекулі повинен становити 53,93 %, а водню — 5,62 %, що близько до знайдених їх співвідношень.

При додаванні до розчину досліджуваної речовини А 5 % розчину хлористоводневої кислоти спостерігали випадання в осад кристалів кремового кольору, ідентифікованих як герніарин. У водному залишку гідролізату виявлено глюкозу.

В ІЧ спектрі речовини А спостерігається широка смуга при 3400  $\text{cm}^{-1}$ , що належить вбиранню групи глюкози; дві смуги при 2920  $\text{cm}^{-1}$  і 2850  $\text{cm}^{-1}$ , характерні для СН- і —CH<sub>2</sub>-груп глюкози; смуга при 1693  $\text{cm}^{-1}$ , зв'язана з вбиранням карбонільної групи карбоксилу 2-окси-4-метокси-коричної кислоти, зв'язаної складноефірним зв'язком з напівацетильним гідроксилом глюкози; смуга при 1628  $\text{cm}^{-1}$ , що належить до транс-етилового зв'язку; а також смуги при 1609  $\text{cm}^{-1}$ , 1575  $\text{cm}^{-1}$ , 1510  $\text{cm}^{-1}$ , що характеризують скелетні коливання бензольного кільця. У спектрі також спостерігається сильна смуга при 1268  $\text{cm}^{-1}$ , яка належить до С—О зв'язку складноефірної групи.

Потвердженням того, що напівацетильний гідроксил глюкози зв'язаний з карбоксильною групою, а не з фенольним гідроксилом, є підвищене значення частоти вбирання карбонілу — 1693  $\text{cm}^{-1}$ , у той час як карбонільна група транс-2-окси-4-метокси-коричної кислоти вбирає при 1660  $\text{cm}^{-1}$  (5).

В ІЧ спектрі ацетильного похідного відсутнє вбирання гідроксильних груп і наявні смуги при 2955  $\text{cm}^{-1}$  і 2850  $\text{cm}^{-1}$  (CH<sub>3</sub>, —CH<sub>2</sub>, —CH<sub>3</sub> групи), при 1758  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ацетильних груп), при 1690  $\text{cm}^{-1}$  (C=O група карбоксилу, зв'язаного складноефірним зв'язком з глюкозою), при 1628  $\text{cm}^{-1}$  (C=C транс-тиленового зв'язку), при 1610, 1578, 1502  $\text{cm}^{-1}$  (коливання бензольного кільця), сильна смуга при 1220  $\text{cm}^{-1}$ , що належить валентним коливанням C=O зв'язків складних ефірів.

### Фізико-хімічні властивості речовини А

Показники	Властивості
Зовнішній вигляд	Кристали білого кольору
Температура топлення, °С	188—192
Молекулярна маса (за Раством)	356
СН-аналіз:	
С, %	54,36
Н, %	6,06
Оптичне обертання $[\alpha]_D^{25}$	—105°
УФ спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ , нм	285, 310
+KOH, нм	285, 310
Температура топлення ацетильного похідного, °С	183—185
Оптичне обертання ацетильного похідного $[\alpha]_D^{25}$ (метанол)	—183°

У спектрі ПМР (ДМСО) в ділянці ароматичних протонів спостерігаються такі сигнали: два дублети при 6,39 і 7,83 м. д. з константою спін-спінової взаємодії 16 гц, що належать двом протонам транс-етиленового зв'язку, квартет при 6,61 м. д. ( $I=8$  гц; 2 гц), що належить протону при С-5 бензольного кільця, дублет при 7,77 м. д. ( $I=8$  гц), що належить протону при С-6 бензольного кільця. Трипротонний синглет при 3,78 м. д. належить до метоксильної групи в положенні С-4. Однопротонний мультиплет при 5,05 м. д. може бути віднесеній до аномерного протона глюкози, а ряд сигналів, що перекриваються в ділянці 4,0—3,0 м. д., характеризують шість протонів глюкози в положеннях С-2<sup>t</sup>, С-3<sup>t</sup>, С-4<sup>t</sup>, С-5<sup>t</sup> і С-6<sup>t</sup>. Мультиплет для аномерного протона глюкози свідчить про вільне її обертання.

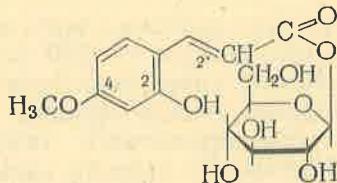
У ПМР спектрі ацетильного похідного речовини А (ДМСО) спостерігається трипротонний синглет, що належить метоксильній групі, а також два синглети при 2,00 і 1,96 м. д., які належать п'яти метильним групам ацетильних залишків глюкози й ацетату в положенні С-2.

При проведенні ступінчастого лужного гідролізу речовини А 0,5 н. розчином гідроокису калію вже через 10 хв виявляється присутність герніарину, що випадає в осад, і водорозчинної речовини, виділеної з маточника гідролізату (речовина А/Г). Крім того, у складі гідролізату виявлено глюкозу.

В ІЧ спектрі продукту лужного гідролізу (речовини А/Г) спостерігається зникнення смуги при 1693 см<sup>-1</sup>, що належить валентним коливанням С=О групи циннамоїльного залишку, з'єднаного з глюкозою складноефірним зв'язком. З'являються дві нові смуги вбирання при 1565 см<sup>-1</sup> і при 1390 см<sup>-1</sup>, які можуть бути віднесені до асиметричних симетричних валентних коливань карбоксилат-іона  $-\left[-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-\right]$ .

Таким чином, встановлено, що при лужній обробці відбувається відщеплення глюкози і поряд з герніарином утворюється калієва сіль 2-окси-4-метоксикоричної кислоти.

У результаті проведених досліджень встановлена структура нової фенольної сполуки, виділеної з суцвіть ромашки аптечної: 1-(2-окси-4-метокси-циннамоїл)- $\beta$ -D-глюкопіраноза. Нижче наведено структурну формулу речовини А.



Описана речовина зареєстрована як нова природна сполука з установленою структурою 15 грудня 1980 р. Реєстраційний номер 3677581.

## Висновок

З суцвіть ромашки аптечної виділено нову фенольну сполуку структури: 1-(2-окси-4-метокси-циннамоїл)- $\beta$ -D-глюкопіраноза.

1. Горин А. Г., Яковлев А. И. // Химия природных соединений.—1974.—№ 2.—С. 137—141.
2. Дранік Л. І., Долганенко Л. Г. // Раст. ресурси.—1987.—Т. XX, В 1.—С. 144—149.
3. Коновалова О. А., Рыбалко К. С. // Там же.—1982.—Т. XVIII.—В. 1.—С. 116—127.
4. Khan A., Kamil M., Ilyas M. // Indian J. Chem.—1979.—Vol. 18b, October.—P. 390.
5. Felklova M., Jasickova M. // Ceskosl. farm.—1978.—Roč. 27, N 8.—S. 359—366.

Надійшла в редакцію 06.03.92,

*Л. И. Драник, И. П. Ковалев, Л. Г. Долганенко, Н. П. Бублик*

## НОВОЕ ФЕНОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

Объектом исследования явились фенольные соединения ромашки аптечной. При анализе качественного состава фенольного комплекса выделено соединение, ранее не описанное в литературе.

Исследованы физико-химические свойства вещества и продуктов его химических превращений. Общепринятыми методами установлена структура нового фенольного соединения: 1-(2-окси-4-метокси-циннамоил)- $\beta$ -D-глюкопираноза.

*L. I. Dranik, I. P. Kovalyov, L. G. Dolganenko, M. P. Bublik*

## NEW PHENOL COMPOUNDS OF MATRICARIA CHAMOMILLA

### SUMMARY

A purified phenol complex of Matricaria chamomilla has been obtained. Its chemical composition revealed a compound formerly not described in the literature.

Physico-chemical properties of this substance and products of its transitions were investigated. The following structure of the new phenol compound has been established: 1-(2-oxy-4-methoxycinnamoyl)- $\beta$ -D-glucopyranose.

## З ДОСВІДУ НАРОДНОЇ МЕДИЦИНІ. ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ

### Використання плодів і листя обліпихи

#### Плодово-ягідний чай

1—2 чайні ложки сухих подрібнених плодів шипшини, глоду і обліпихи, взятих у співвідношенні 1 : 0,2 : 1 (за об'ємом), заварюють склянкою окропу, доводять до кипіння, настоюють у фарфоровому або емальованому посуді 1—1,5 год і п'ють як чай, додаючи за смаком мед або цукор. Напій є полівітамінним засобом. Він регулює обмін речовин в організмі, має загальнозміцнюючу, кровотворну і протисклеротичну дію, благотворно впливає при серцево-судинних захворюваннях.

#### Відвар кори або настою листя обліпихи

Для приготування настою або відвару беруть одну столову ложку подрібненої сировини, заливають склянкою окропу, закривають кришкою і ставлять на киплячий водяний огрівник (настій — 15 хв, відвар — 30 хв). Потім знімають і проціджають.

В народній медицині рекомендується приймати всередину по столовій ложці 4—5 разів на день при поносі.

#### Сік обліпихи з настоями трав

До трьох склянок натурального соку обліпихи додають 50 г меду, склянку кип'яченої води, 0,5 склянки настоя в окропі п'яти листків м'яти польової або мелісі лимонної. Суміш ретельно перемішують і ставлять на 2 год на холод.

#### Пюре з моркви, гарбуза або кабачків з обліпихою

Моркву, гарбuz або кабачки миють, очищають, ще раз миють, ріжуть дрібними кусочками і варять при закритій кришці в мінімальній кількості води. Готове пюре протирають через друшляк, додають обліпихове пюре (на 2 частини овочевого пюре беруть 1 частину обліпихового), цукор і сіль за смаком, ретельно перемішують.

Рекомендується як лікувально-дієтичне харчування при виразковій хворобі шлунка, гіпо- і авітамінозах, як загальнозміцнюючий захід після інфекційних захворювань і тяжких хірургічних операцій.

*Добірку підготував А. П. ЛЕБЕДА*

## МІЖНАРОДНЕ СПІВРОБІТНИЦТВО

УДК 615.1:061.22.053 (1992)

### МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ З КАРДІОЛОГІЇ

25—27 квітня 1992 р. в м. Ялті відбулася міжнародна конференція з кардіології, яку організували Ялтинське науково-виробниче управління «Фармація» і німецькі фірми «Арднейміттельверк Дрезден ГмбХ» та «Гермед». На конференції з науковими повідомленнями виступили українські, російські та німецькі вчені.

Співробітники Українського НДІ кардіології ім. акад. М. Д. Страхеска та його директор чл.-кор. АН України, проф. В. А. Бобров виступили з доповідями по вивченню ефективності нового препарату бонекору при аритміях (суправентрикулярних, шлуночкових та ін.).

Вчені з Росії (С. Ф. Соколов, В. В. Лисковцев, А. П. Родіонов) розповідали про фармакологічні та фармакокінетичні властивості бонекору, можливості застосування його в клінічній практиці.

Доктор А. Хіллшер (Німеччина) поділилася клінічним досвідом застосування бонекору з іншими препаратами для лікування аритмій.

Усі виступаючі відзначили, що бонекор — новий ефективний протиаритмічний препарат, який може використовуватися для попередження приступів аритмій, а також для ліквідації останніх.

Проф. Ф. Терхааг розповів присутнім на конференції кардіологам про клінічну фармакологію блокатора бета-адренорецепторів — корданум, що застосовується для лікування артеріальної гіпертонії, ішемічної хвороби серця, гострого інфаркту міокарда. Автор цього повідомлення виступив з доповідю про перспективи експериментальних та клінічних досліджень серцево-судинних засобів і звернув увагу присутніх на необхідність розробки вченими України нових оригінальних кардіотропних препаратів.

Під час проведення конференції була організована виставка препаратів деяких фармацевтичних фірм Німеччини.

Інтерес у відвідувачів виставки викликали препарати фірми АВД, що демонструвалися. Це серцево-судинні (адверзутен, диланацін, допамін, коринфар, гемітон та ін.), протипухлинні (мітоксанtron), противревматичні (реводина), анальгезуючі (долконтрал, раденаркон) засоби, а також препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (абдоман, церукал, примамет) і порушень функції нервової системи (антелепсин, алемоксан, гідифен, лепінал).

Кардіологи, гастроenterологи, акушери-гінекологи, терапевти Ялти та інших міст України з інтересом знайомилися з препаратами фірми «Йенафарм», що використовуються для лікування порушень оваріально-менструального циклу (естріол, норетистерон, mestранол, кліноморм), захворювань центральної нервової системи (ліородин-депо, суклен) та ін.

Фірма «Анкерфарм» демонструвала протиастматичні аерозолі (арумет, арубендрол, артерол, новодрин) і засоби для лікування захворювань органу зору (арутимол, берліцитин, діабеніл, мідрум).

Відвідувачі виставки виявили інтерес до препаратів фірми «Фальберг — Ліст — Фарма» (бромгексин, норакін, фалімінт).

Таким чином, на науковій конференції і на виставці лікарі різних спеціальностей мали можливість одержати відомості про властивості серцево-судинних препаратів, а також познайомитися з тими ліками, що випускають деякі фармацевтичні фірми Німеччини.

I. С. ЧЕКМАН, чл.-кор. АН України, проф., зав. кафедрою фармакології  
Київського медичного інституту

Надійшла в редакцію 29.04.92.

## СТУДЕНТСЬКІ ОЛІМПІАДИ

Сучасна вища школа передбачає широке використання активних форм та методів навчання, які сприяють значному підвищенню творчих здібностей студентів. Серед таких форм та методів навчання у вузі ефективними є предметні олімпіади. В системі вищої медичної та фармацевтичної освіти ідея проведення олімпіад не нова. Однак удосконалення форм та методів організації їх проведення сприяло тому, що вони стали невід'ємною частиною в системі навчально-виховних заходів.

Незважаючи на те, що в різних учбових закладах і на кафедрах нагромаджений великий досвід проведення як міжінститутських предметних олімпіад, так і олімпіад у самих інститутах, ця форма роботи із студентами відмічається великою різноманітністю і рядом особливостей, у зв'язку з чим вона продовжує залишатись у центрі уваги і постійного вивчення.

УДК 614.27

I. A. ЄГОРОВ, д-р фармац. наук, проф., відповідальний секретар оргкомітету олімпіади  
**ПІДСУМКИ УКРАЇНСЬКОЇ ОЛІМПІАДИ З ФАРМАЦІЇ 1992 р.  
«ТВОРЧІСТЬ, ПРАЦЯ І СВЯТО»**

Харківський фармацевтичний інститут

Талановитих і працьовитих студентів зібрала Українська олімпіада з фармації у м. Харкові. З 20 по 23 квітня 1992 р. на базі Харківського фармацевтичного інституту проходили захоплюючі змагання, в яких студенти оспорювали право бути кращими по спеціальності фармація. Змагалися олімпійські команди Харківського фармацевтичного інституту і фармацевтичних факультетів Львівського та Запорізького медичних інститутів.

Протягом трьох днів йшла творча робота на етапах олімпіади: комплексне письмове завдання по п'яти профільних дисциплінах, конкурс практичних навичок (робота в аптекі) і конкурс на знання лікарської рослини та лікарської рослинної сировини.

Успіх у змаганнях залежав від уміння творчо підходити до роботи, від загальної ерудиції, а також від високих професійних навичок, набутих студентами під час навчання.

Для виявлення переможців було створено компетентне жюрі з високопрофесійних спеціалістів, до складу якого входило чотири професори, доктори фармацевтичних наук і вісім доцентів, кандидатів фармацевтичних наук, які повинні були оцінювати кращих найбільш підготовлених представників вищої школи, що здобули право представляти свій вуз у престижному конкурсі з обраної професії.

У прагненні стати спеціалістами високого класу, показати рівень знань і умінь, до якого має підтягуватися вся студентська молодь, взяли участь 12 студентів, для яких ці три дні стали днями напруженої праці.

Організаційний комітет під керівництвом проректора по навчальній роботі, заслуженого діяча науки України, доктора фармацевтичних наук, проф. П. О. Безуглого, ректорат, деканат Харківського фармацевтичного інституту визначили високі премії для переможців: перша премія — 1000 крб., друга — 800 крб., третя — 600 крб. і заохочувальні премії від 350 до 200 крб.

За підсумками олімпіади перше місце в особистому заліку з загальною сумою балів 140,8 (з 170 можливих) здобула студентка Львів-

ського медичного інституту Ольга Маркевич, друге місце (128,7 бала) — студентка Харківського фармацевтичного інституту Наталя Шевченко, третє місце (125,6 бала) — також студентка Харківського фармацевтичного інституту Тетяна Чулкова.

У командному заліку перемогли студенти Харківського фармацевтичного інституту, друге місце зайніла команда Запорізького, а третє — команда Львівського медичного інституту, які нагороджені цінними подарунками.

Конкурс допоміг побачити досягнення і слабкі місця в навчальних програмах вищої школи.

Вітаючи переможців, хочеться з упевненістю сказати, що доведене ними бажання стати кращими означає багато. Це насамперед є запорукою справжнього професіоналізму, джерелом радості і гордості за свій інститут, студенти якого вписали нову сторінку в його історію.

Надійшла в редакцію 28.02.92.

УДК 615.015:378

С. М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф., І. М. РИЖЕНКО

## ОЛІМПІАДА З ФАРМАКОЛОГІЇ — АКТИВНА ФОРМА НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ

Харківський фармацевтичний інститут

Предметні олімпіади на кафедрі фармакології Харківського фармацевтичного інституту проводяться 16 років, протягом яких мінялись і удосконалювались цілі, методи та форми її організації.

Основні завдання олімпіади з фармакології — підвищити інтерес студентів до предмета, що вивчається, розширити обсяг знань і навичок її учасників, створити додаткову можливість для реалізації творчого потенціалу студента-відмінника і допомогти кафедрі у зборі матеріалу для подальшого удосконалення процесу навчання всіх студентів.

Олімпіада з фармакології проводиться в три тури, протягом усього періоду навчання студентів на кафедрі.

На першому занятті викладачі кафедри дають повну інформацію студентам про мету та завдання проведення олімпіади, знайомлять з результатами таких олімпіад. Крім того, студенти можуть самостійно ознайомитися із спеціально розробленим положенням про олімпіаду, яке представлено в навчально-методичному кабінеті і є також в методичних вказівках для самостійної роботи студентів.

Принцип організації і проведення олімпіади такий: переможцями першого туру стали студенти, які протягом першого семестру мали відмінні оцінки з фармакології (останню студенти вивчають два семестри). Таким чином, в першому турі учасники олімпіади не тратять часу на виконання обсягу роботи, не зв'язаної з програмою з фармакології.

Переможці першого туру повинні на другому турі написати реферат з подальшою апробацією його у групі. Теми відбивають маловживчені, дискусійні, актуальні питання, наприклад, «Досягнення сучасної фармакології», «Оптимальний режим прийому ліків та їжі», «Гомеопатія і сучасна медицина».

Відповідне значення має апробація даних рефератів на практичних заняттях. Як правило, доповіді (не більше 20 хв) викликають активний інтерес у студентів групи: вони задають питання, беруть участь у дискусіях, що виникають у процесі обговорення доповідей. Переможцями другого туру вважаються студенти, реферат яких оцінений викладачем на «відмінно» і які успішно захистили його в групі. Тому переможцями цього туру олімпіади стають не всі його учасники.

При оцінці реферату враховується вміння студента розібратись у викладеній темі, інтерпретувати дані літератури, здатність його до логічних роздумів, а також вміння доступно і коротко викласти свою думку слухачам.

Слід відмітити, що особливістю цього туру є суспільно корисна спрямованість студентських рефератів. Так, кращі реферати зберігаються в навчально-методичному кабінеті кафедри, де їх у подальшому використовують студенти під час самопідготовки до занять. Крім того, вони являють інтерес при підготовці лекцій з фармакології і для товариства «Знання».

Третій тур олімпіади (за 3—4 тижні до початку екзаменаційної сесії) проходить за типом тестового екзамену. На такий достроковий екзамен виноситься 10—12 особливо важливих для фармакотерапії тем. Учасник третього туру олімпіади повинен письмово за 40 хвилин відповісти на індивідуальну тестову картку, завдання якої тісно пов'язано з програмним матеріалом з фармакології.

Студенти, які відповіли відмінно на всі питання тестової картки, вважаються переможцями олімпіади з занесенням оцінки «відмінно» в залікову книжку.

Отже, умови третього туру олімпіади пов'язані з програмою з фармакології і студентам не доводиться витрачати додатковий час: від них вимагається лише свідоме ставлення до своїх обов'язків — придбання знань.

Важливе значення у проведенні олімпіади має широка гласність її результатів. Про переможців трьох турів регулярно подається інформація на стенд «Екран успішності», що викликає безумовний інтерес у всіх студентів. Слід відмітити і форму поздоровлення переможців олімпіади, яка вже стала традиційною, коли на лекції завідуючий кафедрою в присутності всіх студентів в урочистій обстановці вручає переможцям залікові книжки з оцінкою «відмінно».

Таким чином, олімпіада з фармакології створює умови студентам для пізнавальної діяльності, максимальної творчості, інтелектуальної активності, сприяє вихованню у майбутнього спеціаліста цілеспрямованості, організованості, бажання удосконалювати знання і вміння наукового співробітника, а також компенсує витрати нашої «середньої освіти».

Надійшла в редакцію 29.05.92.

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ

УДК 615.2/3.074;543.257

А. О. МЕДВЕДОВСЬКИЙ, канд. фармац. наук, Т. В. ГЕРАСИМЧУК,  
Т. В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, зав. аптеч. відділом

**ВИЗНАЧЕННЯ СОЛЕЙ ОРГАНІЧНИХ ОСНОВ МЕТОДОМ АЛКАЛІМЕТРИЧНОГО  
ДВОФАЗНОГО (ЕКСТРАКЦІЙНОГО) ТИТРУВАННЯ В ПРИСУТНОСТІ  
КИСЛИХ БАРВНИКІВ**

Київський НДІ фармакології і токсикології

У попередніх повідомленнях (1—3) наведено дані про визначення солей органічних основ методом двофазного алкаліметричного титрування у присутності основних барвників — метиленового синього й етаクリдину лактату, яке відрізняється від традиційного алкаліметричного ти-

трування, включає екстракцію основи індикатора при встановленні еквівалентної точки і має ряд практичних переваг: в селективності, можливості титрування забарвлених рідин тощо.

Ми вважали за доцільне вивчити можливість застосування як індикаторів кислих (аніонних) барвників для алкаліметричного титрування солей органічних основ з метою розширення можливості визначення останніх в різних лікарських сумішах, що викликають утруднення при аналізі.

Літературних даних про алкаліметричне визначення, яке є універсальним для солей органічних основ і ґрунтуються на екстракції асоціатів з аніонними барвниками, нами не знайдено.

За об'єкти дослідження взято димедрол і платифіліну гідротартрат.

Для ілюстрації основних процесів, які проходять при утворенні іонних асоціатів, було вивчено систему, що містить сіль органічної основи — димедрол ( $\text{Dm}^+\text{Cl}^-$ ), кислий барвник — натрієву сіль бромфенолового синього ( $\text{Na}^+\text{BFC}^-$ ), середовище — двофазна система вода — хлороформ. При цьому спостерігалось утворення іонного асоціату жовтого кольору, що екстрагується хлороформом, з мольним співвідношенням  $\text{Dm}^+:\text{BFC}^- = 1:1$ . При поступовому підвищенні pH шляхом додавання розчину гідроокису натрію ( $[\text{NaOH}] < [\text{Dm}^+]$ ) з'являється і поступово посилюється фіолетове забарвлення хлороформового шару, що зв'язано з утворенням асоціату  $\text{Dm}_2^+\text{BFC}^-$ . В еквівалентній точці ( $[\text{NaOH}] = [\text{Dm}^+]$ ) спостерігається знебарвлення хлороформового шару внаслідок розкладу іонного асоціату і реекстракції  $\text{BFC}^-$ -іонів у водну фазу. Склад іонних асоціатів визначали фотометричним методами в ультрафіолетовій, видимій та ІЧ-ділянках спектра. При цьому також встановлено вірогідне утворення асоціату  $\text{Dm}^+:\text{BFC}^- = 3:1$ , що в літературі не описано.

Внаслідок вивчення оптимальних умов нами розроблені методи визначення димедролу і платифіліну гідротартрату.

### Метод двофазного алкаліметричного визначення димедролу

**Напівмікрометод.** Близько 0,0025 г димедролу (точна наважка) вміщують у широку пробірку або мірний циліндр на 25 мл, розчиняють в 1 мл води або до 1 мл 0,25% розчину препарату додають 3 мл хлороформу, 2 краплі 0,01% розчину індикатора бромфенолового синього і титрують краплями, збовтуючи після додавання кожної краплі, 0,02 н. розчином гідроокису натрію до знебарвлення хлороформового шару, що свідчить про кінець титрування.

1 мл 0,02 н. розчину гідроокису натрію відповідає 0,005836 г димедролу.

**Мікрометод.** Близько 0,005 г димедролу (точна наважка) розчиняють у 10 мл води. 1 мл одержаного розчину або 1 мл 0,05% розчину препарату вміщують у пробірку, додають 2 мл хлороформу, 2 краплі 0,01% розчину індикатора  $\text{BFC}$  і титрують краплями при збовтуванні 0,005 н. розчином гідроокису натрію до знебарвлення хлороформового шару.

1 мл 0,005 н. розчину гідроокису натрію відповідає 0,00146 г димедролу.

### Метод двофазного алкаліметричного визначення платифіліну

**Напівмікрометод.** Близько 0,005 г платифіліну гідротартрату (точна наважка) вміщують у пробірку, розчиняють в 1 мл води або до 1 мл 0,5% розчину препарату додають 3 мл хлороформу, 2 краплі 0,01% розчину індикатора бромфенолового синього і титрують краплями при збовтуванні 0,02 н. розчином гідроокису натрію до знебарвлення хлороформового шару.

1 мл 0,02 н. розчину гідроокису натрію відповідає 0,00487 г платифіліну гідротартрату.

**Мікрометод:** Близько 0,01 г платифіліну гідротартрату (точна на- важка) розчиняють у 20 мл води, 0,5 мл одержаного розчину або 0,5 мл 0,1% розчину препарату вміщують у пробірку, додають 1,5 мл хлороформу, 2 краплі 0,01% розчину БФС. Рідину титрують при збовтуванні до повного знебарвлення хлороформового шару 0,005 н. розчином гідроокису натрію.

1 мл 0,005 н. розчину гідроокису натрію відповідає 0,001219 г платифіліну гідротартрату.

Результати визначення димедролу і платифіліну гідротартрату наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці, результати визначення малих кількостей солей органічних основ (0,25—0,5 мг у пробі) цілком задовільні. Доречно за-

значити, що традиційний алкаліметричний метод титрування при фенолфталеїні й екстрагенті — суміші спирту з хлороформом у цьому разі дає незадовільні (завищенні) результати: за одержаними нами експериментальними даними — для димедролу 120—140 %, для платифіліну гідротартрату 130—140 % при досить нестійкому забарвленні індикатора.

Практичне значення пропонованого методу на відміну від традиційного полягає також у виключенні заважаючого алкаліметричному титруванню впливу вуглекислоти повітря.

Для розробки методик аналізу було взято нижче наведені лікарські суміші:

1. Димедролу  
Ефедрину гідрохлориду по 0,1  
Розчину натрію хлориду 0,9 % —  
250,0
2. Димедролу  
Ефедрину гідрохлориду по 0,005  
Цукру 0,2
3. Димедролу 0,0005  
Цукру 0,2
4. Платифіліну гідротартрату 0,0005  
Цукру 0,2
5. Платифіліну гідротартрату 0,005  
Фенобарбіталу 0,02  
Цукру 0,2

У першій лікарській формі димедрол визначають у 2 мл розчину у присутності 2 мл хлороформу, 2 крапель 0,01% розчину БФС і титрують 0,005 н. розчином гідроокису натрію, як зазначено вище (див. мікрометод).

Ефедрину гідрохлорид визначають за різницею з димедролом алкаліметрично у присутності спирто-хлороформової суміші (1:1), натрію-

Таблиця 2

Результати визначення інгредієнтів в лікарських сумішах

№ пропи-су	Вміст препарату в наважці, г	Знайдено	
		г	%
1	0,0008133	n=3 0,0008267	101,65
2	0,002910	n=3 0,002940	101,06
3	0,000550	n=3 0,000568	103,23
4	0,005166	n=3 0,005134	99,39
5	0,000541	n=3 0,000558	103,18

хлорид — у відтитрованій рідині (після визначення ефедрину гідрохлориду) методом Мора.

Для визначення димедролу (суміш 2) близько 0,1 г порошку вміщують у пробірку, розчиняють в 1 мл води, додають 2 краплі 0,01% розчину бромфенолового синього, 3 мл хлороформу і титрують краплями 0,02 н. розчином гідроокису натрію, як зазначено вище (див. напівмікрометод). Ефедрину гідрохлорид визначають у відтитрованій рідині методом Мора.

Димедрол у суміші 3 і платифіліну гідротартрат у суміші 5 визначають у наважці, що відповідає середній масі одного порошку, мікрометодом.

У суміші 4 платифіліну гідротартрат визначають у наважці, що дорівнює середній масі порошку, напівмікрометодом. Фенобарбітал визначають у відтитрованій рідині з додаванням етилового спирту, фенолфталеїну алкаліметрично.

Результати визначення вмісту інгредієнтів у розглянутих лікарських формах наведені в таблиці 2.

### Висновки

Розроблений алкаліметричний метод двофазного (екстракційного) титрування солей органічних основ (на прикладі димедролу та платифіліну гідротартрату) у присутності кислого барвника — бромфенолового синього як індикатора. Метод селективний, експресний і досить чутливий — дозволяє визначити до 0,3—0,5 мг препарату.

Наведені методики аналізу п'яти лікарських форм можуть бути виконані в умовах аптеки.

1. Медведовський А. О., Герасимчук Т. В., Кoval'чук Т. В. // Фармац. журн.— 1991.— № 5.— С. 48—52.
2. Медведовський А. О., Кoval'чук Т. В., Герасимчук Т. В. // Там же.— 1990.— № 2.— С. 48—51.
3. Медведовський А. О., Кoval'чук Т. В., Герасимчук Т. В. // Там же.— 1989.— № 4.— С. 43—46.

Надійшла в редакцію 21.01.92.

УДК 615.074:543.544

П. С. КОЛТУН, зав. лаб., А. С. КОЗИРЄВА, Г. В. ТКАЧУК,  
О. К. БАГРІЙ, канд. фармац. наук

### МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ В УМОВАХ АПТЕКИ

ВО «Фармація» Вінницького обласного  
Вінницький медичний інститут ім. М. І. Пирогова

Парацетамол (п-ацетамінофенол) застосовують як жарознижувальний, обезболюючий та протизапальний засіб самостійно і в суміші з ацетилсаліциловою кислотою, кофеїном-бензоатом натрію (4). Згідно з ДФ Х (ст. 505) визначення парацетамолу проводять нітритометричним методом після кип'ятіння протягом 60 хв з розведеною хлороводневою кислотою із зворотним холодильником. Описано спектрофотометричне визначення препарату (1, 2). Однак ці методи складні у виконанні, вимагають значних втрат часу або спеціальної апаратури і практично не можуть бути застосовані в умовах аптеки. В аптеках готують суміш парацетамолу з ацетилсаліциловою кислотою та кофеїном-бензоатом натрію у вигляді заготовок, які згідно з наказом МОЗ СРСР № 582 від 30.04.85 р. підлягають аналізу. Оскільки до складу молекули препарату входить OH-група фенольного характеру, ми вивчили можливість визначення парацетамолу броматометричним способом в кислому середовищі (3).

## Методика визначення парацетамолу в субстанції

0,2 г препарату (точна наважка) розчиняють у воді при слабкому нагріванні і збовтуванні в мірній колбі місткістю 100 мл. Розчин охолоджують і доводять водою до мітки. 10 мл розчину вносять у колбу, додають 15 мл розведеної сірчаної кислоти, 5 мл 10% розчину калію броміду, 5 крапель розчину метилового оранжевого і титрують 0,1 н. розчином калію бромату до зникнення червоного забарвлення.

1 мл 0,1 н. розчину калію бромату відповідає 0,003779 г парацетамолу. Г-екв. дорівнює  $\frac{M.M.}{4}$ . Паралельно проводять контрольний дослід.

Для порівняння результатів визначення парацетамолу препарат однова-  
ночно визначають фармакопейним методом.

*Результати визначення парацетамолу  
броматометричним та фармакопейним  
методами*

Наважка, г	Витрачено тиктранту, мл	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
---------------	-------------------------------	----------------	--------------------------------

### Броматометричний метод

0,21015	5,7	98,9	$\bar{X}=98,86$
0,21500	5,8	98,43	$\sigma=0,593$
0,18560	5,1	99,77	$\sigma_x=0,264$
0,21005	5,7	98,95	$I_{0,95}=0,73$
0,20195	5,45	98,24	$A=\pm 0,74 \%$

### Фармакопейний метод

0,2713	17,6	99,06	$\bar{X}=98,95$
0,2692	17,45	99,0	$\sigma=0,103$
0,2599	16,8	98,9	$\sigma_x=0,046$
0,2591	16,8	99,0	$I_{0,95}=0,13$
0,2613	16,9	98,8	$A=\pm 0,13 \%$

Примітка: 1. На титрування в контролльному досліді витрачено 0,2 мл 0,1 н. розчину калію бромату.

2. Коефіцієнт поправки 0,1 М. розчину нітрату натрію становить 1,01.

0,25 г препарату (точна наважка) переносять в конічну колбу місткістю 100 мл, додають 10 мл розведеної хлороводневої кислоти і кип'ятять протягом 60 хв із зворотним холодильником. Далі визначення ведуть, як зазначено в статті «Нітратометрія» (ДФ X) (див табл.).

1 мл 0,1 М. розчину нітрату натрію відповідає 0,01512 г парацетамолу.

## Висновок

Опрацьовано методику, яка характеризується простотою виконання, і легко реалізується в умовах аптеки для аналізу парацетамолу у субстанції в суміші з ацетилсаліциловою кислотою, кофеїном-бензоатом натрію, які не заважають його визначенню.

- Государственная фармакопея СССР.— 10-е издание.— М.: Медицина, 1968.— С. 516, 799.
- Ковальчук Т. В. // Фармац. журн.— 1967.— № 3.— С. 27—28.
- Максютина Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм.— К.: Здоров'я, 1976.— С. 108—110.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х ч.— М.: Медицина, 1986.— Ч. 1.— С. 186.

Надійшла в редакцію 10.01.92.

## **ПОСТАНОВИ. НАКАЗИ. РОЗПОРЯДЖЕННЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Верховна Рада України постановила внести зміни і доповнення до Закону Української РСР «Про статус і соціальний захист громадян, які потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи» і прийняла його у новій редакції.

Пропонуємо деякі положення цього Закону щодо медикаментозного забезпечення осіб, які віднесені до категорії тих, що потерпіли від Чорнобильської катастрофи.

Для встановлення пільг і компенсацій статтею 14 визначені такі категорії осіб, що потерпіли внаслідок Чорнобильської катастрофи.

**Перша категорія** — інваліди з числа учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС та потерпілі від Чорнобильської катастрофи, стосовно яких встановлено причинний зв'язок інвалідності з Чорнобильською катастрофою, хворі внаслідок Чорнобильської катастрофи на променеву хворобу, а також особи, захворювання яких пов'язано з наслідками Чорнобильської катастрофи.

**Друга категорія** — учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, які працювали у 1986 році в зоні відчуження незалежно від кількості робочих днів, у 1987 році — не менше 10 робочих днів, а також потерпілі від Чорнобильської катастрофи з числа евакуйованих у 1986 році із зони відчуження і осіб, які постійно проживали у зоні безумовного (обов'язкового) відселення з моменту аварії не менше ч'яти років.

**Третя категорія** — діти, у яких дози опромінення щитовидної залози перевищують рівні, встановлені Міністерством охорони здоров'я України, учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з числа осіб, які працювали у зоні відчуження протягом 1987 року від одного до десяти робочих днів, а у 1988—1990 роках — не менше 14 календарних днів, а також потерпілі від Чорнобильської катастрофи, які постійно працюють або постійно працювали чи постійно проживають або проживали на територіях зон безумовного (обов'язкового) та гарантованого добровільного відселення (не віднесені до другої категорії).

**Четверта категорія** — особи, які постійно проживають або постійно працюють на території зони посиленого радіоекологічного контролю.

Крім встановлених цією статтею категорій осіб, право на пільги, передбачені цим Законом, мають особи, які тимчасово працювали у 1986 році на території зони безумовного (обов'язкового) відселення не менше 14 календарних днів, а у 1987 році — не менше місяця або на території зони гарантованого добровільного відселення в 1986—1987 роках — не менше трьох місяців за умови, що їх було направлено в ці зони за розпорядженням міністерств, відомств, виконавчих комітетів обласних Рад народних депутатів.

Громадяни, які брали участь у ліквідації інших ядерних аварій та випробувань, у військових навчаннях із застосуванням ядерної зброї, належать до першої, другої або третьої категорій. Порядок визначення цих категорій встановлюється Кабінетом Міністрів України.

Особам, віднесеним до категорій 1, 2, 3, 4, та громадянам, які тимчасово працювали на територіях зони безумовного (обов'язкового) відселення та зони гарантованого добровільного відселення у 1986—1987 роках, поряд з іншими пільгами передбачено безоплатне придбання ліків за рецептами лікарів.

Статтею 27 визначено дітей, які належать до потерпіліх від Чорнобильської катастрофи. До цієї категорії належать неповнолітні діти, які:

- евакуйовані із зони відчуження,
- проживають або проживали у зоні безумовного (обов'язкового) відселення,
- проживають або проживали у зоні гарантованого добровільного відселення,
- проживають або проживали на момент аварії або не менше трьох років у зоні посиленого радіоекологічного контролю,
- народилися після 26 квітня 1986 року від одного з батьків, який є учасником ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС або потерпілим від Чорнобильської катастрофи, за умови, що ці діти опосередковано могли зазнати впливу радіоактивного опромінення, внаслідок опромінення одного з батьків,
- одержали дозу опромінення щитовидної залози внаслідок Чорнобильської катастрофи, яка перевищує рівні, встановлені Міністерством охорони здоров'я України, або хвороби яких визнано такими, що пов'язані з впливом наслідків Чорнобильської катастрофи,

— втратили внаслідок Чорнобильської катастрофи одного з батьків.

В частині медикаментозного забезпечення потерпілим дітям та їх батькам Законом передбачено безоплатне придбання ліків за рецептами лікарів.

Фінансування витрат, пов'язаних з введенням в дію цього Закону, здійснюється за рахунок коштів, що виділяються на ліквідацію наслідків Чорнобильської катастрофи.

Міністерством охорони здоров'я України (лист від 06.04.92 р. а 2-25-84) роз'яснено порядок формування роздрібної ціни на етиловий спирт. За цим листом *роздрібна ціна на етиловий спирт* у чистому вигляді або в суміші з іншими інгредієнтами, що відпускається за рецептами (вимогами) населенню та закладам охорони здоров'я, формується аналогічно ціні медикаментів, на які не встановлено регульованих роздрібних цін. Відпуск етилового спирту медичним кооперативам, спільним підприємствам цього профілю, лікарям, що займаються індивідуальною трудовою діяльністю, слід здійснювати за договірними цінами, але не нижче діючої роздрібної ціни. Відпуск етилового спирту з аптечних установ здійснюється тільки для медичних цілей.

Суму збитків при нестачі, крадіжках етилового спирту слід встановлювати відповідно до вказівки, затвердженої постановою Головного управління цінової політики Міністерства економіки України від 30.04.92 р. № 16, згідно з якою вартість збитків по всіх видах та марках етилового спирту, спирту етилового технічного, спирту етилового ректифікованого визначається, виходячи з оптово-відпускої ціни підприємств-виготовників з врахуванням податку на добавлену вартість. До визначеній таким чином ціни застосовується коефіцієнт 8.

Наказом МОЗ України від 17.04.92 р. № 68 визнано такими, що втратили чинність, заставні ціни на аптечний посуд (додатковий прейскурант № 025—1978/264 від 30.05.1991 р., розділ IX, затверджений МОЗ СРСР).

Встановлено, що з 1 травня 1992 року роздрібна ціна на аптечний посуд формується, виходячи з вільної відпускої (оптової) ціни виробника та націнки, встановленої виробничими об'єднаннями «Фармація» (аптеки) і погодженої з місцевими органами влади. Від населення аптечний посуд, що був у вжитку, приймається аптеками за діючими роздрібними цінами. При надходженні нових партій аптечного посуду від постачальників в аптечній мережі необхідно здійснювати переоцінку запасів посуду відповідно до нової ціни. Керівництво аптечних установ зобов'язано запезпечити безперешкодний прийом від населення аптечного посуду, що був у вжитку, а також своєчасно інформувати населення про зміни ціни на аптечний посуд.

Постановою Кабінету Міністрів України від 11.07.92 року № 389 з метою соціального захисту окремих категорій населення встановлено з 1 липня (1992 року):

— безоплатний відпуск медикаментів за рецептами лікарів при амбулаторному лікуванні пенсіонерів з числа колгоспників, робітників і службовців, які одержують пенсію за віком, по інвалідності та втраті годувальника у мінімальних розмірах (за винятком осіб, які одержують пенсію на дітей у разі втрати годувальника),

— відпуск медикаментів з оплатою 50 % їх вартості за рецептами лікарів при амбулаторному лікуванні дітям віком від 3 до 6 років.

Втрати по наданню зазначених пільг у 1992 році проводяться за рахунок загальних асигнувань, виділених на утримання медичних закладів на поточний рік.

В. П. СОБОЛЕВСЬКИЙ,  
проводний інспектор НВО «Укрфармація»

## Содержание

ПЕРВЫЕ ФАРМАЦЕВТЫ УКРАИНЫ, ПОЛУЧИВШИЕ УЧЕНЫЕ ЗВАНИЯ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОГО ЧЛЕНА, ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА И СОВЕТНИКА ИНЖЕНЕРНОЙ АКАДЕМИИ И АКАДЕМИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ УКРАИНЫ. 10. ПУТИ ПРИВАТИЗАЦИИ АПТЕК. Пономаренко Н. С., Перцев И. М., Заго-

ровская Л. Т., Москаленко Л. Г. Некоторые экономические обоснования приватизации аптек. 11. ИЗ ОПЫТА НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ. ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ. Лебеда А. Ф. Использование плодов и листьев облепихи. 14, 78, 83. ФОРМЫ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ РЫНОЧНЫХ ОТНОШЕНИЙ. Дмитриевский Д. И., Немченко А. С., Подколзина Р. И. Страховая рецептура — путь к доступности лекарственной помощи. 15. ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. Омельченко А. Г., Миссева Л. Н., Покотило Л. Н., Глебова Л. Н., Гутман Р. И., Магерамова А. В., Музыка Т. Ф., Носкова Л. А., Чередниченко В. Д. Кто отстоит интересы аптечной службы? 17. О. КОНЦЕПЦИИ ПЕРЕСТРОЙКИ ВЫСШЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ. Перцов И. М., Пономаренко Н. С., Парновский Б. Л., Шевченко Л. Д., Предко В. С. О концепции последипломного обучения. 19. ИЗ ОПЫТА ПРЕПОДАВАНИЯ. Синча Н. И., Белоус Л. И., Коваленко Н. В. Внедрение активных методов обучения студентов на кафедре организации и экономики фармации. 22. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ. Дихтярев С. И., Абелян В. А. Применение ферментов для преобразования полисахаридов. 25. Викторов А. П., Голопихо Л. И. Клиническая фармакология основных диуретических лекарственных средств для лечения детей. 30. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Дроговоз С. М., Зунаец И. А. Значение зависимости «структура — активность» для целенаправленного поиска эффективных анальгетиков. 36. Комарица И. Д., Чабан И. Г., Герман В. М. Синтез, свойства и антимикробное действие 6-арилазо-7-метил-5-окси-2,3-дигидротиазоло [4,5-*b*] пиридин-2-онов. 39. Дроговоз С. М., Слыжков В. В., Е. Ранхель Санчес, Безуглый П. А., Штефан Л. М., Бригыда Н. В. Синтез и фармакологическая активность производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -антрахинонмалонаминовых кислот. 43. Муравьев И. А., Музалева Н. В. Исследование процесса стабилизации порошков по прописям «антигриппина». 48. Росик Г. Г., Зинченко А. А., Резниченко А. А. Количественное определение влажности в растительном сырье (девясил высокий) с летучими биологически активными веществами. 51. Тюкавкина Н. А., Литвиненко В. И., Ручкин В. Е., Руленко И. А., Ахтанова Н. К., Колесник Ю. А., Попова Т. П., Аммосов А. С. Анализ компонентов ликвидрона и халкорина методом высокоеффективной жидкостной хроматографии. 54. Гром О. Л., Новикович А. М., Терещук С. И., Левицкая О. Р., Зиньха В. И. Анализ потребления лекарственных средств амбулаторными больными, получающими лекарства бесплатно и на льготных условиях. 58. ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ. Головкин В. А., Дудева О. В., Береговая Е. Г., Тишкун В. С., Куклес Г. И. Разработка состава и технологии суппозиториев с калия малатом. 61. Мынка А. Ф., Калашников В. П., Огурцов В. В. Количественное определение лекарственных средств производных сложных эфиров, аминоспиртов и диа哩 (арил) алифатических кислот при помощи ИК-спектроскопии. 64. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Фартушный А. Ф., Мужсановский Э. Б. Определение ферроцерона в таблетках и в биологическом материале. 67. Дащевский А. М., Борзунов Е. Е. Изучение кинетики высвобождения лекарственного вещества из гранул иммобилизованного препарата К. 69. Бубенчикова В. Н., Попова Т. П., Бескоровайный В. И., Ковалев И. П., Литвиненко В. И. Метоксифлавоны василька ложнопятнистого. 71. Березняков И. Г. Применение дофаминовой нагрузки у больных гипертонической болезнью. 72. Чекман И. С., Бударин Л. И., Сахарчук И. И. Возможные изменения свойств лекарственных средств в капиллярах организма. 73. Березняков И. Г. Лечение гипертонической болезни в зависимости от состояния симпато-адреналовой системы. 75. Блавацкая О. Б. Прогнозирование потребности в некоторых стоматологических препаратах. 77. НОВОСТИ ФАРМАЦИИ. В ЛАБОРАТОРИЯХ УЧЕНЫХ. Загорий В. А., Денисов Н. Д., Мельник Н. С. Парлодел — эффективное средство при бесплодии и паркинсонизме. 79. Драник Л. И., Ковалев И. П., Долганенко Л. Г., Бублик Н. П. Новое фенольное соединение ромашки аптечной. 80. МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО. Чекман И. С. Международная конференция по кардиологии. 84. СТУДЕНЧЕСКИЕ ОЛИМПИАДЫ. Егоров И. А. Итоги Украинской олимпиады по фармации 1992 г. «Творчество, труд и праздник». 85. Дроговоз С. М., Рыженко И. М. Олимпиада по фармакологии — активная форма обучения студентов. 86. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКИМ РАБОТНИКАМ. Медведовский А. А., Герасимчук Т. В., Ковалчук Т. В. Определение солей органических основ методом алкалиметрического двухфазного (экстракционного) титрования в присутствии кислых красителей. 87. Колтун П. С., Козырева А. А., Ткачук А. В., Багрий А. К. Методика определения парацетамола в условиях аптеки. 90. ПОСТАНОВЛЕНИЯ ПРИКАЗЫ. РАСПОРЯЖЕНИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ. 92.

**ДО УВАГИ**

**КЕРІВНИКІВ ЛІКАРЕНЬ, ГОСПІТАЛІВ, ПОЛІКЛІНІК,  
ЛАБОРАТОРІЙ, ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЦЕНТРІВ,  
НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ ТА ІСПИТОВИХ ІНСТИТУТІВ  
МЕДИЧНОЇ ТЕХНІКИ!**

**ПРОВАДИМО ПРОДАЖ**

**БЕЗ ТОРГОВИХ ЗНИЖОК І ПОСЕРЕДНИЦЬКИХ ПОСЛУГ**

**СТЕРИЛІЗАТОРІВ ПОВІТРЯНИХ:**

**ГП-20, ГП-40, ГП-80-1, ГП-4**

**(для стоматологічних кабінетів,  
манікюрних, педікюрних,  
косметичних кабінетів),**

**а також фільтрів „ЛАЙК“  
будь-яких модифікацій**

**ОПЛАТА В ҚАРБОВАНЦЯХ ПО ПЕРЕРАХУВАНЮ**

**ОПТОВИМ ПОКУПЦЯМ ЗНИЖКА ДО 5 %**

**ЗВЕРТАТИСЯ НА АДРЕСУ:**

*272300, м. Белгород-Дністровський Одесської області,  
вул. Маяковського, 59, Медико-інструментальний завод*

Телефони: відділ збуту 2-69-19 04849  
заст. директора 2-26-88 04849  
Телекс 732135 «ТАБЛО»

**ВАШІ ЗАМОВЛЕННЯ БУДУТЬ ВИКОНАНІ  
У НАЙКОРОТШІ СТРОКИ З ВИСОКОЮ ЯКІСТЮ  
ОБСЯГ ЗАМОВЛЕНЬ НЕ ОБМЕЖЕНИЙ**

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Доводимо до Вашого відома,  
що Миколаївською виробничо-комерційною  
компанією «ТВМ»  
освоєно випуск місцевоанестезуючого засобу

## ЛІДОКАІН

2 % розчин в ампулах по 2 мл

Препарат дозволений до застосування

Фармокологічним комітетом  
Міністерства охорони здоров'я України

Випускається на основі сировини  
фірми «ВАСФ», Німеччина

Ціна 2 крб. 50 к. за ампулу

Поставка препарату не обмежена,  
відвантаження провадиться протягом семи днів  
з моменту оплати  
залізничним транспортом на склад покупця  
або самовивезенням.

Умови поставки — попередня оплата.

Розрахунковий рахунок виробничо-  
комерційної компанії «ТВМ»:

000467155 у відділенні «Стройкомплекс»  
Промбудбанку м. Миколаєва,  
МФО 326212

Адреса компанії «ТВМ»:

Україна, 327028, м. Миколаїв, вул. Гмірьова, 1

Тел. 0512 23-80-00

Компанія «ПОЛІМАРКЕТ ЛТД» пропонує

**АПАРАТ МАЛОГАБАРИТНИЙ  
ЕЛЕКТРОТЕРАПЕВТИЧНИЙ**

**„META-1“**

- ▼ «META-1» — комплексний електротерапевтичний апарат, єдиний у вітчизняній практиці прилад, що дає можливість обслуговувати хворого як у клініці, так і вдома.
- ▼ Тільки в апараті «META» поєднані властивості постійного та імпульсивного струмів, що дозволяє проводити електрофорез, гальванізацію, електромасаж, електронаркоз, електроанальгезію, електротон, електростимуляцію всіх видів.
- ▼ Невеликі габарити і вага, простота у поводженні, велика енергоємність, повний набір відомих типів електротерапевтичного діяння дають можливість використовувати апарат «META» в хіургії, гінекології, травматології, анестезіології та інших галузях медицини.
- ▼ Докладна інструкція застосування і конструктивна безпечність дають можливість працювати з апаратом медперсоналу будь-якої кваліфікації.
- ▼ У світовій практиці відсутній аналогічний універсальний апарат, який би поєднував у собі значну кількість лікувальних функцій з повним набором рівнів лікувального діяння.

*Орієнтовна вартість апарату — 15 000 крб.*

*Заявки просимо надсилати на адресу:  
281900, Україна, Кам'янець-Подільський,  
Хмельницьке шосе, 32,  
тел. (038-49) 2-82-31, 2-52-23, телекс 291334 МАГНІТ.*



ПІДПРИЄМСТВО АРЦНЕЙМІТТЕЛЬВЕРК

ДРЕЗДЕН ГМБХ

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH

До відома лікарів та фармацевтів

## НЕСТЕРОІДНИЙ ПРОТИРЕВМАТИЧНИЙ ЗАСІБ

## РЕВОДИНА

Міжнародна назва «Диклофенак»

## ПОКАЗАННЯ ДО ВЖИВАННЯ

- ХРОНІЧНИЙ РЕВМАТОІДНИЙ АРТРИТ ● АНКІЛОЗНИЙ СПОНДІЛІТ ● ДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ СУГЛОБІВ — АРТРОЗИ
- СПОНДІЛОАРТРОЗИ ● ПОЗАСУГЛОБОВИЙ РЕВМАТИЗМ ● ХРОНІЧНА ПОДАГРА

Добова доза препарату при гострому стані захворювання на початку лікування становить 50 мг тричі на день. При тривалому лікуванні препарат доцільно призначати у підтримуючих дозах по 25 мг два-три рази на добу.

Таблетки РЕВОДИНИ вживають під час їжі або після неї не пережовуючи.

**ДОЗА** і тривалість лікування встановлюється лікарем індивідуально для кожного хворого.

РЕВОДИНА у більшості випадків не проявляє побічної дії. При тривалому лікуванні необхідно аналізувати картину крові та функцію печінки.

Більш детальну інформацію по препарату РЕВОДИНА Ви можете одержати в Українському науково-дослідному центрі фармації (м. Київ-32, вул. Комінтерну, 16) та у представництві фірми «ГЕРМЕД» (м. Київ-195, вул. Командарма Каменева, 4-а), відповідні телефони: 244-30-98, 296-18-67.

Український науково-дослідний центр „Фармації“