

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ ЖУРНАЛ 5-6 / 1992

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. І. АБРАМОВА (головний редактор), А. Л. БОЙКО, Е. є БОРЗУНОВ,
В. О. БОРИЩУК, В. Г. ВАРЧЕНКО, О. П. ВІКТОРОВ, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ
(заступник головного редактора), О. М. ГРИЦЕНКО, Т. А. ГРОШОВИЙ, Ю. І. ГУБ-
СЬКИЙ, О. П. ГУДЗЕНКО, С. І. ДИХТАРЬОВ, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, Т. В. КО-
ВАЛЬЧУК, В. Й. КОНДРАТЮК, І. П. КРУЦЕНКО, В. П. КУХАРЬ, В. І. ЛИТВИ-
НЕНКО, М. О. ЛОЗИНСЬКИЙ, О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО, В. В. ПАВЛЮК, І. М. ПЕР-
ЦЕВ, М. С. ПОНОМАРЕНКО (заступник головного редактора), Т. Д. ПОПОВА,
К. М. СИТНИК, А. В. СТЕФАНОВ, О. І. ТИХОНОВ, В. П. ЧЕРНИХ (заступник голов-
ного редактора), Т. К. ШУРАЄВА (відповідальний секретар).

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. Г. БАБЯК, Р. О. БЕРЯК, Я. А. БУРКОВСЬКИЙ, О. І. ГРИЗОДУБ, І. М. ГУБ-
СЬКИЙ, С. М. ДРОГОВОЗ, М. О. КАЗАРІНОВ, Т. Г. КАЛЕНЮК, В. В. КАСЬЯНЕН-
КО, В. М. КАШПЕРСЬКА, Ю. Л. КИРЕЄВ, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРИТНЮК,
Л. О. КОСТЕНКО, В. П. КРАМАРЕНКО, В. В. КУЗЬМЕНКО, О. І. ЛУЙК, М. О. ЛЯ-
ПУНОВ, Н. П. МАКСЮТИНА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Н. В. МАС-
ЛОВА, Є. Ф. ПАКРИШ, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, О. А. ПАХОМОВА, В. В. ПЕТРЕН-
КО, В. І. ПРОКОПІШИН, М. А. ЛЯТОШЕНКО, Л. О. СЕМИКІНА, В. П. СТРИЙ,
А. Я. СЯТИНЯ, А. І. ТАТАРСЬКА, Ф. П. ТРІНУС, І. С. ЧЕКМАН, А. В. ЧУБЕНКО,
Н. І. ШАРИКІНА, В. П. ШЕРШУН.



ПЕРША УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

Згідно з постановою Кабінету міністрів України від 8 жовтня 1992 р.
№ 571 на базі Харківського фармацевтичного інституту, що ліквіду-
ється, створено Українську фармацевтичну академію.

Заснований в 1921 р. Харківський фармацевтичний інститут став
провідним вузом у фармацевтичній освіті і значним науковим центром
фармації. З дня свого заснування інститут випустив понад 15 тис. спе-
ціалістів для вітчизняної і закордонної охорони здоров'я. Промислові-
стю випускається більш як 15 лікарських препаратів, розроблених
науковцями інституту.

Створено відповідну матеріально-технічну базу: побудовано зразко-
вий комплекс інститутських споруд, який об'єднує навчальні корпуси,
аудиторний блок, навчально-виробничу аптеку, спортивно-оздоровчий
корпус, гуртожитки, іdalальні, що дає можливість додатково випускати
спеціалістів нових профілів для потреб галузі і провадити наукові до-
слідження на рівні сучасних вимог.

Фармацевтична громадськість щиро вітає ректора академії проф.
В. П. Черних, професорсько-викладацький склад, працівників академії
та студентів з цією урочистою подією.



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5-6

Двомісячний
науково-практичний
журнал

ВЕРЕСЕНЬ — ГРУДЕНЬ
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.
Київ • АСВ • 1992

ЗМІСТ

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ — СПІЛЬНА ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ, ПРАКТИКИ ТА МЕДИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

Мальцев В. І., Кондратюк В. Й., Черних В. П., Распутняк С. Г., Крученко І. П. Стан та заходи по забезпеченню населення України лікарськими засобами	3
Кондратюк В. Й. Фармакологічний комітет Міністерства охорони здоров'я України створено	8
Георгієвський В. П. Про створення Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я України	10

ПРО ДЕЯКІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ МЕДИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ

Павлюк Ю. В., Євсєєва Р. М., Косаленко В. І. Завдання і функції асоціації «Вітафарм» — виробників натуральної продукції для охорони здоров'я та лікарських засобів	11
Павлюк Ю. В., Жовтjak В. М. Про заходи по створенню підприємств по виробництву вакцин в Україні	13

ДО ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ ПРОБЛЕМИ ПРОТИРАДІАЦІЙНОГО ЗАХИСТУ

Оболенцева Г. В., Френкель Л. А., Георгієвський В. П., Дихтяров С. І., Спирidonов В. Н. Флавоноїдні препарати з протирадіаційною дією	14
---	----

ФІТОТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ

Гриценко О. М., Перевозченко І. І., Кобзар А. Я., Янішевська Н. О. Фіто-профілактичне та фітотерапевтичне обслуговування населення: реальність і перспективи	15
Шевченко Л. Д., Казакова В. С., Глубоков С. Г. Застосування лікарських рослин при лікуванні геморою	19

ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ЛІКУВАЛЬНУ ПРАКТИКУ

Грінченко В. А., Жарко Т. Р. Актуальні проблеми впровадження нових ліків	20
--	----

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

Фурса М. С., Талащова С. В., Кручиніна С. А., Литвиненко В. І., Комаренко М. Ф., Амосов О. С., Дъоготь А. В., Тржецінський С. Д., Корнієвський Ю. І. Деякі аспекти хімічних досліджень сполук первинного та вторинного обміну видів родини валеріанових	24
Чекман І. С. Кардіотонічні лікарські засоби	29

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Сальникова С. І., Дроговоз С. М. Оптимізація пошуку синтетичних гепатопротекторів	35
Коваленко С. І., Синяк Р. С., Мазур І. А., Беденічев І. Ф., Стеблюк П. М. Антioxидантна і противіробна активність іліденгідразидів (3,4-дигідро-4-оксоХіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти	38
Ляпунов М. О., Іванов Л. В., Безугла О. П., Жданов Р. І., Цимбал Л. В. Дослідження агрегатів поверхнево-активних речовин (ПАР) методом спінових зондів	40
Мохорт М. А., Вовк Н. Б., Перцев І. М., Киричок Л. М., Серединська Н. М. Біофармацевтичні та фармакологічні дослідження мазі з мефенаміну натрієвою сільлю	45

Гунько В. Г., Перцев І. М., Купріянов-Ашин Е. Г., Поцелуєва Л. О., Баранова А. О. Розробка складу і технології мазей бактеріальної рибонуклеази (біназі) та їх біофармацевтичне дослідження	50
Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Вишневська Л. І. Вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей фенольного гідрофільного препарату прополісу	53
Попов А. І. Елементний склад трави звіробою	56
ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКІВ	
Маркова О. В., Грошовий Т. А., Любін В. Й., Демченко В. О. Оптимізація технології виробництва таблеток	59
Устяниць Є. П. До оптимізації капсулювання таблеток двоопуклої форми	63
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ	
Зоря Б. П., Петренко В. В., Садівський В. М., Басма Е. М. Спектрофотометричне визначення деяких амінокислот за реакцією з алоксаном	67
Калашников В. П., Шкадова А. І., Попова Т. Г. Фотоколориметричне визначення аміназину й етанеразину в лікарських формах	68
Свінчук В. С. Кількісне визначення кефалозу в біологічних рідинах	69
Муравйов І. О., Манджигадзе Т. Ю. Про стандартизацію грудного еліксиру за вмістом гліциризинової кислоти	71
Нечай Р. Є. Механізм ефективності ацетилцистеїну і тауруну при отруєнні хлорвінними отрутами	73
НОВИНИ МЕДИЦИНІ І ФАРМАЦІЇ.	
З ДОСВІДУ КЛІНІЧНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ	
Вікторов О. П., Щербак О. В., Подолець Т. Т. Використання есенціале у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет з ураженням гепато-біліарної системи	74
Чекман І. С., Столлярчук О. О., Гайовий В. І. Експериментально-клінічна характеристика препарату «Фенікаберан»	76
НЕКРОЛОГ	
Пам'яті Марії Семенівни Шрайбер	79
В ЛАБОРАТОРІЯХ УЧЕНИХ	
Шумейко В. М. Перспективи використання біокисних метал-силікатних сполук у хіміко-фармацевтичній промисловості України	80
ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ	
Мусієнко Н. М., Мнушко З. М., Тарасюк В. В. Основи створення фармацевтичного ринку за рубежем	81
НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ	
Деєтирьова Т. В., Казакова В. С., Спесівцева З. С., Христенко Л. А., Швагер І. Г., Шевченко Л. Д., Василенко Л. Ю., Зінченко Л. І. Відповідаемо на запитання практичних працівників	84
Колтун П. С., Козирева А. О., Багрій О. К. Аналіз парацетамолу в суміші з ацетилсаліциловою кислотою, кофеїну-бензоатом натрію в умовах аптеки	86
ЮВІЛЕЙ	87
РЕЦЕНЗІЇ	88
Авторський показчик статей, надрукованих у «Фармацевтичному журналі» за 1992 рік	92

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

Фармацевтический журнал № 5—6, сентябрь—декабрь 1992. Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1928 г. (На украинском языке). Главный редактор О. И. Абрамова. Киев, Агентство семейного воспитания (АСВ), 252039 Киев 39, Красноповедный проспект, 123/3. 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 18.08.92. Підписано до друку 06.11.92. Формат 70×108^{1/16}. Папір друк. № 2. Вис. друк. Ум.-друк. арк. 8,4. Ум. фарбо-відб. 8,49. Обл.-вид. арк. 9,69. Тираж 8556 пр. Зам. 2-592.

**Адреса редакції: 252032 Київ 32, Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.
Київська книжкова друкарня наукової книги, 252030 Київ 30, вул. Леніна, 19.**

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ — СПІЛЬНА ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ, ПРАКТИКИ ТА МЕДИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

УДК 614.27

*В. І. МАЛЬЦЕВ канд. мед. наук, заст. міністра охорони здоров'я України,
В. Й. КОНДРАТОК, проф., голова Фармакол. комітету МОЗ України,
В. П. ЧЕРНИХ, проф., ректор Харківського фармацевтичного інституту,
голова проблемної комісії «Фармація» МОЗ України,
С. Г. РАСПУТНЯК, канд. мед. наук, нач. від. «Фармація» МОЗ України,
І. П. КРУЦЕНКО, в. о. ген. дир. НВО «Укрфармація»*

СТАН ТА ЗАХОДИ ПО ЗАБЕЗПЕЧЕННЮ НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

М-во охорони здоров'я України, наук.-вироб. об-ня «Укрфармація»

Міністерством охорони здоров'я України здійснено комплекс заходів по виходу з тяжкого становища, що склалося з забезпеченням населення та лікувально-профілактичних закладів медикаментами.

У 1992 році внаслідок порушення ділових зв'язків з заводами-постачальниками, 80 % яких знаходиться за межами України, зменшились поставки лікарських засобів.

Потреба органів охорони здоров'я країни в ліках у цьому році задовольняється лише до 40 процентів. У той же час матеріально-технічна база, оснащення і технологічний рівень виробництва ліків на більшості фармацевтичних підприємств України не відповідають сучасним вимогам. Одночасно в Україні відсутнє виробництво більшості життєво важливих лікарських препаратів, а також вакцин та сироваток.

Слід відмітити, що існуюча форма управління фармацевтичною промисловістю не забезпечувала росту та розширення виробництва лікарських засобів.

Після підпорядкування підприємств, що виготовляють ліки Міністерству охорони здоров'я, стали можливими нові концептуальні підходи щодо розвитку вітчизняної промисловості.

З цією метою розроблена Державна програма розвитку фармацевтичної промисловості, згідно з якою планується будівництво і реконструкція підприємств з сучасною технологією виготовлення лікарських засобів. При цьому пріоритетний розвиток передбачено надати виробництву життєво необхідних лікарських засобів в обсязі, що максимально задовольняє потреби населення і установ охорони здоров'я країни. Перелік таких лікарських засобів розроблено вченими України. Програма затверджена Кабінетом міністрів 08. 10. 1992 р.

За рахунок одержання державних кредитів передбачено закупити за рубежем технологічне обладнання для виготовлення стерильних інфузійних розчинів, дитячих ліків, м'яких лікарських форм та інших, виробництво яких в Україні не налагоджено.

Вжито заходів щодо збільшення виробництва лікарських засобів на діючих підприємствах та створення і випуску нових препаратів, завдяки чому нині повністю задовольняється потреба охорони здоров'я в антибіотиках вітчизняного виробництва (ампіокс, оксациклін, ампіцилін, карбеніцилін, тетрациклін та ін.). На Київському заводі медичних препаратів з імпортної сировини налагоджено виробництво антибіотика цефалоспоринового ряду — цефазоліну. Налагоджено випуск і вирішено проблеми забезпечення населення протизапальним засобом — парацетамолом.

У 1992 р. в Миколаївському виробничому об'єднанні «ТВМ» організовано випуск анестетика лідокаїну, що раніше надходив лише за імпортом. До кінця року буде виготовлено 10 млн. амп. препарату, що дасть можливість повністю задовільнити потреби охорони здоров'я.

Вченими Державного наукового центру лікарських засобів розроблено та налагоджено виробництво на дослідному заводі Центру (м. Харків) протиастматичного препарату сальбутамолу та анальгетичного препарату, що є аналогом імпортного седалгіну.

На створеному при Вінницькому медичному інституті підприємстві «Біосан» розроблені і серійно випускаються препарати антимікробної дії на основі декаметоксина (очні й вушні краплі), антисептичні розчини для хірургічної практики. На сьогодні потреба в цих засобах задовільняється повністю.

Така робота провадиться і по інших препаратах, які ще в дефектурі.

Вирішення питань збільшення виробництва лікарських засобів потребує оперативного управління підприємствами та координації їх роботи з аптечними установами та закладами охорони здоров'я. З цією метою створено Управління по виробництву та організації медикаментозного забезпечення населення.

Створення в Україні Фармакологічного та Фармакопейного комітетів сприяло прискоренню розробки та впровадження у виробництво і реєстрації нових вітчизняних та імпортних лікарських препаратів.

Другим напрямком виходу з кризового становища було відновлення ділових стосунків з постачальниками медичної продукції країн СНД. Завдяки цьому більш повно задовільняється потреба населення і лікувальних закладів у бактерійних препаратах, сироватках.

Значно поліпшилося забезпечення спазмолітиками та серцево-судинними препаратами (дібазол, клофелін, нітрогліцерин, нітрогранулонг). Поліпшилося забезпечення хворих на діабет препаратами інсуліну.

Останнім часом з Мінського заводу ендокринних препаратів поставляються в достатній кількості інсуліни середнього строку дії (інсулонг, інсулін-семілонг), а до кінця року будуть одержані від заводу інсуліни подовженої дії.

У той же час залишається скрутним становище з медикаментами, які закуповувалися в попередні роки за імпортом, насамперед таких, що не мають аналогів та не виробляються вітчизняною промисловістю.

Протягом останніх років в Україну для забезпечення потреб охорони здоров'я надходило до 40 процентів лікарських засобів за імпортом (понад 500 назв).

Вкрай важке становище нині із забезпеченням лікувальних закладів засобами для наркозу (каліспол, ардуан, дипідолор) і транквілізаторами, в тому числі реланіумом в ін'екціях, для проведення премедикації.

Відсутні препарати, необхідні за життєвими показниками: для дітей, хворих на фенілкетонурію (берлофен, апонті, нофелан) для лікування хворих на цукровим діабетом (адіуретин), для хворих з пересадженою ниркою (імунодепресанти — сандимун, циклоспорин).

Порушується лікувальний процес через відсутність імпортних спазмолітичних та серцево-судинних препаратів (трентал, кавітон, но-шпа, панангін для ін'екцій, курантіл); препаратів для лікування онкохворих (адріабластин, вінкристин, вепезид блеоміцин, α -аспарегіназа), протигліснічних засобів (вермокс, декарис, пірантел) та ін.

В Уряд України направлені клопотання про виділення валютних асигнувань на закупівлю готових лікарських засобів. Плануються до закупівлі життєво важливі медикаменти, які вкрай необхідні сьогодні для потреб охорони здоров'я. За станом на 01.09.92 р. з інфірмарами укладено 10 контрактів на 200 млн. долларів (Індією, Німеччиною, Польщею).

Розпочалися поставки ліків в Україну в рахунок кредиту з Німеччини та Індії.

З Німеччини надійшли: блемарен — урологічний засіб, памба — кровоспинний препарат, арутєрол аерозоль і арутропід — протиастматичні засоби та інсулін, з Індії — анальгетики — мінальган, нопен. Вирішується питання оформлення контрактів та одержання ліків під кредит з країн Європейської співдружності.

В минулому і особливо в 1992 році значно активізувались міжнародні зв'язки, завдяки чому з Німеччини, Китаю (Тайвань), США, в тому числі від української діаспори цієї країни, збільшилось надходження гуманітарної допомоги з медикаментами. З початку року одержано більш як 500 тонн лікарських засобів, у тому числі препарати інсуліну, анальгетики, наркозні та наркотичні засоби, антибіотики, які розподілені по всіх регіонах України.

За дев'ять місяців 1992 р. на місцевих фармацевтичних фабриках виробничих об'єднань «Фармація» виготовлено лікарських засобів близько як 200 млн. крб.

Слід також відзначити, що однією з гострих проблем в організації медикаментозного забезпечення є фінансово-економічна нестабільність аптечної мережі республіки.

Згідно з постановою Кабінету міністрів України від 27.12.91 № 376 «Про систему цін у народному господарстві і споживчому ринку України» аптечні установи перейшли на формування роздрібних цін шляхом застосування надбавок, погоджених з місцевою адміністрацією, до оптових цін постачальників, крім затвердженого Міністерством охорони здоров'я та погодженого з Міністерством економіки України переліку лікарських засобів з фіксованими цінами.

Внаслідок фактичного зростання оптових цін на медикаменти в 10—20 і більше разів та підвищення цін і тарифів на всі види послуг, срендну плату, енергоносії роздрібні ціни на лікарські засоби та вироби медичного призначення, які відпускаються з аптек, багаторазово збільшені. Однією з причин підвищення роздрібних цін на медикаменти є встановлення відповідно до Закону України «Про податок на додавлену вартість» податку в розмірі 22 % на прибутки аптечних установ по реалізації лікарських засобів. За умов зниження життєвого рівня населення, його купівельної спроможності реалізація лікарських засобів та виробів медичного призначення з аптечних установ загальмувалась. У той же час реалізація медикаментів та предметів медичного призначення по регульованих цінах згідно з затвердженим переліком збільшує збитковість аптечної системи. Бюджетом республіки передбачені кошти в розмірі 2,2 млрд. крб. у розрахунку на рік для компенсації цих збитків. Проте фінансовими органами на місцях компенсація здійснюється лише після закінчення кварталу. Відсутність коштів протягом кварталу значно ускладнює фінансовий стан аптечних установ.

Міністерством охорони здоров'я України для нормалізації фінансово-господарської діяльності аптечних установ і поліпшення медикаментозного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів підготовлено проект постанови Кабінету міністрів України «Про заходи по стабілізації економічного стану аптечних установ та хіміко-фармацевтичних підприємств системи Міністерства охорони здоров'я, в якій передбачається вирішення таких проблем:

— встановлення спеціального коефіцієнта карбованця до іноземної валюти при розрахунках за імпортні лікарські засоби,

— пріоритетність виділення валютних кредитів для закупівлі за імпортом лікарських засобів, виробів медичного призначення, сировини, матеріалів, субстанцій,

— регулювання розміру надбавок при встановленні роздрібних цін в аптеках з граничним рівнем рентабельності в межах 20 % до товарообороту в цінах реалізації.

Проект постанови погоджено з Міністерством економіки, розгля-

нuto Міністерством фінансів і з урахуванням зауважень подається до Кабінету міністрів України.

Особливості споживання ліків, їх соціальна значущість потребує вирішення питань захисту найбільш незахищених верств населення, а саме пенсіонерів, дітей дошкільного віку. З цією метою затверджено Перелік лікарських засобів (понад 200 назв), на які встановлено фіксовані знижені ціни, що доступні для населення. Крім цього, по 50-ти групах захворюваності населення встановлено безкоштовний та пільговий відпуск ліків (діти, інваліди).

Аптечна мережа України в 1991 р. та першому півріччі 1992 р. була збитковою. Збитковість її очікується по підсумках дев'яти місяців. Галузь не мала можливості створити фонди для переоснащення підприємств та подальшого їх розвитку. У зв'язку з цим Міністерство охорони здоров'я звернулося до Верховної Ради України з проханням звільнити до 1995 р. аптечні установи та фармацевтичні підприємства від податку на прибутки з обов'язковим внесенням вивільнених коштів на розвиток галузі.

Відповідно до постанови Президії Верховної Ради України від 2 листопада 1991 р. № 1853-XII Міністерством охорони здоров'я України підготовлено пакет проектів документів по організації Держфарму України. Цим проектом передбачено створення ряду структур: Фармакологічного і Фармакопейного комітетів, Комітету по імунологічних засобах, Управління по реєстрації і організації забезпечення ліками, Державної інспекції якості лікарських засобів. Матеріали, подані в Кабінет міністрів України. У той же час Міністерство охорони здоров'я України, беручи до уваги вимоги практичної медицини, що потребують термінового вирішення питань, пов'язаних з дозволом клінічних випробувань і застосуванням лікувальних, профілактичних препаратів, діагностичних засобів, експертизою та реєстрацією нових вітчизняних та закордонних засобів, створило спочатку Тимчасовий фармакологічний комітет на основі діючої Фармакологічної комісії МОЗ України, а згодом — Фармакологічний комітет МОЗ України.

Фармакологічний комітет від дня створення розпочав виконання покладених на нього функцій. Сьогодні на розгляді та клінічному вивченні в комітеті знаходиться близько 70 препаратів, розроблених в Україні. Серед них є такі, що за умов проведення доклінічних випробувань та промислового випуску могли б без перебільшення конкурувати з розробками інофірм. Це вуглецеві, волокнисті та природні сорбенти, нові кардіотоніки, різні ліпосомальні форми, препарати на основі аміногліканів тощо.

Фармакологічний комітет МОЗ України започаткував список перших шести українських препаратів, які рекомендовані до медичного використання та промислового випуску. Це препарат ліпін для лікування хронічних захворювань легенів, корвалдин — серцево-судинний засіб, замінник валокордину, карбовіт (карболонг), сорбційні засоби, лаферан — рекомбінатний інтерферон, анальвіт — комбінований наркотичний анальгетик та ін.

Одночасно розпочато діяльність по реєстрації вітчизняних препаратів та препаратів інофірм. За основу при цьому взято принцип інтеграції в європейську систему впровадження лікарських засобів. Цей напрямок діяльності передбачає необхідність приєднатися до європейської системи реєстрації, її інформаційного банку та Фармакопеї. Для цього потрібні значні кошти, спеціалісти та ін.

У березні 1992 р. створено Фармакопейний комітет МОЗ України, основною функцією якого є розгляд і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби, лікарську рослинну сировину, допоміжні речовини, які застосовуються для лікувальних, діагностичних і профілактичних цілей, вітчизняного виробництва і тих, що закуповуються за рубежем.

За ініціативою Міністерства охорони здоров'я України на базі Харківського фармацевтичного інституту у вересні місяці була про-

ведена науково-практична конференція «Лікарські засоби України, синтез, наукові дослідження, виробництво, реалізація», яка дозволила глибоко і всебічно обговорити питання створення та розвитку виробництва лікарських препаратів, визначити шляхи виведення фармацевтичної галузі з кризового стану, об'єднати зусилля органів охорони здоров'я, аптечної мережі, хіміко-фармацевтичної промисловості, науково-дослідних та учбових інститутів для виконання визначених проблем.

У роботі конференції взяли участь відомі вчені Державного наукового центру лікарських засобів, НДІ систем Академії наук і Міністерства охорони здоров'я та вузів України, керівні працівники НВО «Укрфармація», ВО «Фармація», обласних відділів охорони здоров'я, концерну «Укрмедбіопром», хіміко-фармацевтичних підприємств, представники аптечної служби — ті, хто щодня зустрічається з хворими, хто приймає вогонь на себе за умов лікарського дефіциту.

Мета конференції — визначити науковий потенціал України, що покликаний створювати лікарські засоби, спроможність хіміко-фармацевтичної промисловості України, і головне, об'єднати зусилля науки і практики.

Необхідність проведення даної конференції зумовлена станом справ у фармацевтичній галузі, який сьогодні визначає лікарське забезпечення населення як одну з найгостріших соціальних проблем. Об'єктивно Україна має науковий і виробничий потенціал, здатний подолати кризову ситуацію, що склалася.

Конференція прийняла постанову, згідно з якою передбачено за рахунок об'єднання і взаємодії академічної, вузівської та галузевої науки з виробництвом на базі використання різних форм господарювання, з урахуванням існуючих програм по створенню лікарських засобів досягти максимального забезпечення ліками населення України, визначити необхідні кваліфікації спеціалістів і підвищити якість їх підготовки для потреб галузі, вдосконалювати форми і методи лікарського обслуговування населення через аптечну мережу, організаційно-економічну діяльність аптечних установ в нових умовах господарювання, ціноутворення на ліки, підготувати концепцію впровадження страхової рецептури в Україні як складової частини страхової медицини та інші заходи, спрямовані на підвищення рівня лікарського забезпечення населення.

Проблемними питаннями, які необхідно вирішувати, є також:

— організація та створення в Україні сучасних центрів по скринінгу і доклінічному та експериментальному дослідженю фармакологічних речовин з використанням системи GLP, клінічних лабораторних тварин, технічного обладнання;

— цільова підготовка кадрів фармакологів, фармацевтів, хіміків-технологів, інспекторів якості та інших на базах зарубіжних фірм, що працюють на засадах GMP;

— організація, обладнання та створення центрів клінічного вивчення лікарських засобів на рівні GCP (серцево-судинних, гастропротекторів, нефропротекторів, бронхо-легеневих, гематологічних, засобів для дітей).

Важка ситуація, що склалася з лікарським забезпеченням населення України, зобов'язує наукових і практичних працівників об'єднати зусилля для вирішення даної проблеми і Харківська конференція стала одним з перших кроків на шляху до цього.

Головним же є те, що створена урядом і Міністерством охорони здоров'я України єдина програма забезпечення лікарськими засобами населення України почала виконуватися.

**ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ КОМІТЕТ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ СТВОРЕНО**

14 лютого 1992 р. наказом міністра охорони здоров'я України Ю. П. Спіженка № 29 відповідно до постанови Президії Верховної Ради України від 22 листопада 1991 р. № 1853-XII для термінового вирішення питань, пов'язаних з дозволом клінічних випробувань і застосуванням лікарських, профілактичних препаратів, діагностичних засобів, експертизою та реєстрацією нових вітчизняних та зарубіжних лікарських засобів, було створено Фармакологічний комітет, а згодом і Фармакопейний комітет МОЗ України, почала функціонувати лабораторія по якості та стандартизації лікарських засобів. Не перебільшуючи значення цих заходів, треба відзначити їх позитивну роль в поліпшенні забезпечення населення України ліками.

Складна ситуація у постачанні ліками, розрив зв'язків, зменшення випуску вітчизняних препаратів та їх закупівлі за кордоном, підвищення цін на ліки — в таких складних умовах створюються і розгортають свою діяльність ці комітети.

До складу Фармакологічного комітету входить президія, адміністративний апарат, групи маркетингу і реєстрації, 23 спеціалізована експертна комісія, які забезпечують здійснення науково-експертних і організаційних заходів з питань доклінічної та клінічної апробації препаратів, їх реєстрацію, дозвіл на медичне застосування та промисловий випуск лікарських препаратів вітчизняного та зарубіжного виробництва.

Президія Фармакологічного комітету складається з голови, його заступників, учених секретарів, голів спеціалізованих експертних комісій та провідних фахівців. Головою комітету призначений завідувач лабораторією загальної токсикології Київського НДІ фармакології і токсикології доктор медичних наук, проф. Володимир Йосипович Кондратюк.

До складу Фармакологічного комітету входять спеціалізовані експертні комісії по експертізі інструкцій та проектів назв препаратів; по етиці; лікарській токсикології; клінічній фармакології та фармакокінетиці; серцево-судинних препаратах; гастроентерологічних препаратах; протизапальних анальгетичних, протигістамінних та імуномодулюючих препаратах; протипухлинних та протилейкемічних засобах; препаратах для хірургії, стоматології, акушерства та гінекології; наркотиках, нейро- та психотропних препаратах; протирадіаційних засобах, сорбентах та антидотах; препаратах для нейро- та урології; протимікробних препаратах; вітамінах, гормонах, метаболічних препаратах та адаптогенах; дерматологічних та косметичних засобах; бронхолегеневих препаратах; кровозамінниках та препаратах крові; гомеопатичних засобах та ліках народної медицини; засобах клінічної хімії; імунобіологічних засобах, засобах для педіатрії; комісія з побічних ефектів.

Функціональні обов'язки Фармакологічного комітету такі:

- здійснення експертизи матеріалів доклінічних випробувань вітчизняних та зарубіжних препаратів та прийняття відповідних рішень щодо клінічних випробувань;

- здійснення експертизи матеріалів та зразків лікарських засобів (інформаційно-патентної, медико-біологічної, експериментальної та клінічної) при реєстрації та ліцензуванні лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва в Україні;

- розгляд та затвердження інструкції та програм клінічних випробувань лікарських засобів на клінічних базах комітету та інструкції на медичне застосування лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного походження;

- оцінка результатів клінічних випробувань вітчизняних та зару-

біжних лікарських засобів та вирішення питань про дозвіл на їх використання в медичній практиці;

— вирішення питань про доцільність застосування засобів клінічної хімії (діагностичних тестів, ферментних, радіоімунних, біохімічних препаратів тощо);

— розробка рекомендацій щодо доцільності використання вітчизняних та зарубіжних препаратів, підготовка та випуск методичних матеріалів стосовно доклінічних та клінічних випробувань лікарських засобів та їх впровадження у практику;

— формування державного реєстру лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного походження;

— створення тимчасових творчих колективів для вивчення нових лікарських засобів;

— підготовка пропозицій щодо закупівлі і патентування, ліцензування лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного походження;

— доручення науковим та практичним закладам проведення випробувань лікарських засобів з залученням обмежених груп добровольців при додержанні всіх юридичних положень;

— формування і затвердження переліків лікарських препаратів груп А і Б, готовання переліку базових вітчизняних та зарубіжних препаратів для забезпечення останніми порівняльних доклінічних досліджень;

— затвердження переліку баз клінічного вивчення засобів;

— надання консультаційної допомоги організаціям — розробітникам нових лікарських засобів і клінічним закладам з питань організації та проведення доклінічних та клінічних випробувань.

Фармакологічний комітет МОЗ України, базою якого є Київський НДІ фармакології і токсикології та раніше існуюча Фармакологічна комісія, залучає до роботи відомих фахівців України з експериментальної та клінічної фармакології, фармації, клінічних дисциплін та ін.

Одержані дозвіл на медичне застосування перші препарати, створені в Україні, — сорбенти увесорб, карбовіт та карболонг, корвалдин, рекомбінантний інтерферон — лаферон, препарат на основі фармакосом — ліпін та ін. На порядку денному — реєстрація цілої низки препаратів інофірм, конче необхідних населенню.

Встановлюються плідні відносини з зарубіжними фармацевтичними фірмами, у т. ч. з фірмами Угорщини та інших країн Європи, а також з США, Канади, Індії, Єгипту та ін. Діяльність Фармакологічного комітету МОЗ України ґрунтуються на досвіді цих країн щодо організації фармацевтичної служби та виробництва ліків, принципах по додержанню правил GLP, GCP, GMP.

Фармакологічний комітет МОЗ України розпочав плідну роботу по створенню нормативних актів, які б забезпечили організаційні та юридичні основи розробки препаратів, їх впровадження у практику та реалізації. У цих документах знайшли відображення сучасні вимоги суспільства, досвід зарубіжних фармацевтичних фірм, надбання вітчизняної наукової думки.

«Шлях долає той, хто йде вперед» — цей вираз найбільше підходить до визначення завдань Фармакологічного комітету України. Доречі, серед членів президії та складу комітету є багато провідних вчених України, а ряд кафедр інститутів, республіканських та обласних клінічних баз залучений до експертизи та вивчення ефективності лікарських препаратів.

*Голова Фармакол. комітету М-ва охорони здоров'я України
проф. В. Й. КОНДРАТЮК*

**ПРО СТВОРЕННЯ ФАРМАКОПЕЙНОГО КОМІТЕТУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

19 травня 1992 року в м. Харкові відбулося перше засідання президії Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я України, яке урочисто відкрив заступник міністра охорони здоров'я України Б. І. Мальцев.

Фармакопейний комітет створено на базі Державного наукового центру лікарських засобів (м. Харків) 19 березня 1992 р. наказом № 50 міністра охорони здоров'я України Ю. П. Сліженка.

Головою Фармакопейного комітету тим же наказом призначений директор Державного наукового центру лікарських засобів (ДНЦЛЗ) доктор фармацевтичних наук, академік Інженерної академії України Віктор Петрович Георгієвський. ^У склад Фармакопейного комітету входять президія з 19 чоловік, група експертизи та інформації, адміністративний апарат, 6 спеціалізованих експертних комісій: хімічна, фітохімічна, фармацевтична, по кровозамінниках і сорбентах, по вакцинах, сироватках і бакпрепаратах, по біохімічних препаратах і лабораторія фармакопейного аналізу. Учений секретар Фармакопейного комітету кандидат фармацевтичних наук А. Г. Пітровська, ДНЦЛЗ.

До складу спеціалізованих експертних комісій входить по 15 експертів — спеціалістів у галузі хімії, технології, фармакології, аналізу і стандартизації лікарських засобів за спеціалізацією комісії, що представляють різні наукові заклади України. Науково-технічна документація, яка надходить до Фармакопейного комітету, розглядається на відповідній комісії, де приймається рішення про рекомендації до затвердження або доробку НТД. Затверджує проекти НТД голова Фармакопейного комітету.

Функціональні обов'язки комітету.

- розглядати і затверджувати нормативно-технічну документацію на нові лікарські засоби, лікарську рослинну сировину, допоміжні речовини, які застосовуються для лікувальної, діагностичної і профілактичної мети,
- здійснювати перегляд діючої НТД на вищезазначені види продукції для підвищення їх якості й удосконалення методів контролю,
- розглядати і затверджувати проекти змін та доповнень до НТД,
- проводити попередню оцінку рівня і об'ективності вимог, закладених у проект НТД на нові лікарські засоби, які надсилаються для одержання дозволу на клінічні дослідження,
- контролювати якість зразків лікарських засобів, які надсилаються на клінічні дослідження,
- контролювати якість нових лікарських засобів, які впроваджуються в промисловість,
- проводити експертну оцінку нормативно-технічної документації на препарати, які закуповуються за рубежем,
- проводити в установленому порядку контроль якості зарубіжних препаратів перед їх реєстрацією в Україні або перед закупівлею,
- готувати матеріали комітету для держреєстрації на вітчизняні лікарські засоби та лікарські засоби, що закуповуються за рубежем,
- розглядати, погоджувати та затверджувати керівні документи (КД, МУ, інструкції), які визначають порядок розробки і встановлення вимог до якості лікарських засобів,
- розглядати і погоджувати проекти ДГСТів, ТУ на тару, упаковку та пакувальні матеріали, що використовують для випуску лікарських засобів,
- давати висновки до проектів НТД на реактиви та інші засоби, що використовуються для аналізу і виробництва лікарських засобів,
- подавати консультивативну допомогу організаціям Міністерства охорони здоров'я України та іншим установам з питань вимог до якості лікарських засобів.

Лабораторія фармакопейного аналізу дає попередню оцінку якості нормативно-технічної документації і контролює якість нових препаратів, починаючи від їх подання у Фармакологічний комітет для одержання дозволу на клінічні випробування до першого промислового випуску препарату включно. Вона також провадить аналіз препаратів перед їх реєстрацією в Україні.

Затверджена Фармакопейним комітетом науково-технічна документація має силу Державного стандарту, і додержання вимог цієї НТД є обов'язковим для всіх підприємств і організацій, які виробляють, зберігають, контролюють і використовують лікарські засоби.

Державна фармакопея СРСР X і XI видань зберігає чинність на території України і її вимоги обов'язкові для виконання всіма підприємствами, установами й організаціями, які виготовляють, зберігають, контролюють і використовують лікарські засоби, незалежно від їх підпорядкованості і форми власності.

*Голова Фармакопеї. Комітету М-ва охорони здоров'я України,
акад. Інженер. академії України В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ*

Про деякі аспекти розвитку медичної промисловості України

УДК 614.27

Ю. В. ПАВЛЮК, канд. біол. наук, голов. інж. концерну «Укрмедбіопром»,
віце-президент асоціації, Р. М. ЄВСЄЄВА, канд. біол. наук, заст. генер. дир.
асоціації з науки і технології, В. І. КОВАЛЕНКО, генер. дир. асоціації «Вітафарм»

ЗАВДАННЯ І ФУНКЦІЇ АСОЦІАЦІЇ «ВІТАФАРМ»—ВИРОБНИКІВ НАТУРАЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ ДЛЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Концерн «Укрмедбіопром», асоціація «Вітафарм»

Аналіз стану виробництва лікарських засобів на основі ендокринно-ферментної сировини показує, що асортимент препаратів, що випускаються в Україні, дуже обмежений і включає в основному, давно відомі найпростіші і дешеві препарати. Організація виробництва нових сучасних лікарських препаратів є надзвичайно актуальним для України завданням, яке вимагає розв'язання у найближчі роки також і з точки зору використання наявних в Україні ресурсів ендокринно-ферментної сировини. В умовах, що склалися, прискорення розвитку виробництва медичних препаратів неможливе без створення координаційного міжгалузевого органу, головною метою якого було б комплексне розв'язання питань, пов'язаних з організацією збирання, зберігання і транспортування ендокринно-ферментної сировини, переробки її в готові лікарські засоби безпосередньо в Україні.

Виходячи із зазначених завдань, у жовтні 1990 р. в межах комплексної програми розвитку медичної промисловості в Україні, ухваленої Президією Ради Міністрів, в республіці організована і з травня 1991 р. функціонує асоціація виробників натуральної продукції для охорони здоров'я і лікарських засобів «Вітафарм». Засновниками асоціації виступили п'ять державних підприємств, у т. ч. концерн «Укрмедбіопром». Асоціація ставить собі за мету створити науково-дослідну базу по розробці нових технологій і виробництву лікарських засобів з ендокринно-ферментної сировини, яка сьогодні відсутня в Україні. Асоціація об'єднує понад 30 підприємств м'ясопереробної і фармацевтичної промисловості, окрім організації Міністерства охорони здоров'я України, «Фонду милосердя», Товариство Червоного Хреста, НВО «Фармація» та ін.

Асоціація має також зовнішньоекономічні функції, які дають їй можливість широко контактувати з інофірмами, зацікавленими в організації спільних фармацевтичних підприємств. Це особливо важливо, оскільки за умов низького технічного рівня виробничої бази вітчизняної м'ясопереробної та фармацевтичної промисловості, нестачі фінансових та матеріально-технічних ресурсів для її переоснащення без співробітництва з іноземними партнерами швидке розв'язання проблем забезпечення населення України лікарськими препаратами неможливе.

За перший рік роботи розв'язано і продовжує день-у-день розв'язуватися питання нагромадження необхідної інформації до банку даних про можливості виробничих підприємств, що функціонують при м'ясокомбінатах і випускають порівняно бідний, але важливий асортимент лікарських засобів.

За 1991 р. для налагоджування зв'язків організовано дві спеціалізовані виставки продукції вітчизняних виробників медичних препаратів за участю десяти зарубіжних фірм. Проведено два семінари, присвячені питанням організації збирання і переробки ендокринно-ферментної сировини. За участю асоціації «Вітафарм» організовано і почало функціонувати перше мале підприємство по випуску лікувально-профілактичного препарату гематогену дитячого.

Асоціація «Вітафарм» сьогодні повною мірою має дані про ресурсні можливості усіх м'ясокомбінатів і перспективну потребу в натуральній сировині для першочергового задоволення українського фармацевтичного виробництва, що знайшло відображення в Українській державній програмі розвитку медичної та мікробіологічної промисловості на 1991—1996 роки, за якою передбачена організація виробництва з ендокринно-ферментної сировини 12 назв лікарських препаратів, які раніше в Україні не вироблялися.

За пропозицією асоціації «Вітафарм» Кабінетом міністрів розв'язано важливе питання здійснення контролю і координаційної роботи по можливому безконтрольному розпродажу натуральної лікарської сировини з боку підприємств, різних торговельно-посередницьких організацій шляхом надання асоціації «Вітафарм» права на погодження ліцензій, що видаються на всі види ендокринно-ферментної сировини, одержувані в Україні.

Одним з основних факторів, що стимулюють створення фармацевтичних препаратів на основі власної ендокринно-ферментної сировини, є відсутність виробничих регламентів. При асоціації «Вітафарм» для придбання розробок по нових препаратах сформований централізований фонд розвитку виробництва лікарських засобів з ендокринно-ферментної сировини, який дасть можливість впровадити зазначені у програмі розвитку медичної і мікробіологічної промисловості 10—12 технологій.

Асоціація розпочала організацію спеціалізованого підприємства по збиранню, зберіганню, нагромадженню і транспортуванню ендокринно-ферментної сировини і переробці її на базі підприємства в лікарські засоби.

Завдання асоціації «Вітафарм» можна виконати за умови тісного співробітництва таких структур, як Укрсільгоспрод, концерн «Укрм'ясо», Міністерство охорони здоров'я України, концерн «Укрмедбіопром», НВО «Укрфармація» і структури Зооветпостачу.

• Надійшла в редакцію 14.08.92.

Ю. В. ПАВЛЮК, канд. біол. наук, голов. інж. концерну «Укрмедбіопром»,
В. М. ЖОВТЯК, заст. нач. від. розвитку і ефектив. використання потужностей

ПРО ЗАХОДИ ПО СТВОРЕННЮ ПІДПРИЄМСТВ ПО ВИРОБНИЦТВУ ВАКЦИН В УКРАЇНІ

Концерн «Укрмедбіопром»

Складна епідеміологічна ситуація в Україні, що склалася останнім часом, викликана рядом причин, головна з яких, на нашу думку,— відсутність власних підприємств по випуску основних видів вакцин масового призначення: проти коклюша, дифтерії, правця, кору, паратиту, червоної висипки, БЦЖ, поліоміеліту. Сьогодні виробництво цих вакцин сконцентровано в Росії, хоч свого часу Україна мала досвід по випуску деяких з них (наприклад, вакцина БЦЖ вироблялась у Києві до 1967 року, а АКДП — у Харкові до 1980 р.).

Нова політична й економічна ситуація, що склалася після розпаду колишнього Союзу, привела до того, що поставки ряду імунобіологічних препаратів і зокрема найважливіших вакцин стали нерегулярними. Несвоєчасне забезпечення вакцинними препаратами, недоліки в роботі системи епідеміологічного контролю — все це спричинило епідеміологічне неблагополуччя в Україні. Негативну роль відіграла також кампанія, яка розгорнулася в останні роки у пресі проти вакцинації. Ситуація, ймовірно, ускладнюється негативним впливом наслідків аварії на Чорнобильській АЕС на імунний стан населення.

Так виникла проблема створення власних підприємств по випуску найважливіших вакцин в Україні, удосконалення існуючих вакцин, створення нових препаратів та форм.

Обстеження виробничо-технологічної бази і виробничо-фінансової діяльності підприємств імунобіологічних препаратів, що ввійшли до концерну «Укрмедбіопром» (Київського, Одеського, Львівського, Харківського), і аналіз зібраних матеріалів показали, що для організації сучасного, конкурентноспроможного виробництва вакцин вимагається будівництво нових, оснащених найновішим обладнанням, виробничих приміщень, що відповідають сучасним міжнародним вимогам. Будівництву повинен передувати широкий інформаційний пошук, вибір, закупівля і створення нормативно-технічної документації, навчання і підвищення рівня кваліфікації технічного персоналу. До вирішення цих проблем слід підключити НДІ Міністерства охорони здоров'я і Академії наук України.

Комплексна програма розвитку медичної і мікробіологічної промисловості України, розроблена концерном «Укрмедбіопром» разом з Міністерствами охорони здоров'я і Міністерством економіки України, передбачає створення виробництва вакцини БЦЖ на Київському підприємстві по виробництву бактерійних препаратів коревої і паратифтої — на Одеському, вакцини групи АКДП — на Харківському підприємстві.

Для розв'язання всього комплексу питань, зв'язаних з виробництвом вакцин, вимагаються великі централізовані капітальні вкладення, у т. ч. у валюті. Тому проблему створення власних вакцинних виробництв слід вирішувати в кілька етапів, чітко визначивши порядок пріоритетів.

Слід ще раз звернути увагу на те, що створювати нове виробництво вакцин доцільно лише у випадку додержання всіх без винятку міжнародних вимог. Це дасть можливість у наступному експортувати вакцину і через кілька років окупити величезні затрати на організацію її виробництва.

Надійшла в редакцію 14.08.92.

ДО ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ ПРОБЛЕМИ ПРОТИРАДІАЦІЙНОГО ЗАХИСТУ

УДК 615.322.616-001.28

Г. В. ОБОЛЕНЦЕВА, проф., зав. лаб. вікової фармакології,
Л. А. ФРЕНКЕЛЬ, канд. біол. наук, зав. лаб. радіац. біохімії,
В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, акад. ІА України, дир. центру, С. І. ДИХТАРЬОВ,
д-р фармац. наук, заст. дир., В. Н. СПІРИДОНОВ, д-р фармац. наук,
зав. лаб. дитячих лік. форм

ФЛАВОНОЇДНІ ПРЕПАРАТИ З ПРОТИРАДІАЦІЙНОЮ ДІЄЮ

Держ. наук. центр лік. засобів, м. Харків, Н.-д. ін-т мед. радіології

У рослинному світі дуже поширені фенольні сполуки. До них належать флавоноїди, антоціанідини, фенолкарбонові кислоти тощо. Вони привертають увагу вчених і лікарів внаслідок різноманітних фармакологічних властивостей. Діючи як природні каталізатори та індуктори важливих біохімічних процесів у рослинах, фенольні сполуки, потрапляючи з їжею до організму тварин або людини, на шляхах всмоктування і при подальшій циркуляції у крові проявляють різноманітні біологічні ефекти. Фармакологічні властивості цих сполук описані в ряді вітчизняних та зарубіжних публікацій, де визначено, особливо для флавоноїдів, більш як 30 видів біологічної дії.

Для багатьох представників цього класу рослинних речовин доведена Р-вітамінна активність. Вона проявляється впливом на судини: флавоноїди зменшують ламкість стінок капілярів і проникність міжклітинних щілин. Численні дослідження показали, що дія флавоноїдів на стінки капілярів посилюється аскорбіновою кислотою. Крім цієї дії, флавонові сполуки справляють спазмолітичний, протизапальний та протиалергічний вплив в організмі. окремі флавоноїди знижують активність деяких ферментів (сукцинатдегідрогінази, гіалуронідази, холінестерази), гальмують дію адреналіну та ін.

Характерним для флавоноїдів є позитивний регулюючий вплив на діяльність органів системи травлення, посилення сечовиділення, а для деяких сполук — досить стійкий протимікробний ефект. Дослідженнями останніх років доведена ранозагоювальна, протіпухлинна, естрогенна та протипроменева дія флавоноїдів.

Важливу роль у фармакодинаміці флавоноїдів відіграють їхні антиоксидантні властивості. Доведено, що недостатність антиоксидантів в організмі сприяє нагромадженню вільних радикалів, що порушує нормальні обмін речовин у клітинах. Засоби з антиоксидантною дією запобігають виникненню атеросклерозу, старінню, зложісному переродженню клітин.

При опроміненні організму флавоноїди діють за двома механізмами: перший з них — це Р-вітамінна дія, яка забезпечує різке зменшення ламкості судин і запобігає паренхіматозній кровоточі; другий — антиоксидантна дія, яка має вплив на вторинні реакції біосистем після радіації.

Одним з важливих «критичних» органів, які пошкоджуються радіацією, є печінка. Під впливом радіації посилюється вільнорадикальне окислення мембрани гепатоцитів, що відіграє патогенетичну роль у розвитку патологічного процесу. У зв'язку з цим речовини з антиоксидантною дією є водночас потенціальними гепато- і радіопротекторами.

З цього боку як лікувальний засіб привертає до себе увагу цмин піщаний, суцвіття якого багаті на флавоноїди. У народі широко використовують настій з суцвіття цмину піщаного, який має жовчогінну, дезинфікуючу, кровоспинну, сечогінну та антиалергічну дії. Його застосовують при холециститі, холангіті, гепатиті. Крім того, цмин піщаний входить до складу багатьох зборів разом з приймочками кукурудзи звичайної, вересом звичайним, коренями кульбаби лікарської, цикорію

дикого тощо, прописи яких наведені в різних довідниках (7). З кошиків цмину піщеного промисловість випускає препарат фламін, який містить у собі суму флавоноїдів.

Фламін посилює тонус жовчного міхура, зменшує тонус жовчопротивідних шляхів, розріджує жовч, проявляє протизапальну та антибактеріальну дії (3). Препарат з успіхом використовують для лікування захворювань печінки (1). Для дітей розроблена нова лікарська форма у вигляді гранул, до складу яких входить пектин. За експериментальними та клінічними спостереженнями ефективність фламіну у гранулах більша, ніж в таблетках.

Фламіну притаманна антиоксидантна дія (6). Все це дало підставу прогнозувати протирадіаційну дію у препарату (2, 5) і провести відповідні дослідження.

На щурах лінії Вістар провадилося вивчення радіозахисної дії фламіну при загальному рентгенівському опроміненні в дозі 6,2 Гр (по м'яких тканинах). Фламін використовувався в дозах 50 і 100 мг/кг, які в попередніх дослідах по вивченню гепатопротекторної дії були досить ефективними. Препарат використовувався протягом одного-двох тижнів до і двох тижнів після опромінення.

Одержані результати дають підставу віднести фламін до протирадіаційних препаратів, специфічна дія яких спрямована на стимуляцію кровотворення при опроміненні (4).

Більш значний лікувальний ефект фламіну слід очікувати при менш тяжких формах променевої хвороби, зокрема при хронічному опроміненні малими дозами, коли настає пошкодження системи кровотворення.

1. Гордиценко А. Д. // Фармация.— 1990.— № 3.— С. 75—78.
2. Гугушвили Б. С., Надарешвили К. Ш. // Противолучевые лечебные средства. Справочник.— Тбилиси : Мечниереба, 1988.— С. 32.
3. Дроговоц С. М., Филиппова Л. И. // Врачеб. дело.— 1984.— № 2.— С. 99—101.
4. Методические указания по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологические требования к этим средствам.— М : МЗ СССР, 1978.— С. 17.
5. Оболенцева Г. В. Георгієвський В. П., Дихтярьов С. І. та ін. // Фармац. журн.— 1992.— № 1 — С. 32—37.
6. Скакун Н. П // Тез. докл. XIV Всесоюз. конф. по физиологии пищеварения и всасывания.— Тернополь: Львов, 1986.— С. 28—29.
7. Товстуха Е. С // Фітотерапія.— К : Здоров'я, 304 с.

Надійшла в редакцію 09.07.92.

ФІТОТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ

В порядку обговорення

УДК 615.32:614.27

О. М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, проф. І. І. ПЕРЕВОЗЧЕНКО, канд. біол. наук,
А. Я. КОВЗАР, канд. фармац. наук, Н. О. ЯНІШЕВСЬКА, канд. фармац. наук

ФІТОПРОФІЛАКТИЧНЕ ТА ФІТОТЕРАПЕВТИЧНЕ ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ: РЕАЛЬНІСТЬ І ПЕРСПЕКТИВИ

Київ. ін-т удоскон. лікарів

Хвиля підвищеного інтересу до використання лікарських рослин поступово почала спадати, і саме час провести аналіз закономірностей цього неминучого спаду.

© Колектив авторів, 1992

Власне кажучи, що сталося? А нічого особливого. Просто, в котрий раз, буйно розквітла і тихо зів'яла чергова «кампанія», прикрашена зеленим віттям ентузіазму перебу-

довчого періоду. І, як завжди, був відсутній головний стрижень справи — професіоналізм. Так, саме брак професійної підготовки тих, хто брався за справу, і призвів до розчарування у спробах органінізувати фітопрофілактичне та фітотерапевтичне обслуговування населення. Маючи безпосереднє відношення до професійної підготовки з питань використання лікарських рослин як провізорів, так і лікарів, ми хочемо викласти з цього приводу свою думку.

Якщо переглянути випуски «Фармацевтичного журналу» та інших професійних видань за період, скажімо, глибиною в 10 років, то помітимо, що головна увага фармакогностичних публікацій приверталася до проблеми визначення ресурсів дикорослих лікарських рослин та розробки правил раціонального їх використання. При цьому раціональність вбачалася в збереженні природних ресурсів настільки, щоб не знижувалися, а ще краще зростали обсяги заготівлі сировини.

Трави в аптеках були постійним дефіцитом. Скрізь наголошувалася необхідність задоволити попит на лікарську рослинну сировину (ЛРС), тобто її вимагалося все більше, більше і більше. І нікого не цікавили результати, а тим більше раціональність використання цілющих рослин як лікарських засобів безпосередньо хворими. Трави продавалися, за деяким винятком, без рецептів, рекомендації по їх використанню друкувалися на упаковці, хворі часто самі собі призначали ці засоби або ж згадували рекомендацію лікаря «попити трави...».

За умов, коли екологічна обстановка ставала дедалі напруженішою, а синтетичні лікарські засоби викликали все більше побічних ефектів або навіть призводили до лікової хвороби, замислилися і хворі, і лікарі. Треба було принципово міняти підходи до лікування хворого, опираючись на наукові основи фітотерапії та інші немедикаментозні методи. І тут всім нам дуже пощастило — була проголошена перевбудова, свобода підприємництва і таке інше. Правда, спочатку діяльність кооперативів обмежувалася питаннями виготовлення та продажу лікових засобів взагалі та з рос-

линної сировини зокрема, але дозволені були договірні ціни на сировину для продажу її в аптеках. І поступово, на території всіх республік колишнього Союзу, в т. ч. і в Україні, як гриби після дощу почали виростати різні підприємства й асоціації, оздоровчі центри і просто фітокафе, де наперебій пропонувалися цілющі напої. Особливо зверталася увага на їх здатність виводити з організму радіонукліди. У найбільш людних місцях можна було без будь-яких проблем купити краснодарську ромашку або, скажімо, «чай Полісся» та інші «Дари лісів» — їх почали випускати на «конверсованих» під час знову ж таки «кампанії» по боротьбі з алкоголізмом колишніх лікero-горілчаних заводах. Справа здалася прибутою, тим більше що найчастіше пропонувалися ці засоби для підтримки здоров'я потерпілих від наслідків аварії на Чорнобильській АЕС.

Другим валом цієї «бурі» стала повінь літератури по використанню лікарських рослин. Ніяких заборон до її видання вже не було. Видавництва охоче бралися за таку справу, бо розходилися книги і брошюри дуже швидко, що дало змогу спрітним людям зорієнтуватися і перейти до узаконеної спекуляції на інтересах, а то і бідах людей. Потім з аптек почали зникати найуживаніші ліки і попит на лікарську рослинну сировину ще більше зрос... Та тут спохватилася держава. Треба ж було поправляти фінансові справи. Збільшились податки, зростали ціни, і, нарешті, трави «лежать» в аптеках і їх не купують, бо дорого. А раз не розкуповують, то не треба і затоварюватися. І знову трави почнуть зникати з аптек, тобто все повертається на «круги своя». Хто від цього виграє? Ніхто. Але не виграють і хворі, коли вони просто купують в аптеці лікарську рослинну сировину, кілька днів «поп'ють травку», а потім кинуть, поїсть її міль, а сам хворий почне бігати по аптеках, шукаючи дешевих синтетичних ліків.

Так здійснюється дискредитація дуже ефективного методу лікування — фітотерапії. А що він ефективний, свідчить і досвід авторитетних фітотерапевтів, наприклад Н. Г.

Ковальової, і наш власний досвід (1, 2). Насамперед, треба реально уявити собі можливості фітопрофілактики. Вони досить солідні, але за умови системного підходу до комплексного використання рослинних засобів разом з фізотерапевтичними та іншими загальнозмінюючими прийомами типу сауни, купання в джерелах або обливання водою по системі Вчителя Іванова і взагалі в поєднанні із здоровим способом життя. Така фітопрофілактика найефективніше може бути здійснена в оздоровчих центрах різного роду підприємств, науково-дослідних інститутів та ін. Але цю роботу треба ретельно продумати й організувати, починаючи з приміщення і закінчуячи набором трав і раціональних технологій виготовлення напоїв. Слід наголосити, що робота з сировиною (подрібнення, зміщування, розфасовка та ін.) є досить шкідливою, тут потрібні приміщення з припливно-витяжною вентиляцією, обов'язковий спецодяг, засоби захисту дихальних шляхів від попадання пилу та інші заходи щодо охорони праці. Детальні рекомендації з цих та інших питань організації фітопрофілактики та оздоровлення у відповідних центрах розроблені нами, їх можна придбати через МВП «Фітоцентр».

Останнім часом були відкриті та функціонують «фітокафе» або «фітобари» у місцях масового відпочинку або скучення людей.

Питання термінології також вимагає обговорення і конкретизації. На нашу думку, така форма фітобслугування має бути рекламиною, розрахованою на рентабельність. Тут обов'язковим повинен бути фітодизайн і т. ін. Під керівництвом працівників кафедри технології ліків і фармакогнозії такого типу фітозал відкрито у павільйоні № 22 «Лісове господарство» Республіканського центру виставок та ярмарок в м. Києві. Від інших подібних закладів це організаційне утворення відрізняється тим, що воно є невід'ємною частиною експозиції павільйону в цілому, яка спрямована на екологічну просвіту населення, опирається на еколого-фармакогностичну стежку, закладену в Голосєєві заздалегідь.

Окремо слід звернути увагу на

асортимент напоїв та чаїв, які реалізуються в таких фітозалах. Відправним моментом тут повинно бути те, що фітозал або фітобар в людніх місцях розрахований на випадкового відвідувача й оздоровити його таким шляхом немає можливості. Отже, напої можуть бути тільки вітамінні, загальнозмінюючі, тонізуючі з помірно вираженою концентрацією біологічно-активних речовин. Категорично повинні бути виключені з номенклатури напої, що мають специфічну дію, скажімо, сильні жовчогінні та сечогінні засоби, гіпотензивні та спазмолітичні. Такі засоби призначаються тільки лікарями індивідуально, а прийняті у немалій дозі випадково вони можуть привести до негативних наслідків.

Отже, основне призначення фітозалів у людніх місцях — принести задоволення відвідувачам, дати їм можливість перепочити, дістати естетичну насолоду від інтер'єру, а також привернути увагу до можливостей фітотерапії, по яку вони повинні звернутися у відповідні заклади системи охорони здоров'я. Саме тут доцільно продавати популярну літературу з питань використання лікарських рослин, а також вітамінні збори, надати можливість прослухати популярну лекцію про фітозасоби, якими населення може скористатися в тому або іншому лікувальному закладі.

Та чи мають лікувальні заклади можливість проводити у повному обсязі лікування хворих засобами фітотерапії?

Наш досвід показує, що така робота не може бути ефективною, якщо вона ґрунтуються лише на ентузіазмі лікарів. Для цього повинні функціонувати чітко продумані організаційні структури з базуванням у стаціонарних лікувальних закладах, в поліклініках та ін. Необхідно провести професійну підготовку лікарів різного профілю та провізорів, які мають виконувати роль фітологів, брати безпосередню участь у призначенні фітозасобів, формувати рецептuru прописів, що можуть знайти найчастіше застосування, і, головне, налагодити виготовлення зборів для відпуску амбулаторним хворим та настоїв, відварів, чаїв для вживання за умов стаціонарів.

Такий напрямок роботи має, наприклад, обласний центр фітотерапії, створений на базі обласної лікарні в м. Херсоні. Ефективним було фітолікування хворих у денному стаціонарі МСЧ ВО «Мікро-процесор» у Києві та ін.

Надзвичайно актуальним є питання оздоровлення та лікування дітей засобами фітотерапії. Цей напрямок здійснюється тим або іншим шляхом в клініках НДІПАГу, в інших закладах лікувального та санаторно-курортного напрямку. Чимало асоціацій та малих підприємств акцентували увагу у своїх статутах на такого роду діяльності. Напевно, можна було б проаналізувати й одержані результати, але ми хочемо зупинитися на недоліках такої роботи.

Перш за все треба сказати, що лікарі мають слабку підготовку з питань фітотерапії, бо на різних курсах, що «вибухнули» під час згаданого вище фітотерапевтичного бума, найчастіше наголошували на рецептурних прописах, які можуть «працювати при тій або іншій хворобі».

Таке сліpe використання засобів, що мають виключно широкі можливості, є низькопрофесійним і навіть примітивним. Звичайно кожна «травка» настільки багата біологічно активними речовинами (БАР), що багатокомпонентний збір обов'язково подіє. Але ж наївшо так недбайливо витрачати дорогоцінні скарби природи? Лікар повинен добре орієнтуватися у біохімічних процесах рослинного організму, свідомо моделювати роботу БАР в організмі людини. Він має знати основні принципи фітотерапії, залежність терапевтичних ефектів від застосованої технології ліків та дозування, особливо при лікуванні дітей, володіти методиками індивідуального підбору рослинних засобів та ін. Тут, як і в гомеопатії, правильно підбраний збір лікуватиме всі хвороби.

Зазначимо, що для ефективного лікування потрібні не стільки маса рослинної сировини, скільки широкий її асортимент. Постачання закладів фітотерапії не може бути багатотоннажним, у той час як ко-

мерційна діяльність різних постачальних структур базується на крупних поставках бо інакше сировину не вигідно транспортувати, прибутки від реалізації не покривають витрат і т. п. Отже, знову протиріччя. Ми свідомо не зупиняємося на аналізі екологічних проблем у становленні та розвитку фітотерапії, це повинно бути предметом окремої розмови. Але зауважимо, що без доброзичливого і своєчасного втручання державних структур, без виділення спеціальних фондів і дотацій на створення, обладнання і матеріальне забезпечення центрів фітотерапії справа може загинути.

Організаційні та професійні питання фітотерапії постійно обговорюють на циклах, які проводять викладачі курсу фармакогнозії КІУЛ для провізорів та лікарів. На думку наших провізорів, створення фітоРідділів в аптеках — справа нерентабельна. Так само, як і не може бути рентабельним вирощування лікарських рослин силами аптечних працівників, бо на великих площах повинна використовуватись дорога по нинішніх часах техніка, догляд за рослинами також повинен бути професійним. Найцінішу сировину в широкому асортименті треба, як і раніше, заготовляти від дикорослих рослин. Але до заготівлі повинні бути зовсім інші підходи. Адже рослини ростуть на територіях, які тепер повинні належати якомусь конкретному хозяїнові. Отже, і організація їх заготівлі повинна вирішуватися конкретно, професійно і... рентабельно. Основним критерієм цієї рентабельності має бути якість сировини, яка залежить, зокрема, від давності її збору. Але це також окреме і дуже важливе питання.

Для успішного вирішення поставлених питань доцільно було б проводити своєрідну спеціалізацію провізорів і лікарів з «клінічної фармакогнозії». Саме так зрозумів стиль роботи викладачів фармакогнозії нашого інституту завідуючий відділенням фітотерапії Онкоцентр у м. Вільнюсі доктор Юозас Руоля. Там чекають на нашу допомогу. Але ж ми готові допомагати всім і насамперед в нашій державі.

1. Єріщенко Е. Н., Тодорова В. И., Дуженко В. А. // Фармакология и токсикология: Респ. межведомст. сб.— К.: Здоров'я, 1991.— Вып. 26.— С. 46—49.
2. Грищенко О. М., Кобзар А. Я., Тодорова В. I. та ін. // Фармац. журн.— 1992.— № 3.— С. 38—41.
3. Ковалева Н. Г. Лечение растениями, очерки по фитотерапии.— М.: Медицина, 1971.— 352 с.

Надійшла в редакцію 15.07.92.

УДК 615.732:615.32

Л. Д. ШЕВЧЕНКО, В. С. КАЗАКОВА, кандидати фармац. наук, доценти,
С. Г. ГЛУБОКОВ, асист.

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ПРИ ЛІКУВАННІ ГЕМОРОЮ

Харків, фармац. ін-т

При лікуванні різноманітних захворювань, особливо хронічних, лікарі у багатьох випадках віддають перевагу лікарським рослинам.

Лікарська рослинна сировина при вживанні майже не токсична, не проявляє побічної дії. Однак, слід пам'ятати, що фітотерапія може бути використана тільки після точного діагнозу хвороби та рекомендації лікаря.

В медицині найчастіше застосовуються настої та відвари з лікарської рослинної сировини. Настої, як правило, виготовляють з листя, квітів і трави, а відвари — з грубих частин рослин: коренів, кореневищ, кори тощо. Слід відмітити, що технологія приготування водних витяжок нетрадиційних народних прописів має ряд відхилень від загальних правил, тобто процес настоювання проводять 1—2 години, а тільки потім витяжку проціджають. Іноді сировину настоюють кілька годин при кімнатній температурі, потім кип'ятять і відразу ж проціджають. Усіх цих рекомендацій слід дотримуватись.

У даному повідомленні наводяться прописи лікарських рослинних зборів для лікування геморою.

Геморой — захворювання, в основі якого лежить патологічний стан кавернозних сплетінь прямої кишki, який зумовлений застосом в них крові. У клінічній картині захворювання виділяють період передвіsnіків хвороби — це поява неприємних відчуттів в області анального отвору,

легкий свербіж, затруднення при дефекації. Далі, коли хвороба прогресує, з'являються кровотечі під час дефекації, які можуть супроводжуватися розвитком анемії, у ряді випадків можливі тромбоз, защемлення або випадіння внутрішніх гемороїдальних вузлів з анального отвору. На початкових стадіях захворювання показано консервативне лікування, яке обов'язково доповнюється дієтою, з метою попередження розвитку запорів (збільшення в раціоні харчування овочів, молочнокислих продуктів та виключення гострих приправ, спецій, алкоголь тощо). В комплексній терапії геморою одночасно з лікарськими препаратами (свічки з екстрактом беладонни, анестезином, гепарином, протеолітичними ферментами та ін.) використовують водні витяжки, лікарські та очисні клізми, прохолодні ванночки та підмивання з лікарських трав.

1. Кори дуба
Насіння льону по 30 г
Квітів ромашки 40 г

Дві столові ложки суміші заливають 0,5 л води, настоюють 6 годин і доводять до кипіння. Вживають склянку відвару у вигляді клізми. При необхідності процедуру повторюють не більше трьох разів з інтервалами в 5 хв (при запорах внаслідок геморою).

2. Листя шавлі 20 г
Квітів ромашки 30 г
Кори дуба 50 г
Плодів каштана кінського 30 г

Три столові ложки суміші заливають 1 л кип'ятку і настоюють 6 год. Використовують для ванн і припарок на анальну область.

3. Листя сенини
Кори крушини
Кореня солодки
Плодів коріандру по 20 г

Столову ложку суміші заливають склянкою кип'ятку, настоюють до околодження. П'ють на ніч по пів склянки витяжки.

4. Квітів каштана кінського 20 г
Кори калини 30 г
Кори верби 50 г

З прописаного збору готують відвар, який використовують для компресів та клізм.

5. Кори крушини 15 г
Квітів сливи
Листків меліси
Трави деревію по 10 г

Готують відвар з розрахунку одна столова ложка суміші на 200 мл води. Пити по склянці відвару вранці і ввечері.

При цьому захворюванні народна медицина рекомендує вживати також сік свіжої горобини (тричі на добу, запивають водою), а також відвар коренів калини як крово-спинний засіб. 4 чайні ложки сировини заливають склянкою кип'ятку і кип'ятять 30 хв. Проціджають гарячим. П'ють по столовій ложці тричі на добу після їжі.

Для клізм та ванн вживають настій з листя полуниці лісної. Одну столову ложку сировини заливають склянкою кип'ятку, настоюють 20 хв, потім проціджають.

Відвар з трави звіробою готують так: столову ложку сировини заливають склянкою кип'ятку і кип'ятять 15 хв. Потім витяжку проціджають. Вживають тричі на добу 1/4 склянки.

Відвари за рекомендованими прописами здатні у багатьох випадках припинити гострий біль та кровотечу, а в разі непрогресуючого і неускладненого геморою нормалізувати функції прямої кишki та запобігти застою крові в органах малого тазу.

Надійшла в редакцію 10.06.92.

ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ЛІКУВАЛЬНУ ПРАКТИКУ

УДК 614.275:615-03

В. А. ГРІНЧЕНКО, Т. Р. ЖАРКО

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВИХ ЛІКІВ

Укр. н.-д. центр фармації, м. Київ

Період становлення нових господарських стосунків, формування ринкової економіки вимагають особливої уваги до управління процесом створення і впровадження у лікувальну практику нових ліків. Розвиток медичної науки привів до значного розширення переліку ліків, що використовуються для профілактики, діагностики і лікування захворювань. У Державний реєстр лікарських засобів, дозволених для застосування у медичній практиці, постійно вводяться нові препарати. Щорічно поряд з розробкою нових препаратів здійснюється перегляд номенклатури ліків, що випускаються. Так, за період 1986—1991 рр. з Державного реєстру виключено більше 200 медикаментів. Таким чином, завдяки освоєнню нових препаратів і припиненню виробництва малоектических відбувається оновлення номенклатури ліків.

© В. А. Грінченко, Т. Р. Жарко, 1992

На складному багатоступінчастому шляху народження лікарського препарату — від розробки до споживання стадія впровадження має вирішальне значення. На цьому етапі оцінюються результати клінічних випробувань, препарат проходить своєрідний конкурс серед аналогів, визначається право на його існування в лікувальному процесі.

Діючий механізм впровадження фармацевтичних новинок застарів і не враховує сучасних тенденцій розвитку охорони здоров'я і структурних перетворень у галузі. Актуальність даної проблеми не знижується і в нинішній період лікарського дефіциту. Кабінетом міністрів України затверджена програма «Ліки», розроблена за участю провідних учених.

Міністерством охорони здоров'я, НВО «Укрфармація», Фармакопейним комітетом МОЗ України проводиться робота по уточненню програми і визначеню пріоритетних груп медикаментів для їх розробки і серійного виробництва. У 1991 р. підприємствами концерну «Укрмедбіпром» освоєно випуск 14 лікарських препаратів і чотирьох лікарських субстанцій. На стадії впровадження знаходиться більше 10 нових препаратів. Перспективний план концерну включає на 1993—1995 рр. освоєння 96 лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп.

Є всі підстави вважати, що найближчим часом в лікувальних закладах з'являться нові препарати, і тенденція до широкого використання в лікувальному процесі лікарських засобів вітчизняного виробництва, що нині визначилась, зобов'язує шукати нові рішення проблеми їх впровадження.

У цьому зв'язку, на наш погляд, необхідно розглянути проблеми впровадження в лікувальну практику нових вітчизняних препаратів, висвітлити актуальні питання активізації цієї роботи в аптечних установах і лікувальних закладах.

У сучасній роботі лікарів і провізорів особливе місце займає їх методичне та інформаційне забезпечення. Для цього розроблені і надіслані в аптечну мережу методичні рекомендації з організації фармацевтичного інформаційного забезпечення при впровадженні в лікувальну практику нових лікарських препаратів (О. К. Погребняк, Р. А. Жук, 1981 р.), а також типовий проект організації роботи по впровадженню нових лікарських засобів вітчизняного виробництва в базових установах (Л. Г. Москаленко, 1985 р.).

В інструктивно-методичних матеріалах про перспективи постачання населення і лікувально-профілактичних закладів медикаментами та іншими виробами, що видаються Українським науково-дослідним центром фармації (УНДЦ фармації), вміщуються відомості про вітчизняні препарати, які підлягають впровадженню в медичну практику, у т. ч. призначення, форма випуску, назва зарубіжних аналогів, підприємства-виготовлювач. Ці матеріали надсилаються головним спеціалістам Міністерства охорони здоров'я, у відповідні відділи обласних ВО «Фармація».

По звітних матеріалах обласних ВО «Фармація» і відгуках лікарів-клініцистів в УНДЦ фармації проводиться поглиблений аналіз стану впровадження нових вітчизняних препаратів, в якому характеризується розподіл нових лікарських засобів, їх облік в лікувальних закладах, пропонуються форми і методи фармацевтичної інформації, збирання й узагальнення відгуків спеціалістів охорони здоров'я про нові ліки. На основі багатоаспектного аналізу звітних даних і прогнозних моделей визначається потреба лікувальних закладів у нових препаратах. Крім того, Центр видає інструктивно-методичні листи з офіційними матеріалами, що містять фармакологічну і клінічну характеристики, форму випуску, рекомендоване дозування й особливості застосування нових медикаментозних засобів. Ці матеріали є галузевим довідково-інформаційним фондом про фармацевтичні новинки, який використовується широким колом спеціалістів охорони здоров'я в лікувально-профілактичній, науковій та лікувальній діяльності.

Забезпеченням поінформованості медиків сприяють публікації Центру про нові препаратори в медичних і фармацевтических журналах МОЗ України «Лікарська справа», «Клінічна хірургія», «Фармацевтичний журнал».

Впровадження нових вітчизняних препаратів у лікувальну практику проводиться у 542 базових лікувально-профілактических і 452 аптечних установах України.

Протягом останніх п'яти років для впровадження надійшло 125 препаратів, що розподілялись між базовими лікувально-профілактическими закладами з урахуванням їх профілю і ліжкового фонду за погодженням з головними спеціалістами обласних (міських) відділів охорони здоров'я. Одночасно з новими ліками в лікувальний заклад надсилається відповідні інструкції, анотації і картки зворотного зв'язку. Базові лікувальні заклади через три місяці після одержання нового препарату заповнюють картки зворотного зв'язку з позначенням кількості хворих, яким призначався препарат, діагнозу, дії на організм хворого, тривалості курсу лікування. При цьому готується висновок про лікарську форму препарату, проводиться порівняння його з аналогами, виявлення переваг і недоліків, а також зазначається частота побічних явищ, зафіксованих в інструкції по застосуванню і не зазначених в ній, і т. п.

Контроль за розподілом і використанням нових препаратів в лікувальних закладах і аптечних установах, збирання карток зворотного зв'язку, погодження з обласними спеціалістами відгуків про спостережувану клінічну дію медикаментів здійснюють спеціалісти кабінетів та відділів фармацевтичної інформації обласних ВО «Фармація». Багато хто провадить цю роботу організовано, творчо, в тісному контакті з головними спеціалістами обласних (міських) відділів (управлінь) охорони здоров'я.

Особливу увагу заслуговує досвід організації і проведення симпозіумів по нових препаратах за участю провідних спеціалістів охорони здоров'я і організаторів фармації у Запорізькому, Луганському, Кримському та Київському (міському) об'єднаннях. Професійний склад учасників дозволяє виявити ступінь оптимальності нових ліків, обґрунтувати діапазон застосування їх в лікувальній практиці і визначити потребу.

Творчим пошуком відрізняється робота провізорів і лікарів у Харківській та Черкаській областях. Так, спеціалісти служби інформації м. Харкова беруть участь у комплексній виїзній бригаді лікарів і провізорів для консультації, організації лікувального процесу і впровадження нових лікарських засобів в лікувально-профілактических закладах області.

В деяких обласних виробничих об'єднаннях «Фармація» для більшої інформованості медичної громадськості широко використовують науково-практичні конференції, наради і семінари медичних працівників, а також пересувні виставки нових препаратів. Серед нових форм можна назвати спільні засідання медичних та фармацевтических наукових товариств, наради працівників фармацевтичної промисловості, науки і практики, консультативні зустрічі лікарів, провізорів, фармакологів та біологів.

Разом з тим, при впровадженні нових ліків допускаються формалізм і застарілі стереотипи.

На жаль, базові лікувальні заклади не приділяють належної уваги контролю за розподілом і використанням нових ліків, не провадять координують цю роботу на місцях комісії по плануванню потреби, раціональній формі випуску, дозування й упаковку препарату. Слабо координують цю роботу на місцях комісії по плануванню потреби, раціональному розподілу і використанню лікарських засобів. Цього можна уникнути, якби перелік базових лікувальних закладів готовувався робочою групою Комісії по роботі з новими препаратами (головні спе-

ціалісти, клініцисти, фармакологи, спеціалісти фармації), при цьому враховувався б науково-практичний рівень працівників базових закладів, їх оснащеність і фінансові можливості. Крім того, у разі необхідності комісія може клопотати перед вищестоящими організаціями про надання дотації на впроваджувані вітчизняні препарати.

Важливою проблемою освоєння вітчизняних медикаментів є удосконалення організаційних основ і методів управління цим процесом на всіх рівнях і ланках охорони здоров'я. Істотним механізмом у цьому плані може бути новий нормативний документ, оскільки діючі методичні і нормативні документи не відбивають сучасних тенденцій освоєння новин, не охоплюють організаційно-технічних та економічних аспектів апробації нових препаратів, не конкретизують роль і функції спеціалістів охорони здоров'я при підготовці відгуків, не забезпечують дійовий контроль розподілу і використання нових ліків. Не розроблені уніфіковані форми звітності, що приводить до плутанини, ускладнюючи загальнення й аналіз матеріалів.

Необхідно розробити новий нормативний акт, в якому, на наш погляд, слід визначити пріоритетні напрямки у впровадженні фармацевтичних новинок і зосередити їх на розробці нової технології впровадження ліків від процесу управління науковими дослідженнями у цій галузі до клінічних експертіз медикаментів і передачі замовлення промисловості. Повинна бути система управління цим процесом і механізм її функціонування.

Для удосконалення процесу впровадження лікарських засобів вважаємо доцільним розробити пам'ятку (рекомендації) для лікарів про роботу з новими препаратами, підготовку відгуків про результати використання лікарських новинок. Існуючі форми подання результатів є малопоказовими.

Актуальним лишається питання оцінки нового лікарського препарату. Деякі медикаменти надходять в аптечну і лікувальну мережу наприкінці року і в обмеженій кількості, що позбавляє можливості провести їх повну експертизу в короткі строки.

Практика вимагає встановлення єдиних вимог до ліків при їх впровадженні, щоб вони підвищували дієвість заходів, які вживаються спеціалістами, і були б орієнтовані на класичні характеристики препарату: безпека, максимум терапевтичної дії. При цьому необхідно уточнити відповідність лікарського засобу захворюванню, денну дозу, максимальну і мінімальну терапевтичну дозу, яка може бути прийнята хворим, протипоказання і взаємодія з одночасно призначеними препаратами, тривалість вживання лікарських засобів.

Слід зупинитись і на розвитку традиційних лікарських форм. Фармацевтичною промисловістю, на жаль, не враховуються зауваження спеціалістів практичної медицини про випуск препаратів для дітей і ліків у флаконах-крапельницях. Вважаємо доцільним налагодити випуск препаратів у разовій упаковці, а також створити пролонговані форми вже освоєних ліків, що підвищило б ефективність надання терапевтичної допомоги.

Відсутність маркетингу у вітчизняній фармації, недостатня чіткість процесу освоєння медикаментів, відсутність зацікавленості, у т. ч. економічної, в результаті впровадження — все це певною мірою нівелює значні зусилля аптечних установ у роботі з новими препаратами.

На наш погляд, необхідно оптимізувати весь процес впровадження ліків від пошуку і наукових досліджень до освоєння промисловістю нових технологій, створивши міжгалузеві науково-виробничі комплекси (програми) по розробці і виробництву ліків. Організація таких великих центрів дасть можливість інтенсифікувати наукові вишукування, розвинути і зміцнити матеріально-технічну базу фармацевтичних виробництв, зайнятих освоєнням медикаментів, впровадити сучасні технології, не допускати дублювання досліджень, до мінімуму скоротити строки проходження документів по різних інстанціях, значно прискорити

впровадження результатів наукових розробок у практику, поліпшити якість лікування хворих.

Прискоренню впровадження нових лікарських препаратів вітчизняного виробництва повинні сприяти матеріальне стимулювання наукових працівників, спеціалістів практичної охорони здоров'я, створення зацікавленості лікарів-клініцистів в освоєнні і використанні останніх досягнень науки.

Надійшла в редакцію 21.07.92.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.32

*М. С. ФУРСА, д-р фармац. наук, С. В. ТАЛАШОВА, С. А. КРУЧИНКІНА,
кандидати фармац. наук, В. І. ЛИТВІНЕНКО, д-р фармац. наук, чл.-кор. ІА України,
М. Ф. КОМІСАРЕНКО, д-р фармац. наук, О. С. АМОСОВ, канд. фармац. наук,
А. В. ДЬОГОТЬ, С. Д. ТРЖЕЦІНСЬКИЙ, Ю. І. КОРНІЄВСЬКИЙ,
кандидати фармац. наук*

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СПОЛУК ПЕРВИННОГО ТА ВТОРИННОГО ОБМІNU ВИДІВ РОДИНИ ВАЛЕРІАНОВИХ

*Ярослав. мед. ін-т, Держ. наук. центр лік. засобів, м. Харків;
Запоріз. мед. ін-т*

Окремі види родини валеріанових (Valerianaceae Batsch) знаходять різноманітне застосування в медицині. Варто лише назвати валеріану лікарську (Valeriana officinalis L. S. I.) (12). Проте походження та взаємозв'язок видів і родів у цій родині, особливо їх таксономічний статус, постійно протягом тривалого часу викликають жваві дискусії (7, 12, 18, 25, 36). Навіть кількість родів та видів достатньо не встановлено. При цьому, як правило, враховували лише їх морфолого-анatomічні ознаки (2). З нині відомих 13 родів валеріанових, місцевнаходження яких у системі квіткових рослин досить суперечче (13), в СНД зростає 84 види 5 родів (2, 11). Останнім часом все більше уваги приділяється хімічним дослідженням цих рослин (1, 5, 6, 32). На жаль, огляд, наведений у черговому томі довідника «Рослинні ресурси СРСР» (11), не дає повної уяви про стан цих досліджень.

При узагальненні доступних даних літератури нами підраховано, що з видів валеріанових виділено понад 400 сполук первинного та вторинного обміну, причому перших значно менше. Це, можливо, пояснюється тим, що вони не в такій мірі, як вторинні метаболіти, використовуються для одержання лікарських засобів. У той же час ця тенденція явно не виправдана, оскільки не дає реальної можливості оцінити їх значення як хемотаксономічних ознак окремих видів, родів і взагалі всієї родини.

Сполуки первинного та вторинного обміну валеріанових представлени вуглеводами, вітамінами, амінокислотами, ферментами, ліпідами, органічними кислотами, алкалоїдами, терпеноїдами, стероїдами, різноманітними речовинами фенольної природи.

Вуглеводи досліджені далеко не повною мірою. Виявлені глюкоза, сахароза, крохмаль (12), а також в молекулах глікозидів — арабіноза, рамноза, ксилоза, фруктоза, рутиноза, гентіобіоза (11, 35). З вітамінів ідентифіковано лише один — вітамін С (16).

У ряду амінокислот переважають моноамінокарбонові похідні (гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, серин, треонін, метіонін, феніл-

аланін, тирозин), виявлені також моноамінодикарбонові (аспарагінова, глютамінова), діамінокарбонові (аргінін, лізин), діамінодикарбонові (цистин) та гетероциклічні (гістидин) кислоти.

Кількість ферментів, виявленіх у валеріанових, незначна. Головним чином це оксидаза, пероксидаза, каталаза, ліпаза, лінамароза (12).

Досить змістовну інформацію дає фізико-хімічна характеристика жирної олії 30 видів родини валеріанових (5). Методом газо-рідинної хроматографії проаналізовано жирнокислотний склад насіння 3 видів кентрантуса (*Centranthus D. C.*), 2 видів патринії (*Patrinia Juss.*) та 25 видів валеріани. При цьому знайдено 23 жирні кислоти (масляна, капронова, ізокапронова, капринова, каприлова, лауринова, міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргаринова, стеаринова, елеостеаринова, арахінова, бегенова — насичені кислоти, а серед ненасичених з одним подвійним зв'язком — пальмітолеїнова, гептадексанова, олеїнова, ейкозенова, ерукова; з двома подвійними зв'язками — лінолева, ейкозадієнова, докозадієнова; з трьома — ліноленова) (5,32). Менше всього (16—19 %) жирної олії у насінні видів патринії. До того ж у ній домінує лише 5 жирних кислот (лінолева, олеїнова, пальмітинова, ліноленова, стеаринова). Більше жирної олії міститься у видах валеріани (16—25 %) та кентрантуса (25—26 %). В них переважає 9 жирних кислот (лінолева, ерукова, докозадієнова, олеїнова, пальмітинова, ліноленова, стеаринова, ейкозенова, ейкозадієнова). У видах патринії найбільше лінолевої кислоти, дещо менше її у видах валеріани. У видах кентрантуса більше ерукової кислоти у порівнянні з видами валеріани. У той же час ця кислота повністю відсутня у видах патринії і т. ін. (5). Мабуть, ці особливості свідчать до деякої міри прблизькі родинні відносини родів кентрантуса та валеріани.

Органічні кислоти виявлені як у вільному стані, так і в складі багатьох сполук. Частіше інших згадуються мурасина, оцтова, яблучна, ізовалеріанова, β -оксивалеріанова, α - та β -ацетоксізовалеріанова, 3-метилкрутонілова, γ -ацетоксикапропілова, β -метилізовалеріанова, α -ізовалероксізовалеріанова, гесперитинова, валеренова, оксивалеренова, ацетоксивалеренова, валеренолова, ацетилвалеренолова, ятаманськова (11, 32).

Довгу історію дослідження має така група вторинних метаболітів, як алкалоїди. Вони виявлені ще в кінці минулого століття в підземних органах валеріани лікарської, однак процес їх пізнання настільки складний, що далекий до завершення. Хімічна будова встановлена для валерину, хатиніну, актинідину, валеріаніну, N -[β -(гідроксифеніл)]-етилактинідину, нафтиридил-2,7-кетону, а також для таких сполук, як пріріл- α -метилкетон та холін (11, 32).

Якщо з уdosконаленням методичних прийомів виділення неодноразово ставали об'єктом дослідження алкалоїди лише валеріани лікарської, то у порівнянні з усіма відомими сполуками валеріанових неабияку масштабність і цілеспрямованість набув пошук валепотріатів на європейському, азіатському та американському континентах. Це специфічна група іridoїдів, яка була відкрита 25 років тому. Нині вона привертає найбільшу увагу серед багатьох вторинних метаболітів (6—8, 12, 14, 20, 31). Особливості їх виділення, класифікації, якісного та кількісного визначення, поширення, біогенезу, фармакологічної дії викладені раніше (17). Загальна кількість виділених з установлена хімічною будовою сполук цієї групи налічує не менше 50. Насамперед це похідні валепотріату або валтрату (ізовалтрат, діавалтрат, 1-ацетвалтрат, гомовалтрат 1 та 2,1-ацеацевалтрат, гомоацеавалтрат, гідроксивалтрат, сенеціовалтрат, 11- α -ацеізовалтрат, 1-дегідроацеавалтрат, ізогомоацеавалтрат, деацетилізовалтрат, 7-епідеацетилізовалтрат) та похідні 5, 6-дигідрвалепотріату або дидровалтрату (ізодидровалтрат, гомодидровалтрат, АНД-валтрат, ізовалероксигідроксідидровалтрат (ІУНД-валтрат), ізовалероксідидровалтрат, 11- α -ацедидровалтрат, 11- α -ацеомодидровалтрат, 8, 11-дезоксідидровалтрат, 8, 11-дезоксідигомодидровалтрат), продуктами розпаду яких є балдринал, гомо-

балдринал, деацилбалдринал, ізовалтрал (10, 20, 30, 31, 32). В основному зазначені сполуки ізольовано з підземних органів видів валеріани (10, 31, 32), кентрантуса (28) та ін. (26). Крім моноенових та дієнових похідних дидровалтрату та валтрату, з підземних органів валеріан частичниколистої та липолистої виділено й установлено хімічну будову восьми валтратгідринів, умовно позначених В-1 — В-8 (30, 33). У молекули двох сполук входить по одному атому хлору. Найчастіше валепотріати виділяють у неглікозидильованій формі. Серед глікозидів — гібозид, валерозидат, вілозид, патринозид, канокозиди А, В, С, які відносять до C₁₀-типу іридоїдів з вуглеводними замісниками в положенні C-11, з них шість — моноглюкозиди, а канокозид С та канокозид D — гентіобіозиди (10). В молекулах канокозиду А та канокозиду С міститься оксирановий цикл у положенні C-6 — C-7 (10). Для визначення місця ацетоксизаміщення у валепотріатах досить надійним та вдалим може бути Н-лантанідний штучний зсув. Слід відмітити, що якісний склад валепотріатів видів родів валеріана і кентрантус, як і у випадку жирних кислот, дуже подібний і значно близчий, ніж видів патринії. До того ж в останніх ці сполуки поки що виявлені лише у вигляді глікозидів. Істотною ознакою валеріан частичниколистої та липолистої є багатий набір валтратгідринів, що, з одного боку, підтверджує доцільність виділення їх в окрему секцію роду валеріана, а з другого, можливо, в підрід або рід. До того ж серед вітчизняних видів вони найбагатші на валепотріати. Якщо порівнювати якісний склад валепотріатів підземних і надземних органів валеріан частичниколистої та липолистої, то він настільки близький, що складається думка про те, що дослідженю підлягав один і той саме вид.

Якщо на валепотріати звернули увагу відносно недавно і вони досить швидко стали об'єктом досліджень у багатьох країнах (17), то історія досліджень інших монотерпенових сполук розпочалася ще з другої половини минулого століття. Насамперед це стосується ефірної олії валеріані лікарської (12), а пізніше інших видів валеріанових (17, 18, 21, 32). Нині вуглеводні, монотерпени (альдегіди, ефіри, кетони, спирти) та їх похідні складають наступний багатий ряд сполук: ундекан, додекан, тридекан, тетрадекан, пентадекан, гексадекан, гептадекан, октадекан, нонадекан, толуен, етилбенzen, п-, м- та о-ксилен, 2-етилтолуен, п-цимен, нафтален, 1- і 2-метилнафтален, фенантрен, лімонен, борнілен, трициклен, транс-пінан, α-туйсн, α- і β-пінен, камfen, камфора, оцимен, α- і β-мірцен, вербенон, сабінен, α-фенхен, β-бергамотен, β- і γ-феландрен, α-, β- і γ-терпінен, α-терпінолен, цедрадіен, етилацетат, гексилацетат, (Z)-гекс-3-еніл-ацетат, (E)-гекс-2-еніл-ацетат, 2-фенетилацетат, борнілацетат, геранілацетат, α-міртенілацетат, цис-карвенілацетат, цитронелілацетат, сабінілацетат, α-терпенілацетат, харулоїлацетат, хризантейлацетат, борнілформіат, бензилізовалерінат, амілізовалерат, гексилвалерат, міртенілізовалерат, пропілізовалерат, цитронелліловалерат, еugenолізовалерат, ізоевгенолізовалерат, етилвалерат, ізовалерил-D-(—)-2-оксізовалерат, 2-фенетилбутаноат, метил-3-метилбутаноат, метилпропіл-3-метилбутаноат, бутил-3-метилбутаноат, 3-метилбутил-3-метилбутаноат, (E)-пент-2-еніл-3-метилбутаноат, гексил-3-метилбутаноат, (Z)-гекс-2-еніл-3-метилбутаноат, (E)-гекс-2-еніл-3-метилбутаноат, октил-3-метилбутаноат, бензил-4-метилбутаноат, 2-фенетил-3-метилбутаноат, метилгексаноат, метилоктаноат, 2,2-епоксипінат, 2-фенетилізотіонат, карвакролметилат, тимолметилат, чавіколметилат, 2-метилпропан-1-ол, бутан-1-ол, 2-метилбут-3-ен-2-ен-1-ол, пент-1-ен-3-ол, 3-метилпентан-1-ол, 4-метилпентан-1-ол, гексан-1-ол, (Z)-гекс-3-ен-1-ол, (E)-гекс-2-ен-1-ол, 2-етилгексан-1-ол, гептан-1-ол, октан-1-ол, окт-1-ен-3-ол, бензилалкоголь, кумінілалкоголь, перилалкоголь, 2-фенетилалкоголь, борнеол, ізоборнеол, гексанол, гераніол, ліналоол, міртенол, нерол, карвеол, 4-терпінеол, фарnezол, п-цимен-8-ол, цитронелол, елемол, Δ¹¹-ейдесменол, евгенол, фенол, о-, м- та п-крезол, 2, 3-диметилфенол, 2, 6-диметилфенол, толуол, етилфенол, бензальдегід, бут-3-enal, валеріановий та ізовалеріановий альдегід, пентанал, (E)-

пент-2-енал, (Z)-пент-2-енал, 2-метилпент-2-енал, гексанал, (Z)-гекс-3-енал, (E)-гекс-2-енал, гептанал, октанал, нонанал, (E)-нон-2-енал, (E, E, E)-нона-2, 4, 6-тріенал, деканал, міртенал, цитронелал, фурфурал, 5-метилфурфурал, 2-формілпірол, пентан-2-он, 2-метилгексан-3-он, 2, 6,6-тристемілциклогекс-2-ен-1, 4-дієн, ацетофенон, камфор, анжелікалактон, непеталактон, фенхон, піперитон, піперитоноксид, α - і β -іонон, дигідро- β -іонон, 2-борнанон. Чимало досліджено сесквітерпеноїдів та їх похідних, серед яких ідентифіковано β -бісаболен, валеренал, Е-валеринілізовалерат, Z-валеринілізовалерат, Е- і Z-валеринілацетат, валериніл-Р-валерат, валериніл-гексоат, валеранон каноконол (оксивалеранон), каноконілацетат (ацетоксивалеранон), валеренон (валеренал), γ -селінен, валеріанол, аристол-1,9-дієн, аристол-9-ен-1-ол, аристол-1(10), 8-дієн-2-он, α -гур'юнен (аристолен), γ -кадинен, коларенол, коларен, конгол, криптофауронол, мааліол, мааліен, мааліоксид, нардосинон, (+)-народостахон, нархінол А, кангсон А і В, фауринон, фауранілацетат, α -, β -, γ -вален, гемакрен D, α -туайен, α -копен, α -куркумен, калакорен, біциклоелемен, β - і γ -елемен, еримофілен, лонгіциклен, транс- β -фарнезен, β - і γ -каріофілен, кесан, кесанол, 8-епікесанол, α -кесилкетон, α -кесилгліколь, α -кесил-2-ацетат, кесил-6-ацетат, кесилгліколь-діацетат, алоаромандрен, даукарен, ізодаукарен, ледол, народол, неролідол, α -, β - і γ -пачоулен, пачоулан, пачоуліол, сесквіфенхен, сейчелен, еудесмол (19, 22, 23, 27 — 30, 32). На жаль, порівняльної фізико-хімічної характеристики ефірної олії різних видів, особливо валеріані лікарської, поки що недостатньо. Найбіднішими за вмістом ефірної олії є валеріани часничниколиста та липолиста (7). Своєрідною загадкою є валеріана лікарська, оскільки до цього часу, починаючи з дослідження початку XVIII століття, не розв'язано питання, що вона собою являє: чи це один вид, поширений у найрізноманітніших умовах зростання на території країни, чи це кілька близьких між собою видів (11, 12). Якщо порівнювати вміст ефірної олії у деяких з них, то істотної різниці не виявляється (7), особливо при вирощуванні за однакових умов. Згідно з сучасними даними не викликає сумніву, що компонентний склад ефірної олії може служити хемотаксономічною ознакою виду. Виходячи з цього, в широкому плані відмічаються особливості як в накопиченні, так і в якісному складі ефірної олії у зразках валеріані лікарської європейського та азіатського походження. Так, у перших (0,5—2,4%) домінують в ефірній олії ефіри борнеолу та міртенолу, а також валеренал, валеранон, валеренова кислота, у той час як у других і вміст ефірної олії значно вищий (1,5—6,0%), а основними компонентами в ній виступають похідні кесану, фауринону, криптофауринону (32). Навіть при порівнянні якісного складу ефірної олії таких видів із збірного циклу валеріані лікарської, як валеріани висока та близькуча, найпоширеніших у культурі та в природних умовах європейської частини, виявлено значні відмінності в накопиченні окремих сполук. Усе це, мабуть, вказує на реальний шлях пізнання не лише особливостей фармакотерапевтичного ефекту сировини та препаратів валеріані лікарської, а і для розв'язання питання обсягу цього виду. Істотно різняться зазначені валеріани і за вмістом окремих валепотріатів. Усе це дає підставу вважати, що одним з об'єктивних шляхів стандартизації офіційної сировини може бути кількісне визначення ефірної олії в корінні, де основне місце її накопичення, а валепотріатів — у кореневищах (6, 8). У той же час у черговому виданні Державної фармакопеї СРСР (3) якість сировини оцінюється за кількісним визначенням екстрактивних речовин і не береться до уваги вміст ефірної олії та валепотріатів, як це прийнято зарубіжними фармакопеями (24, 34).

До родів, багатих на тритерпенові глікозиди, безумовно, належить рід патринія, з видів якого виділено до 30 глікозидів похідних олеанолової кислоти та хедерагеніну. Першу групу становлять 3-ксолозид, 3-ксолозидо-рамнозид, 3-ксолозид-(1 \rightarrow 4)-рамнозил-(1 \rightarrow 2)-ксолозид, 3-ксолозил-(1 \rightarrow 4)-рамнозил-(1 \rightarrow 3)-глюкозид, 3-рамнозид,

(1→3)-глюкозид, 3-арабінозид, 3-глюкозидо-(1→6)-глюкозид, 3-глюкозил-(1→3)-рамнозил-(1→2)-арабінозид олеанолової кислоти, скабіозиди В, D, E, F, G, патринозиди С, С₁, D, D₁, Н, а другу — 3-глюкозид, 3-глюкозил-(1→4)-арабінозид, 28-глюкозил-(1→6)-глюкозид-3-арабінозид, 2¹-ацетат-28-глюкозил-(1→6)-глюкозил-6-арабінозид, хедерагенінукабіозиди А, С, D, сибірозиди А, С, деацилсибірозид С, сибірозид В (35). Крім того, з підземних органів валеріани лікарської виділено три глікозиди валерогеніну (тритеценового кетоспирту), умовно позначеніх, як валерозид А (3-β-D-глюкозид валерогеніну), В (3-β-D-глюкозидо-β-D-ксилозид валерогеніну) та С (3-β-D-глюкозидо-β-D-ксилозидо-β-D-фруктозид валерогеніну).

Мало даних про стероїдні сполуки валеріанових. Лише згадуються β-ситостерин та його глюкозид (32).

Певні надії пов'язуються з дослідженням різноманітних фенольних сполук. Серед них виявлено оксибензойні кислоти (п-оксибензойна, протокатехова), оксикоричні (кофеїна, ферулова, хлорогенова, ізохлорогенова), кумарини (скополетин, ескулетин, інтерозид В) та флавоноїди (глікозиди кемпферолу, кверцетину, ізорамнетину, апігеніну, лютеоліну, діосметину, хризоеріолу, акацетину). Найбідніший якісний склад флавоноїдів надземних органів патринії та кентрантуса. У перших виявлені лише флавоноли. Різноманітність компонентного складу флавоноїдів — характерна ознака видів валеріані та особливо валеріанели (9, 15, 16). Якщо повністю проведена порівняльна характеристика флавоноїдного складу видів валеріані, в тому числі і надзвичайно складного циклу валеріані лікарської флори СНД, і нині потребує ретельного, серйозного осмислення, то флавоноїди монотипного роду псевдобреткеї та валеріанели поки що не підлягали дослідженню (11). До речі, якісний склад оксикоричних кислот вищезазначених валеріанових, наприклад, валеріані високої та патринії скабіозолистої (16), досить подібний. З флавонолових глікозидів валеріанових ідентифіковано лише рутин. Дещо більше охарактеризовано флавонові глікозиди (7-глюкозиди діосметину, апігеніну, лютеоліну, діосмін, лінарин, 2^{II}-О-3^{III}-О-метилбутирилінарин, 7-О-рутинозид та 7-глюкозидо-4^I-арабінозид лютеоліну) (11).

При порівнянні даних хімічних досліджень видів валеріанових, ранникових та губоцвітих (4, 10) виникає сумнів щодо місцезнаходження перших в останній модифікації магноліофітів (13). Виходячи з аналізу поширення флавоноїдів та іridoїдів у рослинному світі, особливо з урахуванням особливостей їх хімічної будови, вважаємо більш правильним включення порядку ворсянкових, до якого входить родина валеріанових у підклас Lamiidae.

Таким чином, результати досліджень сполук первинного та вторинного обміну свідчать, що досліджені роди валеріанових характеризуються наявністю окремих класів і груп природних сполук, що може бути їх надійною хемотаксономічною ознакою. Особливості виготовлення лікарських засобів, фармакологічної дії та терапевтичного використання головним чином вторинних метаболітів, про які йшлося у цьому повідомленні, знайдуть змістовне відображення в наступних повідомленнях.

1. Бабаш Т. А., Перельсон М. Е. // Химия природ. соединений.— 1982.— № 5.— С. 621—624.
2. Бородина Л. Е., Грубов В. И. // Жизнь растений / Под ред. А. Л. Тахтаджяна.— М. : Просвещение, 1981.— Т. 5а.— С. 378—382.
3. Государственная фармакопея СССР.— 11-е изд.— Вып. 2.— М. : Медицина, 1987.
4. Дъюгот А. В., Фурса М. С., Литвиненко В. I. // Фармац. журн.— 1984.— № 5.— С. 36—41; 1987.— № 3.— С. 31—34; 1989.— № 5.— С. 50—53.
5. Доля В. С. // Раст. ресурсы.— 1986.— Вып. 1.— С. 66—70; Вып. 3.— С. 348—351; 1987.— Вып. 3.— С. 440—449.
6. Коновалова О. А., Горбунов Ю. Н., Рыбалко К. С. // Там же.— 1984.— Вып. 3.— С. 387—391.
7. Конон Н. Т. // Лекарственное растениеводство: обзор. информ.— М. : ПИК НПО Медбиоэкспомика, 1988.— 37 с.

8. Попов Д. М., Дюкова В. В., Бакалова М. В. и др. // Химико-Фармац. журн.— 1986.— № 4.— С. 464—467.
9. Ларченко В. А., Фурса Н. С., Дрозд Г. А. // Химия природ. соединений.— 1979.— № 6.— С. 852—853.
10. Мнацакян В. А. Иридоидные гликозиды.— Ереван : Изд. АН АрмССР, 1986.— 87 с.
11. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Valerianaceae / Под ред. П. Д. Соколова.— Л. : Наука, 1990.— 236 с.
12. Рибальченко А. С., Фурса М. С., Литвиненко В. І. // Фармац. журн.— 1980.— № 4.— С. 28—33.
13. Тахтаджян А. Л. Система магнолиофитов.— Л. : Наука, 1987.— 439 с.
14. Тржеценський С. Д., Фурса М. С., Вишневська Т. М. та ін. // Фармац. журн.— 1985.— № 5.— С. 60—68.
15. Фурса Н. С., Горбунов Ю. Н. // Раст. ресурсы.— 1979.— Вып. 4.— С. 500—506.
16. Фурса М. С., Доля В. С., Литвиненко В. І. та ін. // Фармац. журн.— 1984.— № 3.— С. 69—70.
17. Фурса М. С., Литвиненко В. І., Пакалн Д. А. та ін. // Там же.— 1982.— № 6.— С. 38—43; 1983.— № 2.— С. 27—30.
18. Шарипова Б. А., Расулова М. Р., Курбанов М. К. и др. // Раст. ресурсы.— 1986.— Вып. 2.— С. 237—238.
19. Bagchi A., Ochima Y., Hikino H. // Phytochemistry.— 1987.— Vol. 26, N 2.— P. 561—563.
20. Becker H., Chavadej S., Tauscher B. et all. // Ibid.— 1986.— Vol. 25, N 5.— P. 1250—1252.
21. Bicchi C., Sandra P., Schelhant M. et all. // J. High. Resolut. Chromatogr. and Chromatogr. Commun.— 1983.— Vol. 6, N 4.— P. 213—215.
22. Bos R., Hendriks H., Bruins A. P. et all. // Phytochemistry.— 1986.— Vol. 25, N 1.— P. 133—135.
23. Bos R., Hendriks H., Kloosterman J. et all. // Ibid.— 1986.— Vol. 25, N 5.— P. 1234—1235.
24. British Pharmacopoeia. London : Her Majesty's Stationery Office.— 1980.— Vol. 1.— 516 p.
25. Eriksen B. // Nord. J. Bot.— 1989.— Vol. 9, N 2.— P. 179—187.
26. Forster W., Becker H., Rodriguez E. // Planta med.— 1984.— Vol. 50, N 1.— P. 7—9.
27. Gotz-Smidt E. M., Schreir P. // Phytochemistry.— 1988.— Vol. 27, N 3.— P. 845—848.
28. Handjieva N., Laikin V. G. // Planta med.— 1978.— Vol. 34, N 2.— P. 203—206.
29. Hendriks H., Kloosterman J., Sipma G. // Phytochemistry.— 1983.— Vol. 22, N 6.— P. 1505—1506.
30. Holzl J., Koch U. // Planta med.— 1984.— Bd. 50, N 5.— S. 458.
31. Janot M. M., Culchem J., Coutz O. et all. // Ann. pharm. Franc.— 1979.— Vol. 37, N 9—10.— P. 413—420.
32. Karrer W. Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exklusiv Alkaloide).— Basel—Boston—Stuttgart: Hirshäuser Verlag, 1981.— Teil. 1.— 939 s.— 1981.— Teil. 2.— 2328 s.
33. Koch U., Hörl J. // Planta med.— 1985.— Bd. 40, N 2.— S. 172—173.
34. Pharmacopoeia of Japan. Terhi edition, 1982.— 1350 p.
35. Woo W. S., Chol J. S., Seligmann O. et all. // Phytochemistry.— 1983.— Vol. 22, N 4.— P. 1045—1047.
36. Titz W., Timischl W., Titz E. // Plant. Syst. and Ecol.— 1983.— Bd. 141, N 3—4.— S. 313—339.

Надійшла в редакцію 25.02.91

УДК 615.22:616.12-008.46+615.272

I. С. ЧЕКМАН, проф., чл.-кор. АН України

КАРДІОТОНІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Київ. мед. ун-т ім. акад. О. О. Богомольця

Кардіотонічними лікарськими засобами (КЛЗ) називаються препарати, що посилюють скоротливу здатність міокарда і ліквідують серцеву недостатність. Відомі КЛЗ підрозділяють на непрямі та прямі. Непрямі КЛЗ розширяють артеріальні або венозні судини, зменшуючи приплив крові до серця і тим самим перед або після навантаження на міокард (6, 9, 18—20). До цієї групи належать вазодилататори. При хронічній серцевій недостатності частіше застосовують адверзутен (синонім празозин), а при гострій — натрію нітропрусид (синонім ніп-рид).

Адверзутен знижує артеріальний тиск і тим самим створює сприятливі умови для лікування ослабленого функціонального стану серця. Як α₁-післясинаптичний адреноблокатор викликає дилатацію дрібних судин, що приводить до збільшення серцевого викиду, зменшення застійних явищ у легенях. Препарат призначають по 5 мг двічі на день. При необхідності дозу збільшують до 15 мг на добу. Однак слід відмітити, що адверзутен посилює гіпотензивну дію інших антигіпертензивних препаратів, особливо бета-адреноблокаторів або симпатолітиків. Протипоказано призначення адверзутену при серцевій недостатності, яку спричиняє механічне обмеження кровотоку. Адверзутен добре переноситься хворими. Іноді можуть виникати головні болі, сердебіття, нудота, блювота.

Натрію нітропрусид при внутрішньовенному введенні (0,5—5 мкг/кг ваги тіла за 1 хв) значно знижує кров'яний тиск і швидко зникає гостру серцеву недостатність, серцеву астму, набряк легенів. Застосовують препарат при гіпертонічних кризах, гіпертонії, ускладненій серцевою недостатністю, під постійним контролем артеріального тиску: зниження останнього до 100 мм. рт. ст. є сигналом до припинення введення препарату.

Натрію нітропрусид викликає побічні явища: тахікардію, блювоту, непритомність. Препарат не призначають при гіпотиреозі, порушенні видільної функції нирок, вагітним жінкам.

Інші вазоділятори в терапії серцевої недостатності використовуються рідше. Нітрогліцерин і пролонговані нітрати застосовують при високому тиску наповнення лівого шлуночка для зменшення застою в системі легеневої вени. Антагоніст кальцію коринфар (синонім ніфедіпін) можна використовувати з серцевими глікозидами.

Якщо серцева недостатність супроводжується набряками, то інотропна дія глікозидних кардіотоніків посилюється при одночасному призначенні діуретиків.

Серед прямих КЛЗ виділяють глікозидні (стероїдні) і неглікозидні (нестероїдні) кардіотоніки. Глікозидні кардіотоніки (ГК) — безазотисті стероїдні структури речовини рослинного походження, які посилюють скоротливу здатність міокарда і ліквіduють гостру або хронічну серцево-судинну недостатність (2, 8, 10, 17). ГК або серцеві глікозиди (СГ) одержують з рослин (наперстянка, горицвіт, конвалія, строфант та ін.). Основні серцеві глікозиди, що в даний час використовують в клінічній практиці, наведені в таблиці.

Фармакокінетика ГК. У хімічному відношенні ГК складаються з двох частин: цукристої (глікон) та нецукристої (аглікон, генін). Аглікон має стеролове і п'ятичленне (або шестичленне) лактонове кільце. Власне аглікон визначає специфічну дію ГК на організм. Залежно від кількості катонових і спиртових груп в молекулі аглікону ГК можуть бути полярними, що містять 4—5 груп (строфантин, корглікон), відносно полярними, що містять 2—3 групи (диланцин, синонім дигоксін, цеглунат, ацетилдигітоксин, меділазид, целанід), і неполярними, що містять не більше однієї групи (дигітоксин) (1, 7, 10, 17). Полярні глікозиди швидко руйнуються і погано адсорбується у травному каналі, вводяться парентерально (внутрішньовенно), не метаболізуються, виводяться переважно нирками. Неполярні (ліпофільні) ГК добре абсорбуються в кишечнику, швидко з'язуються з альбуміном, утворюючи міцний комплекс, біотрансформуються в печінці, виділяються з жовчю, реабсорбуються в кишечнику, виділяються з фекаліями, меншою мірою — з сечею.

Абсорбцію ГК посилюють хінідин, фуросемід, спазмолітики, цитостатики, а зменшують — сорбенти, антациди, в'яжучі і проносні засоби, холіноміметики, антибіотики — аміноглікозиди, тетрацикліни, рифампіцин. Розподіл в організмі ГК відносно рівномірний. Дещо більше їх у надніркових залозах, підшлунковій залозі, стінці кишечника, печінці, нирках. У серці виявлено не більше 1 % ГК. Ефективний рівень у крові становить для строфантину 0,5—2 нг/мл, для дигоксіну —

1,2—2,3 ні/мл, а для дигітоксину — 15—30 ні/мл плазми крові (7, 11).

Фармакодинаміка СГ. Ці ліки впливають переважно на серцево-судинну, сечовидільну і нервову системи.

Основні фармакодинамічні властивості серцевих глікозидів: позитивний інотропний ефект (посилення та скорочення систоли), негативна хронотропна дія (подовження діастоли), негативний дромотропний вплив (сповільнення проведення імпульсів по провідній системі міокарда), позитивна батмотропна дія (підвищення збудливості міокарда).

Основні серцеві глікозиди, що використовуються в медичній практиці

Кардіотонічні лікарські засоби непрямої дії	Кардіотонічні лікарські засоби прямої дії
<p>1.1. Вазодилататори</p> <p>1.1.1. Артеріальні і венозні вазодилататори:</p> <p>адверзутен (празозин), нітропрусид натрію (ніприд), коринфар (ніфеділін, фенігідин), арфонад, гігроній</p> <p>1.1.2. Артеріальні вазодилататори:</p> <p>апресин (гідралазин), фентоламін, тропафен</p> <p>1.1.3. Венозні вазодилататори:</p> <p>нітрогліцерин і пролонговані нітрати, молсидомін (корватон)</p> <p>1.2. Діуретики:</p> <p>діакарб, фуросемід, етакринова кислота, гідрохлортіазид, спіронолактон</p>	<p>2.1. Глікозидні (стероїдні) кардіотоніки</p> <p>2.1.1. Дигітоксин</p> <p>2.1.2. Діланацин (дигоксин)</p> <p>2.1.3. Цеглунат (ланатозид)</p> <p>2.1.4. Целанід (ізоланід)</p> <p>2.1.5. Ацетилдигітоксин</p> <p>2.1.6. Бета-метилдигоксин (метилазид)</p> <p>2.1.7. Трава горицвіту весняного</p> <p>2.1.8. Строфантин</p> <p>2.1.9. Корглікон</p> <p>2.2. Неглікозидні (нестероїдні) кардіотоніки</p> <p>2.2.1. Похідні арилалкіламінів:</p> <p>дофамін (дофамін), добутамін (добрутекс), пренальтерол</p> <p>2.2.2. Еніпридани: амринон, мілпрінон</p> <p>2.2.3. Похідні імідазолу: сульмазол (вардакс)</p> <p>2.2.4. Ксантини: еуфілін (амінофілін), діпрофілін</p> <p>2.2.5. Похідні амінокислот: суфац, таурин</p> <p>2.2.6. Поліпептиди: глюкагон</p> <p>2.2.7. Кардіотоніки різних хімічних груп:</p> <p>неотон, фосфаден</p>

За умов недостатності міокарда серцеві глікозиди збільшують ударний та хвилинний об'єми крові, знижують або наближають до норми венозний тиск. Кровопостачання серця поліпшується, об'єм циркулюючої крові зменшується. У строфантину та корглікону більш виражені систолічний, у препаратів наперстянки — діастолічний ефекти. При введенні препаратів наперстянки у великих дозах може проявитися незначна пряма коронарозвужувальна дія. Механізм позитивної інотропної дії пов'язаний з підвищеннем вмісту функціонально активного іонізованого (сенергіста серцевих глікозидів) кальцію в цитоплазмі кардіоміоцитів для більш швидкого утворення тропонін-тропоміозин-кальцієвого комплексу (полегшує взаємодію актину та міозину), а також підвищує активність АТФ-ази міозину, що забезпечує енергією даний процес (1, 14).

Важливою властивістю серцевих глікозидів є їх здатність викликати брадикардитичний ефект, який зумовлюється такими факторами, як затримка проведення імпульсів по провідній системі серця; збудження барорецепторів сонної пазухи, що веде до рефлекторного підвищення тонусу п. vagus (ваготропний ефект); підвищення чутливості рецепторів міокарда до ацетилхоліну.

Внаслідок реалізації позитивного інотропного та брадикардитичного ефектів під впливом СГ нормалізуються головні показники кровообігу, підвищується швидкість кровотоку, особливо в порталійній системі, зменшується кількість циркулюючої крові, значно послаблюються ознаки гіпоксії.

Механізм дії серцевих глікозидів на серце за умов недостатності зумовлений їх трофічним впливом: нормалізуються показники вуглеводного, фосфорного, білкового, ліпідного, електролітного й енергетичного обмінів (12, 14, 15).

Діуретична дія серцевих глікозидів пов'язана з гідрокінетичним, гемодинамічним ефектом, зменшенням реабсорбції Na^+ , а також гідрофільності тканин, впливом на натрійуретичний фактор.

Дія серцевих глікозидів на центральну нервову систему (особливо конвалії та горицвіту) характеризується заспокійливим та в деякій мірі протисудорожним ефектом. Препарати горицвіту та конвалії часто застосовують разом з бромідами та препаратами валеріані.

Показанням до призначення глікозидів є серцева недостатність (гостра, підгостра, хронічна), профілактика серцевої недостатності, миготлива тахікардія, пароксизмальна, передсердна, вузлова, атріовентрикулярна тахікардія (1, 2, 10, 21, 23, 25).

При гострій серцевій недостатності рекомендують серцеві глікозиди з коротким латентним періодом (строфантин, корглікон), при хронічній недостатності та порушеннях ритму — препарати наперстянки, горицвіту. Внутрішньо призначають препарати наперстянки, горицвіту, внутрішньовенно (повільно струйно) — строфантин, дигоксин, целанін, адонізид, ректально — дигітоксин. Внутрішньом'язове введення дигоксіну, целаніду, строфантину, адонізулу дуже болюче, не дає стабільної концентрації в організмі, небезпечне розвитком некрозів.

Абсолютним противоказанням для застосування серцевих глікозидів вважається їх передозування. Відносним противоказанням є брадикардія (55 ударів у хвилину), атріовентрикулярна блокада, нестабільна стенокардія та гострий інфаркт міокарда без ознак застійної декомпенсації, синдроми Моргані — Адамса — Стокса та Вольфа — Паркінсона — Уайта, гіпокаліємія, хронічна ниркова недостатність, мікседема, гострий інфекційний міокардит.

Тривале застосування, повільне виведення глікозидів з організму, здатність до кумуляції (особливо препаратів наперстянки), підвищена чутливість до серцевих глікозидів можуть привести до ускладнень (2, 5, 8, 17). Симптоми ускладнень:

— кардіальні симптоми (у 98—99% випадків), які характеризуються погіршенням скоротливої функції міокарда і нарощанням серцевої недостатності. Зміни ритму серця: брадикардія, згодом тахікардія та різні форми аритмії (екстрасистолія та ін.), повні та неповні атріовентрикулярні блокади;

— дисп'єтичні явища (у 40—50% випадків), які проявляються нудотою, блюванням, діареєю, болями в животі, відчуттям наповнення шлунка, втратою апетиту;

— ураження органа зору (у 95% випадків). Погіршується гостро-та зору та порушується кольоровий зір. Хворі бачать предмети або в жовто-зеленому або в голубувато-сірому кольорі. Ці явища — наслідок невріту ретробульбарного зорового нерва. Невріт проходить без залишкових явищ при відміні препарату або зменшенні його дози;

— нервово-психічні. Часто зустрічаються в осіб похилого віку і проявляються слабкістю, схвильованістю, головними болями, збудженням, безсонням, млявістю, адінамією;

— зміни функції нирок. Проявляються у зменшенні діурезу та підвищенні маси тіла хворих;

— алергічні реакції. Виникають рідко. Спостерігається гінекомастія (естрогеноподібна дія), міастенія;

— виражена болючість при внутрішньом'язовому та підшкірному введенні.

Сприяє інтоксикації при введенні глікозидів також загальний дефіцит калію як наслідок підвищеного діурезу або призначення кортикотропіну, глюкокортикоїдів, глюкози з інсуліном, недостатність нирок, печінки, емболії судин легенів, призначення резерпіну, еуфіліну, катехоламінів. Регіональне зменшення рівня калію в міокарді при

ревмокардиті, інфаркті міокарда, легеневому серці також знижує толерантність до глікозидів.

Невідкладна допомога при інтоксикації серцевими глікозидами насамперед включає їх відміну та призначення засобів, що зменшують їх токсичність. До таких препаратів належать унітіол, нікотинамід, рибофлавін, тіаміну хлорид, піридоксин, токоферолу ацетат, рибоксин, фосфаден. Застосовують лідокаїн, дифенін, анаприлін, камфору, калію ацетат, калію хлорид, калію оротат, аспаркам та ін. (3, 4).

Наявність глікозидної інтоксикації (у 20—25% лікованих) і резистентних до ГК форм серцевої недостатності, а також труднощі в одержанні препаратів з рослинної сировини активізували пошук неглікозидних (нестероїдних) кардіотоніків різної хімічної структури (9, 10, 13).

З похідних арилалкіlamінів практичне застосування як КЗ мають два препарати — добутамін (0,25 г сухої речовини в ампулах розводять 5% розчином глюкози або водою для ін'екцій) і допамін АД (0,5% розчин в ампулах по 5 мл).

Добутамін безпосередньо стимулює β_1 -адренорецептори міокарда і тим самим проявляє виражену інотропну дію, збільшує коронарний кровоток, а також діурез у хворих. Препарат не впливає на адренорецептори судин, практично не викликає аритмій, дещо зменшує периферичний тиск судин. Застосовують добутамін тільки при гострій декомпенсації серцевої недостатності, зумовленій різними причинами. Препарат ефективний для лікування хворих з стійкими до глікозидів формами серцевої недостатності, особливо з низьким серцевим викидом. Внаслідок швидкої інактивації в організмі добутамін ефективний виключно при внутрішньовенному краплинному введенні. Толерантність до нього розвивається через 72 години безперервної інфузії.

При застосуванні препарату можливі тахікардія, аритмія, підвищення кров'яного тиску, головний біль, біль в області серця.

Серед арилалкіlamінів інотропна активність властива природному попереднику норадреналіну — допаміну. При малій швидкості введення (1,5—4 мкг/кг на хвилину внутрішньовенно) препарат стимулює функцію β_1 -адренорецепторів, збільшує скоротливість міокарда, серцевий викид, зменшує тиск наповнення лівого шлуночка. Допамін ефективний при важких формах серцевої недостатності, стійкої до традиційних методів лікування, і може використовуватися для лікування шокових станів різного генезу, тяжкої форми гіпотензії, для посилення діурезу.

Не рекомендується призначати добутамін і допамін при феохромоцитомі, тиреотоксикозі, важких аритміях, аденою простати. При проведенні терапії допаміном можуть виникати головні болі, нудота, блювота, болі в серці, підвищення кров'яного тиску. Інколи можуть бути кровотечі при наявності у хворого виразки шлунка або в інших органах. Слід брати до уваги взаємодію допаміну з іншими ліками. Зменшують дію допаміну бета-адреноблокатори (пропранолон), а посилюють — симпатоміметичні речовини, інгібітори моноаміноксидази, діуретики, трициклічні антидепресанти.

Початком інтенсивного пошуку неглікозидних кардіотоніків було встановлення здатності піридинів і біпіридинів проявляти позитивну інотропну дію, не стимулюючу β -адренорецептори серцевого м'яза. Серед цього класу хімічних сполук детально вивчений і почав застосовуватися в медичній практиці амринон (3-аміно-3,4-біпіридил-6 (ІН-ОН)). Речовина значно підвищує силу і швидкість скорочення ізольованого сосочкового м'яза і смужок передсердь, поліпшує коронарний кровоток, знижує як споживання серцем кисню, так і артеріальний кров'яний тиск. Основна дія амринону зумовлена активним вивільненням кальцію з саркоплазматичного ретикулуму, зміною Na^+ — Ca^{2+} обміну і збільшенням повільно вхідного кальцієвого току (22). Клінічне застосування амринону з середини 80-х років різко обмежене, оскільки було встановлено, що препарат викликає у хворих аритмії, підвищення тем-

ператури тіла, порушення функції нирок, тромбоцитопенію, подразнення слизової оболонки шлунка і кишечника (24). Тому на зміну амірону вченими був запропонований мілренон, у якого більша у 20 разів кардіотонічна активність і значно менше негативних проявів. Нині клінічне вивчення мілренону продовжується.

Кафедра фармакології Київського медичного університету разом з відділом хімії Харківського НДІ ендокринології і хімії гормонів проводила і проводить дослідження по вишукуванню нових неглікозидних кардіотоніків серед різних класів хімічних сполук в основному природного походження. Проведеними доклінічними дослідженнями встановлено, що препарат суфан проявляє виражену кардіотонічну дію *in vitro* та *in vivo*, при тривалому введенні не викликає патологічних змін в паренхіматозних органах. Фармакологічна комісія дозволила клінічну апробацію нового оригінального українського неоглікозидного кардіотоніка суфанду.

Висновок

Кардіотоніки широко використовуються для лікування серцевої недостатності. За останні роки в терапії цієї патології почали застосовувати непрямі кардіотоніки, а також неглікозидні кардіотонічні засоби.

1. Бударин Л. И., Сахарчук И. И., Чекман И. С. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов.—К.: Наук. думка, 1985.—С. 200.
2. Гацира В. В., Кудрин А. Н. Сердечные гликозиды в комплексной фармакотерапии недостаточности сердца.—М.: Медицина, 1983.—С. 224.
3. Генденштейн Э. И. // Фармакология кардиотонических средств.—М., 1988.—С. 84—90.
4. Гудивок Я. С. // Там же.—С. 76—83.
5. Ибадова Д. Н. // Мед. журн. Узбекистана.—1989.—№ 12.—С. 48—50.
6. Комаров Ф. И., Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е. // Вестн. АМН СССР.—1987.—№ 9.—С. 65—73.
7. Кудрин А. Н., Намаканов Б. А., Давыдова О. Н. // Сов. медицина.—1981.—№ 11.—С. 70—74.
8. Мазур Н. А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии.—М.: Медицина, 1988.—С. 301.
9. Малая Л. Т., Гроб Ю. Г., Савчук А. М. // Вестн. АМН СССР.—1987.—№ 9.—С. 73—78.
10. Метелица В. И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.—М.: Медицина, 1987.—С. 368.
11. Сивков И. И., Кукес В. Г., Ибадова Д. Н. // Вестн. АМН СССР.—1987.—№ 9.—С. 33—87.
12. Чекман И. С. // Там же.—1982.—№ 5.—С. 29—33.
13. Чекман И. С. // Фармакология кардиотонических средств.—М., 1988.—С. 8—16.
14. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика.—К.: Здоров'я, 1991.—С. 200.
15. Черкес А. И. // Достижения современной фармакологии.—1976.—Т. 10, № 2.—С. 73—96.
16. Akera T., Bahrmann H., Belr G. et al. Cardiac glucosides. Ed. K. Greef — Berlin Springer, 1981.—Part I. Experimental Pharmacology.—1981.—682 p.
17. Andersson K. E., Berdaahl B., Bodem G. et al. Cardiac Glycosides. Ed. K. Greef.—Berlin: Springer, 1981.—Part 11. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology.—1981.—394 p.
18. Brecenridge A. // Brit. med. J.—1982.—Vol. 284 N 6318.—P. 765—766.
19. Giltrich H. J. // Arzneimitteltherapie.—1989.—Vol. 7, N 9.—P. 254—258.
20. Ferrari M., Padirini R., Piovan D. et al. // Pharmacol. Res.—1990.—Vol. 22, Suppl. N 2.—P. 198.
21. Kelly R. A. // Amer. J. Cardiol.—1990.—Vol. 65, N 10.—P. 10—16.
22. Malecot C., Arlock P., Kalzung B. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1985.—Vol. 232, N 1.—P. 10—19.
23. Parmley W. D. // Brit. J. Clin. Pharmacol.—1989.—Vol. 28, Suppl. N 1.—P. 31—39.
24. Silverman B., Marril A., Gerber J. // Arch. Intern. Med.—1985.—Vol. 145, N 5.—P. 825—829.
25. Wiltried K., Wolfgang W., Harald T. // Arzneimitteltherapie.—1991.—Vol. 9, N 4.—P. 102—110.

Надійшла в редакцію 16.04.92.

И. С. Чекман

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Впервые в отечественной литературе описана сравнительная характеристика фармакологических свойств гликозидных (дигоксин, дигитоксин, цеглунат, целанид, ацетилдигитоксин, строфантин) и негликозидных (допамин, добутамин, аминон, вардакс) кардиотоников. Подробно изложены механизмы действия данных препаратов, показания и противопоказания к применению, возможные побочные эффекты. Обсуждаются результаты собственных исследований по поиску новых негликозидных кардиотоников. Совместно с Харьковским НИИ эндокринологии и химии гормонов детально исследовано новое вещество с кардиотоническими свойствами суфан, которое проходит первую фазу клинической апробации. Изложены сведения о непрямых кардиотониках — артериальных и венозных вазодиллятаторах, диуретиках.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.244:615.27

С. І. САЛЬНИКОВА, канд. фармац. наук, С. М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф.

ОПТИМІЗАЦІЯ ПОШУКУ СИНТЕТИЧНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

Харків, фармац. ін-т

Науково-технічний прогрес фармацевтичної науки в умовах крайнього дефіциту лікарських препаратів вітчизняного виробництва неможливий без застосування ефективних хімічних сполук із заданими біологічними властивостями. Відомо, що тільки одна з 20 тис. синтезованих з цією метою речовин стане лікарським препаратом (4). Крім того, проблеми екології ставлять питання про обмеження обсягів виробництва синтетичних сполук, у т. ч. тих, що призначенні для фармацевтичної промисловості (3). Як свідчать дані літератури (1, 4), в останні два десятиліття успішно розвивається науковий напрямок, який дозволяє поставити та вирішити завдання позаекспериментального скринінгу та значно обмежити зону пошуку ефективних сполук.

Одним з оптимальних варіантів прогнозу в області створення гепатопротекторів є підбирання концентрацій компонентів багатокомпонентної суміші по банку даних речовин $\Gamma_1, \Gamma_2 \dots \Gamma_m$, що включають інформацію по зразках, які застосовуються у практиці, отже, задача зводиться до пошуку речовини-аналога з заданими властивостями.

Разом з тим, якщо взяти до уваги, що гепатозахисна дія справляє комплексний вплив на біохімічні процеси, які відповідають за гомеостаз в гепатоциті, лікарський засіб — гепатопротектор повинен мати комбінований фармакологічний ефект. Найперспективнішим при цьому є поєднання в гепатопротекторі антиоксидантної, протизапальної та анаболічної дії. Це пов'язано з тим, що основною патогенетичною ланкою гепатиту, незалежно від природи пошкоджуючого фактора, є ініціація вільнорадикальних процесів, яка призводить до розвитку синдрому цитоліза. Внаслідок цього у печінці спостерігається пригнічення білковосинтетичних процесів, катаболізм білків, розвиток мезенхімально-запальної реакції з фіброзом, посилення проникності капілярів.

Експериментальна частина

Метою даної роботи є вивчення кореляції вищезазначених видів активності з гепатопротекторною дією у 250 нових синтезованих похідних тріазолу, Д-глюкозаміну камфоранілових та оксикоричних кислот.

© С. І. Сальникова, С. М. Дроговоз, 1992

Розрахунок коефіцієнта кореляції проводили на персональному комп'ютері з заданим рівнем достовірності 95 %. Для створення алгоритму рішення та реалізації програми прогнозування належності багатокомпонентної суміші до відповідної групи за фармакологічними властивостями застосовувались одержані нами в експерименті параметри ЕД₅₀ (середньоектических доз) БАР, які досліджувались. ЕД₅₀ визначені за мембрanoстабілізуючою, антиоксидантною, протизапальною та анаболічною дією в порівнянні з силібором, вітаміном Е, індометацином та калію оротатом. Гепатозахисну активність новосинтезованих речовин оцінювали за (7), антиоксидантну — за (2), протизапальну та анаболічну — відповідно за (5, 6).

Дані кореляції гепатозахисної дії з антиоксидантною, протизапальною та анаболічною в ряду вивчених БАР

Хімічна група, кількість речовин	Пониження активності АЛАТ в сироватці крові, %, M±	Процент сполук з зазначеною кореляцією		
		1,2 (r=0,5—0,9)	1,3 (r=0,4—0,76)	1,4 (r=0,5—0,9)
Похідні тріазоліну (90)	80,0±2,71	65,0	48,0	22,0
Похідні камфоранілових кислот (40)	77,3±8,73	30,0	46,0	54,0
Похідні глукозаміну	96,0±3,75	49,0	50,0	55,0
Похідні оксикоричних кислот	51,0±4,52	50,0	0	0
Значення г				
Силібор	50,7±8,71	0,57	-0,06	0,11
Легалон	99,1±3,62	-0,89	0,11	-0,1
Індометацин	68,3±2,97	-0,69	-0,58	0,32
Вітамін Е	89,8±1,63	-0,81	0,35	0,7

Результати досліджень. З даних, наведених у таблиці, видно, що найперспективнішою хімічною групою для цілеспрямованого створення синтетичних гепатопротекторів серед вивчених БАР є похідні глукозаміну. Процент стабілізації активності аланінаміотрансферази становить у середньому 96,0±3,75. При цьому у 50—55 % сполук ця дія зумовлена білково-анаболічними та протизапальними механізмами і на 49 % антиоксидантним ефектом. У похідних тріазолу 65 % сполук зменшують цитолітичний синдром у печінці завдяки інгібуванню вільнопардикальних реакцій. У половини похідних камфоранілових кислот гепатозахисна дія реалізується шляхом найбільш вираженого впливу на білковосинтетичні процеси, а також протизапальним ефектом. Антиоксидантна дія, ймовірно, меншою мірою характерна для цих БАР. Що ж до похідних оксикоричних кислот, то це найменш перспективна група для розробки синтетичних гепатопротекторів, оскільки механізм захисної дії у цих речовин представлений тільки можливістю інгібувати вільнопардикальні реакції.

Задача визначення належності багатокомпонентної суміші до гепатопротекторів розв'язана нами шляхом математичного формулювання та складення алгоритму рішення на мові програмування «Бейсик» для персональних ЕОМ тиму «Роботрон-1715». Хід розв'язання задачі такий: нехай є m груп $G_1, G_2 \dots G_m$ зразків, які складаються з $K_1, K_2 \dots K_m$ елементів. Кожен з даних загальних функціональних показників $\Phi_1^1, \Phi_2^1 \dots \Phi_n^1$ для кожного зразка ($i=1,2 \dots K_j; j=1,2 \dots m$). Нехай $\sigma_1, \sigma_2, \dots \sigma_m$ — величини, які характеризують точність представлених даних по показниках відповідних груп.

Задача ідентифікації належності зразка з властивостями $\Phi_1^*, \Phi_2^* \dots \Phi_n^*$ заданої групи Р в тому, що переглядаються всі елементи груп Р та відбираються такі елементи, які задовільняють умови близькості $(\Phi_j^1 - \Phi_j^*) < r \Phi_j^1$.

Кількість елементів у групі Гр, що задовольняє умови близькості, раніше не відома. Таких елементів може бути кілька або не бути взагалі. Якщо такий елемент один, то він і є тим самим зразком, що відповідає умовам пошуку. Якщо елементів кілька, то тільки на основі додаткового критерію можна віддати перевагу одному з них.

Якщо елементів, які задовольняють умови близькості, немає в групі Гр, то в ній можна знайти елементи, які найменш відхиляються у випадку найкращого наближення до заданих функціональних властивостей Φ_1^* , $\Phi_2^* \dots \Phi_n^*$. Найчастіше у практиці застосовують критерій середньоквадратичного відхилення

$$F = \Sigma (\Phi_j^t - \Phi_j^*)^2 \rightarrow \min$$

Можна прийняти рішення розшукати зразок-аналог серед усього банку даних, а отже, перевірити всі групи Гр для $p=1,2,\dots,m$.

Таким чином, це рішення дасть можливість реалізувати сформульований вище метод пошуку зразка-аналога у будь-якій з заданих груп або в усіх групах як в умовах близькості, так і в умовах найменшого відхилення від заданих показників.

Висновки

Задача оптимізації скринінгових досліджень гепатозахисної активності хімічних сполук може бути вирішена шляхом визначення кореляційних параметрів фармакологічних ефектів, які відповідають за реалізацію гепатозахисної активності, а також одержанням полікомпонентних сумішей.

Запропонований алгоритм рішення підбирання компонентів до складу суміші по складових на рівні та краще еталонних препаратів.

1. Головенко Н. Я., Тотрова М. Ю. Хим.-фармац. журн.— 1986.— № 4.— С. 148—157.
2. Стальная Н. Д., Гаршишили Т. Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.— М., 1979.— С. 44—46.
3. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика.— К.: Здоров'я, 1991.— 200 с.
4. Черных В. П. // Фармац. журн.— 1991.— № 4.— С. 5—8.
5. Яковлева Л. В., Зупанец И. А., Дроговоуз С. М. и др. // Фармакология и токсикология.— 1988.— № 3.— С. 70—72.
6. Hershberger L., Shipley E., Meyer R. // J. Proc. Exp. Biol. and Med.— 1953.— Vol. 83.— P. 1—5.
7. Reitman S., Frankel S. // Amer. clin. Path.— 1957.— N 28.— P. 56.

Надійшла в редакцію 29.05.92.

C. I. Сальникова, С. М. Дроговоуз

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОИСКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

Авторами установлено, что задача оптимизации скрининговых исследований гепатозащитной активности химических соединений может быть решена путем определения корреляционных параметров фармакологических эффектов, отвечающих за реализацию гепатозащитной активности, а также получением поликомпонентных смесей.

Предложен алгоритм решения подбора компонентов в состав смеси по составляющим на уровне и выше эталонных препаратов.

S. I. Salnikova, S. M. Drogovoz

OPTIMIZATION IN SEARCH OF SYNTHETIC HEPATOPROTECTORS

SUMMARY

It was established that the task of optimization of screening investigations in the domain of hepatoprotector activity of chemical compounds may be solved by means of determination of correlation parameters of pharmacological effects responsible for realization of the hepatoprotector activity and obtaining polycomponent mixtures.

An algorithm is proposed of selecting components of the mixture composition with an optimum level.

С. І. КОВАЛЕНКО, Р. С. СИНЯК, канд. фармац. наук, І. А. МАЗУР,
д-р фармац. наук, проф., зав. каф., І. Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, П. М. СТЕБЛЮК

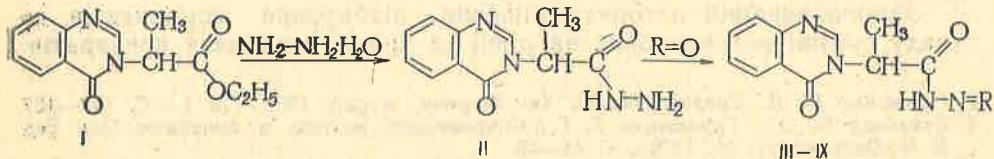
АНТИОКСИДАНТНА І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ (3,4-ДИГІДРО-4-ОКСОХІАЗОЛІЛ-3)- α -ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ

Запоріз. мед. ін-т

Відомо, що похідні такої гетероциклічної системи, як хіазолін, мають широкий спектр біологічної дії. У сучасній медичній практиці згідно з літературними даними застосовується більш як 50 лікарських речовин (1).

У продовження пошуку нових біологічно активних сполук у ряду хіазоліну, який ведеться на кафедрі фармацевтичної хімії понад 20 років, нам було цікаво провести синтез не описаних до цього часу іліденгідразидів (3,4-дигідро-4-оксоХіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти, вивчити їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Іліденгідразиди різних класів сполук виявляють, як правило, протимікробну активність (3,4). Виходячи з того, що одержані речовини мають низьку протимікробну активність, доцільно було провести вивчення деяких видів фармакологічної дії. З цією метою взаємодією гідразиду (3,4-дигідро-4-оксоХіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти, одержаного за нижче наведеною схемою, з аліфатичними, ароматичними альдегідами та кетонами синтезовані відповідні іліденгідразиди (III—IX)



Одержані сполуки (табл.) — білі, жовті або рожеві кристалічні речовини, без запаху, нерозчинні у воді, важко розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

Iліденгідразиди (3,4-дигідро-4-оксоХіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти

Речо- вина	R	Емпірична фор- мула	Ви- хід, %	T. топл., °C	Rf $\times 100^{**}$	Знайде- но N, %	Вирахува- но N, %
III	2-(OH)-5-(Br) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{Br}$	60	248—250	91	14,1	13,7
IV	п-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	84	123—125	64	15,8	15,8
V	п-(CH_3) $_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{CH=}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$	82	211—213	72	18,8	19,3
VI	$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	89	228—230	73	17,3	16,8
VII	$\text{CH}_3(\text{CH}_3)_2\text{CH=}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	13	300	88	19,01	18,7
VIII	п-(OCH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH=}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	88	215—217	66	15,4	15,9
IX	5-бромізатиніл-3	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3\text{Br}$	93	260—262	91	15,5	15,9

*Сполуки III—V, VII, IX кристалізують з 50 % ДМФА, VI, VIII — з 50 % діоксану.

** Rf $\times 100$ вивчали в системах бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:5) для речовин III—IV, VII, IX та оцтова кислота — вода (1:9) для речовин VI, VIII.

Хімічна будова речовин встановлена за допомогою даних елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

В ІЧ-спектрах сполук III—IX знайдено характеристичні частоти валентних коливань в ділянці 1690—1670 cm^{-1} (CO-група хіазоліно-

вого ядра). Карбонільна група ацильного залишку зміщена у високочастотну або низькочастотну ділянку залежно від альдегіду або кетону і знаходиться в інтервалі 1720—1690 см⁻¹.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержаних сполук було знято в таблетках калію броміду на приладі «Specord». Значення R_f встановлювали на пластинках силуфол UV-254 чехословацького виробництва.

Етиловий ефір (3,4-дигідро-4-оксохіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти (I). До розчину, одержаного з 2 г (0,1 моля) металічного натрію і 60 мл абсолютноого спирту, додають 14,6 г (0,1 моля) 4-оксохіазоліну і 18,1 г (0,1 моля) етилового ефіру α -бромпропіонової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 годин, натрію бромід відфільтровують. До фільтрату додають 100 мл води, після охолодження осад (I) відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 13,2 г (50%); т. топл. (спирт — вода) 104—106 °C без розкладу.

Знайдено N, %: 11,8. C₁₃H₁₄N₂O₃.

Вираховано N, %: 11,4.

Гідразид (3,4-дигідро-4-оксохіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти (II). До розчину 6,6 г (0,027 моля) етилового ефіру (3,4-дигідро-4-оксохіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти в 15 мл етанолу додають 2,7 г (0,054 моля) гідразингідрату. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі протягом 18—20 годин, осад відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодної води, висушують. Вихід 4,93 г (77,2%), т. топл. (вода) 213—215 °C без розкладу.

Знайдено N, %: 24,2. C₁₁H₁₂N₄O₂.

Вираховано N, %: 24,1.

Іліденгідразиди (3,4-дигідро-4-оксохіазоліл-3)- α -пропіонової кислоти (III—IX, табл. 1). До розчину 2,3 г (0,01 моля) гідразиду (II) в 15 мл етанолу додають 0,01 моля очищеного відповідного альдегіду або кетону і суміш кип'ятять протягом години. Реакційну масу охолоджують, розводять 30—40 мл води, осад відфільтровують.

Антиоксидантну активність сполук вивчали *in vitro* на двох моделях: на моделі Fe²⁺ залежного перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у суспензії яйцевих ліпопротеїдів (2). Ця модель характеризує антиоксидантні властивості речовин на кінцевому етапі ПОЛ. Вільнорадикальні процеси в цій моделі відбуваються неферментативним шляхом. Антиоксидантні властивості сполук оцінювали за гальмуванням утворення кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА). МДА визначали спектрофотометрично з тіобарбітуровою кислотою.

Друга модель дає характеристику антиоксидантних властивостей речовин на всіх етапах ПОЛ. Вільнорадикальні процеси відбуваються ферментативним шляхом. Для активування використовували нікотинамідаденіндинуклеотиду фосфат, відновлений (НАДФ·Н₂), який давали в гомогенат тканини мозку щурів лінії Вістар (5). Антиоксидантну активність оцінювали за гальмуванням утворення кінцевого продукту ПОЛ — МДА в гомогенаті.

Вивчення протимікробної активності проводили за загальноприйнятою методикою серійних розведень на рідкому поживному середовищі — амінопептиді, який вдвое розводили водою, pH середовища 7,2.

Біологічні дослідження речовин III—IX показали, що вони виявляють антиокислювальну дію на моделях *in vitro* на тканину мозку щурів. Сполука VIII за силою антиокислювальної дії наближається до таких антиоксидантів, як метіонін і дібуонол, що застосовуються в медичній практиці.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну дію в концентрації 250—500 мкг/мл відносно семи штамів мікроорганізмів: золотистого стафілокока, кишкової дизентерійної, синьогнійної та черевно-тифозної паличок, бацил антракоїду та пліснявки.

Таким чином, проведені біологічні дослідження свідчать про перспективність цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин в ряду іліденгідразидів (3,4-дигідро-4-оксохіназоліл-3)- α -пропіонової кислоти.

Висновок

Встановлено, що одержані іліденгідразиди (3,4-дигідро-4-оксохіназоліл-3)- α -пропіонової кислоти виявляють антиоксидантну активність.

1. Волжанина О. Н., Яхонтов Л. Н. // Хим.-фармац. журн.— 1982.— Т. 16, № 10.— С. 1175—1183.
2. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Телесин Ю. О. и др. // Лаб. дело.— 1988.— № 5.— С. 59—62.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 11-ое изд.— М.: Медицина, 1986.— Т. 1.— 621 с.; Т. 2.— 575 с.
4. Синяк Р. С. Исследования в ряду 4-замещенных хиназолина: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Л., 1975.— 23 с.
5. Al-Timimi D. J., Dormandu T. L. // Biochem. J.— 1977.— Vol. 168, N 2.— P. 283.

Надійшла в редакцію 10.03.92.

С. И. Коваленко, Р. С. Синяк, И. А. Мазур,
И. Ф. Беленичев, П. Н. Стеблюк

АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ (3,4-ДИГИДРО-4-ОКСОХИНАЗОЛИЛ-3)-
 α -ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Получены илиденгидразиды (3,4-дигидро-4-оксохиназолил-3)- α -пропионовой кислоты, которые проявляют антиоксидантную активность.

S. I. Kovalenko, R. S. Siniak, I. A. Mazur,
I. F. Belenichev, P. N. Stebliuk

ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ILIDENHYDRAZIDES
(3,4-DIHYDRO-4-OXOQUINASOLYL-3)- α -PROPIONIC ACID

SUMMARY

It was found that the obtained ilidenhydrazides (3,4-dihydro-4-oxoquinasolyl-3)- α -propionic acid possess antioxidant activity.

УДК 661.185

М. О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, голов. наук. співроб.,
Л. В. ІВАНОВ, канд. хім. наук, ст. наук. співроб., О. П. БЕЗУГЛА, мол. наук. співроб.,
Р. І. ЖДАНОВ, д-р хім. наук, зав. від., Л. В. ЦІМБАЛ, канд. біол. наук

ДОСЛІДЖЕННЯ АГРЕГАТИВ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН (ПАР) МЕТОДОМ СПІНОВИХ ЗОНДІВ

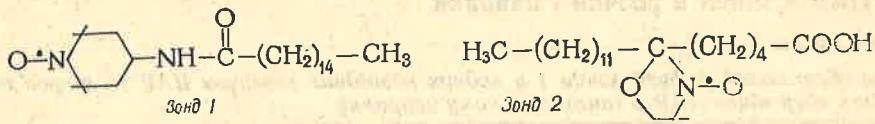
Держ. наук. центр лік. засобів, м. Харків

Фізико-хімічні властивості дисперсних лікарських форм залежать від складу ПАР. Їх можна змінювати при сумісному використанні гідрофільних та ліпофільних ПАР (4, 5, 8, 10, 14, 15). Щоб керувати властивостями дисперсних систем необхідно знати механізм їх стабілізації, який залежить від структури агрегатів ПАР: міцел, ліотропних рідких кристалів, адсорбційних шарів. На даний час А. І. Русановим висунута концепція міцел як двовимірно рідких та одновимірно твердих в радіальному напрямку об'єктів (12, 13). Науковий інтерес викликає експериментальна перевірка цієї концепції з використанням методу спінових зондів, який є найбільш перспективним для цього (6, 7, 9).

© Колектив авторів, 1992

Експериментальна частина

Як спінові зонди, що моделюють ліпофільні ПАР, використовували (1-оксил-2, 2, 6, 6-тетраметилпіперидиніл)-амід пальмітинової кислоти (зонд 1), 6-доксистеаринову кислоту (зонд 2) і 5-доксипальмітинову кислоту (зонд 3) (3, 9). Крім них, був також використаний ліпофільний стероїдний зонд 4 (1, 2). Тріетаноламінові (ТЕА) солі зондів 2 та 3 моделювали гідрофільні ПАР.



Інші об'єкти та методи досліджень, а також способи приготування дисперсних систем викладені в літературі (1, 2, 4, 5, 7, 14).

Спектри ЕПР зонда 1 в міцелях гідрофільних ПАР є триплети, що відповідають швидкому обертанню радикала (рис. 1). При цьому час кореляції обертальної дифузії (τ_c) по довгій осі молекулярного радикала (τ_{\perp}) виявляється набагато меншим, ніж час кореляції флуктуацій в перпендикулярних їх напрямках (τ_{\parallel}) (7) (табл. 1). На основі часу кореляції зондів в ізотропних рідинах з відомою в'язкістю (1, 2) та рівняння Стокса—Ейнштейна (7), були розраховані значення мікров'язкості (η) ядер міцел деяких ПАР (табл. 1). Одержані експериментальні дані дозволяють зробити деякі висновки. Поперше, ядра міцел на межі їх

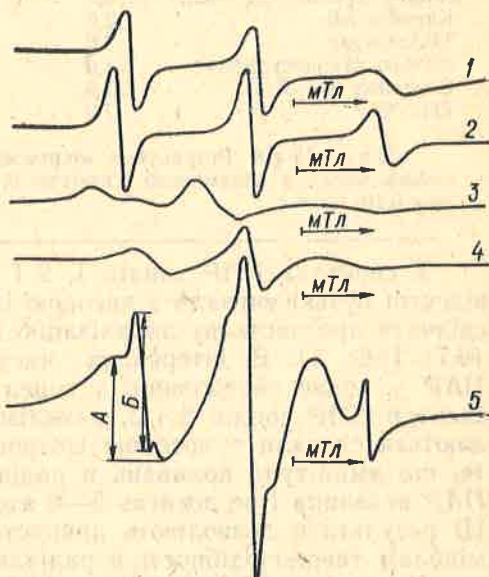


Рис. 1. Спектри ЕПР спінових зондів в агрегатах ПАР:

1 - зонда 1 при 25°C в адсорбційному шарі, створеному твіном-80 та емульгатором Т-2 у співвідношенні 4,5% : 2,5%;
 2 - зонда 1 при 25°C в міцелях препарату ОС-20; 3 - зонда 1 при -20°C в агрегатах, створених препаратом ОС-20; 4 - зонда 2 при 25°C в міцелях синтанилу ДС-10; 5 - ТЕА солі зонда 2 при 25°C у колоїдному водному розчині ТЕАстарату.

з полярною частиною при 25°C є двовимірно рідкими; η_{+1} та τ_{-1} належать до області швидких обертань. По-друге, вони аназітропні за мікров'язкістю. Так, τ_{+1} та τ_{-1} , зонда 1 в міцелях різних ПАР відрізняються в 1,7—9,4 раза. На жаль, для зонда 1 розрахувати τ_{+1} в ізотропних рідинах (вазелінове масло, водно-гліколеві розчинники) за формулами, наведеними в літературі (7), не виявилось можливим, як і τ_{+1} зонда 1 в міцелях твіну-80. Це зумовлено тим, що інтенсивність сигналу в низькопольній компоненті спектрів ЕПР перевищувала інтенсивність сигналу в центральній компоненті. Відповідно не можна було розрахувати значення η_{+1} за спектрами ЕПР зонда 1 в міцелях. Але це вдалося зробити за спектрами ЕПР стероїдного зонда 4. Так, при солюбілізації його міцелами неіонної ПАР препарату ОС-20 було одержано два значення мікров'язкості в різних напрямках 0,053 і 0,020 Па·с. Ці експериментальні дані частково підтверджують концепцію А. І. Русанова (12, 13).

Зі зміною температури анізотропія мікров'язкості в міцелях ПАР не усувається. Але температура впливає на консистенцію ядер міцел. Так, η_{-1} ядер міцел препарату ОС-20, розрахована за спектрами ЕПР зонда 1, з пониженням температури від 35 до 15 °C підвищується з 0,053 до 0,103 Па · с. При достатньо низьких температурах спектр ЕПР

зонда 1 в агрегатах, утворених молекулами препарату ОС-20, відповідає спектрам ЕПР радикалів у твердих зразках (рис. 1) (7, 9).

Що ж до флюктуацій в радіальному напрямку, то ми не мали можливості розрахувати їх час кореляції і відповідно мікров'язкість. Для якісної оцінки консистенції міцел в радіальному напрямку можна використовувати динамічну рівновагу в колоїдних розчинах ПАР міце́л-іон або молекула (10), тобто фліп-флоп переходи іонів або молекул ПАР з міцел в розчин і навпаки.

Таблиця 1

Час обертальної дифузії зонда 1 у водних колоїдних розчинах ПАР та мікров'язкість ядер міцел ПАР у тангенціальному напрямку

ПАР	Концентрація ПАР, % мас.	Температура, °C	$\tau_{+1} \cdot 10^{-10}$ с	$\tau_{-1} \cdot 10^{-10}$ с	η_{-1} , Па·с
Препарат ОС-20	5,0	15	2,84	5,78	0,103
теж	5,0	25	1,01	3,37	0,060
теж	5,0	35	0,20	2,97	0,053
Препарат ОС-20 та спирти фракції $C_{16} - C_{21}$	4,5				
	0,5	25	7,75	4,00	0,071
Катамін АВ	2,0	25	0,21	1,97	0,035
ТЕАстеарат	5,0	25	9,06	15,26	0,272
Натрію лаурилсульфат	1,0	25	0,16	1,50	0,027
Синтанол DC-10	1,0	25	0,55	4,44	0,079
Твін-80	7,0	25	...	4,50	0,080

Примітка. Розрахунок мікров'язкості ядер міцел вели відносно вазелінового масла з динамічною в'язкістю 0,1089 Па·с; τ_{-1} зонда 1 у ньому дорівнює $6,10 \cdot 10^{-10}$ с.

У спектрах ЕПР зондів 1, 2 і 3, локалізованих в міцелях ПАР, відсутні вузькі сигнали з високою ізотропною константою, які могли б свідчити про часткову локалізацію цих молекулярних радикалів у воді (6,7) (рис. 1). В інтервалах часу $10^{-9} - 10^{-11}$ с вихід ліпофільних ПАР у водні середовище з міцел методом ЕПР не фіксується. На спектри ЕПР зондів 2 і 3, локалізованих в міцелях ПАР, не накладаються сигнали з високою ізотропною константою. Це свідчить про те, що амплітуда коливань в радіальному напрямку для ліпофільних ПАР невелика і не досягає 5—6 атомів вуглецю алкільних ланцюжків. Ці результати дозволяють припустити, що ліпофільні ПАР надають міцелам твердоподібності в радіальному напрямку.

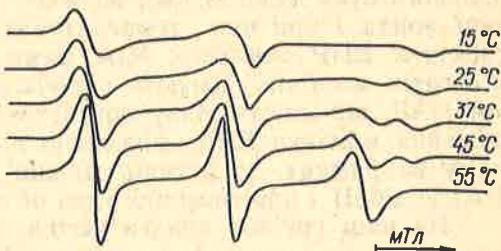
У випадку ТЕА солей зондів 2 і 3 їх спектри являють собою суперпозицію двох сигналів: широкого, який відповідає локалізації зондів у міцелях, та вузького з $A_{130} = (16,7 \pm 0,21) \cdot 10^{-4}$ Тл, що відповідає обертанню радикала у воді (6, 7) (рис. 1). Кількість фліп-флоп переходів та концентрація поверхово-активних іонів у воді збільшуються зі зменшенням довжини алкільних ланцюжків. Так, параметр $A \cdot B^{-1}$ (рис. 1) для ТЕА солі зонда 3 в колоїдному розчині ТЕА солі пальмітинової кислоти в 1,44 раза менший, ніж для ТЕА солі зонда 2 в колоїдному розчині ТЕА стеарату, тобто зі зменшенням кількості атомів вуглецю в алкільних ланцюгах ПАР ядра міцел стають більш рідкими в радіальному напрямку.

Наявність динамічної рівноваги іон-міцела, напевно, суперечить твердженню про те, що міцели в радіальному напрямку твердоподібні, бо положення поверхнево-активних іонів не фіковано. Очевидно, йдеться не про твердоподібність міцел, а про жорсткість алкільних ланцюгів у радіальному напрямку, що є властивістю не міцел, а молекул або іонів ПАР.

При введенні в міцели й адсорбційні шари, утворені гідрофільними ПАР, ліпофільних ПАР спостерігається зміна спектральних параметрів, яка свідчить про ефект конденсації (табл. 1 і 2). З ростом частки ліпофільного ПАР τ_{-1} зонда 1 збільшується, тобто мікров'язкість адсорбційних шарів підвищується (табл. 2).

Структура змішаних агрегатів ПАР визначається будовою молекул ліпофільної ПАР. Якщо вона має велику гідрофільну частину і відповідно високий гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ), як, наприклад, емульгатор Т-2 (ГЛБ-5,5) (4), то аналіз спектрів ЕПР дає підставу припустити, що обидві ПАР рівномірно розподілені в площині їх сумісних агрегатів. Вони зазнають швидку латеральну дифузію, а τ_{-1} і τ_{+1} зонда 1 залишаються в області швидких обертань (7), що свідчить про двовимірно рідкий стан адсорбційних шарів. Для стабілізації пін та емульсій при цьому важливою є довжина і насиченість алкільних ланцюгів ліпофільних ПАР (4, 5, 8, 15),

Рис. 2. Спектри ЕПР спінового зонда 1 в агрегатах, створених з молекул препарату ОС-20 та спиртів фракції $C_{16}-C_{21}$ у співвідношенні 1,5% : 3,5% у водному середовищі при різних температурах.



які взагалі повинні збільшувати жорсткість і твердоподібність змішаних адсорбційних шарів у радіальному напрямку.

Якщо в систему поряд з гідрофільною ПАР вводити ліпофільну ПАР з маленькою гідрофільною частиною, наприклад, вищі жирні спирти (ВЖС), то при певних співвідношеннях між ПАР та ВЖС при 25 °C спектр ЕПР зонда 1 трансформується у суперпозицію трьох сигналів: двох триплетів, відповідних локалізації радикала у фазах, що суттєво відрізняються за мікроязкістю та полярністю оточення, і синглету, який свідчить про часткову асоціацію зонда 1 (рис. 2). Положення ліпофільного радикала відносно дифузії у площині агрегатів стає більш фіксованим, а обертання навколо довгої осі зонда 1 залишається швидким ($\tau_{+1} > 2 \cdot 10^{-9}$ с) (7, 9).

Таблиця 2

Вплив складу емульгаторів на час кореляції обертальної дифузії спінового зонда 1 в адсорбційних шарах та їх мікроязкість у тангенціальному напрямку при 25 °C

Концентрація емульгаторів, % мас.			
	твіну-80	емульгатора Т-2	$\tau_{-1}, 10^{-10}$ с
5,6		1,4	6,95
4,9		2,1	7,70
4,5		2,5	8,27
4,1		2,9	8,50
3,5		3,5	8,70
			0,124
			0,137
			0,148
			0,152
			0,155

Примітка. Структуру адсорбційних шарів досліджували у 20% емульсіях вазелінового масла (4).

Аналіз спектрів ЕПР зонда 1 (рис. 2) дає підставу припустити, що при 25 °C в агрегатах гідрофільних ПАР та ВЖС при певних їх співвідношеннях відбувається латеральний розподіл фаз, що забезпечує неоднорідність їх структури. Утворюються домени з гідрофільних ПАР та домени з ВЖС. Подібний латеральний розподіл фаз описаний для сумішей ліпідів у біологічних об'єктах (9).

Вплив температури на спектри ЕПР зонда 1 потверджує це припущення (рис. 2). Спектр зонда 1 при 15 °C — суперпозиція триплету, що відповідає області повільних обертань і синглету. При підвищенні температури він трансформується спочатку в описану вище суперпозицію трьох сигналів, причому з підвищеннем температури частка вузького сигналу зростає. При 55 °C спектри ЕПР перетворюються в

триплети, що відповідають області швидких обертань, причому частка синглету зменшується з нагріванням і вже при 40°C низькопольна компонента симетрична відносно центральної осі спектра, тобто гелеподібні ділянки ВЖС плавляться і ліпофільний зонд 1 рівномірно розподіляється в площині агрегатів ПАР та ВЖС. При 55°C іх бінарна суміш знаходиться в однорідному двовимірно рідкому стані і всі молекули зазнають швидкої латеральної дифузії у площині агрегатів.

Таким чином, при достатньо низьких температурах змішані агрегати ПАР та ВЖС знаходяться у твердому стані і швидкості їх латерального руху дуже низькі; вони не співвідносяться із швидкістю обертань зонда 1 при цих температурах, що призводить до виникнення у спектрах ЕПР синглету. Між цими двома температурними структурами агрегатів мозаїчна; існують одночасно дві області: домени гідрофільній ПАР, що мають рідку консистенцію, і домени ВЖС. Оскільки положення молекул ВЖС фіксовано в них в радіальному і тангенціальному напрямках, то останні можна розглядати як двовимірно тверді (гелеподібні) і одновимірно рідкі об'єкти.

На наш погляд, конденсуючий ефект на межі полярної та неполярної частин міцел призводить до формування несферичних агрегатів і побудови з них просторових сіток. Наявність двовимірно твердоподібних ділянок дозволяє при цьому утворюватися коагуляційним структурам (5, 11, 14), що відіграють важливу роль у стабілізації емульсій та суспензій і дозволяють одержувати основи для мазей та кремів.

Висновки

1. Експериментально за допомогою методу спінових зондів встановлено, що міцели гідрофільних ПАР анізотропні за в'язкістю, а їх ядра є тривимірно рідкими об'єктами.

2. Показано, що структура змішаних агрегатів гідрофільних та ліпофільних ПАР залежить від їх співвідношення, будови молекул ліпофільної ПАР і температури. Встановлено, що в змішаних агрегатах ПАР та ВЖС в певній температурній області відбувається латеральний розподіл фаз, при якому поряд з рідкими областями гідрофільних ПАР утворюються двовимірно твердоподібні та одновимірно рідкі ділянки ВЖС.

1. Ляпунов Н. А., Иванов Л. В., Сергиенко Н. Г. и др. // Фармация.—1985.—№ 5.—С. 25—29.
2. Иванов Л. В., Ляпунов Н. А., Цымбал Л. В. и др. // Хим. фармац. журн.—1986.—№ 12.—С. 1437—1443.
3. Жданов Р. И. Парамагнитные модели биологически активных соединений — М.: Наука, 1981.—280 с.
4. Ляпунов Н. А., Перцев И. М., Иванов Л. В. и др. // Хим.-фармац. журн.—1984.—№ 10.—С. 1236—1241.
5. Ляпунов Н. А., Иванов Л. В., Чернобай Ю. В. и др. // Там же.—1985.—№ 3.—С. 214—219.
6. Кузнецов А. Н. Метод спинового зонда.—М.: Наука, 1976.—210 с.
7. Лихтенштейн Г. И. Метод спиновых зондов в молекулярной биологии.—М.: Наука, 1974.—256 с.
8. Ляпунов Н. А., Башура Г. С., Ляпунова О. А. // Фармация.—1984.—№ 2.—С. 24—28.
9. Метод спиновых меток. Теория и применение / Под ред. Л. Берлинера / Пер. с англ. под ред. Э. Г. Розанцева.—М.: Мир, 1979.—635 с.
10. Мицеллообразование, солубилизация и микрэмульсии / Под ред. К. Миттел / Пер. с англ. под ред. В. Н. Измайловой.—М.: Мир, 1980.—598 с.
11. Ребиндер П. А. Поверхностные явления в дисперсных системах. Физико-химическая механика. Избранные труды.—М.: Наука, 1979.—384 с.
12. Русанов А. И. Полиморфизм мицелл // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева.—1989.—Т. 34, № 2.—С. 30—37.
13. Русанов А. И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ.—СПб: Химия, 1992.—280 с.
14. Ляпунов Н. А., Бобылева Л. Г., Жданов Р. И. и др // Хим.-фармац. журн.—1986.—№ 5.—С. 611—617.
15. Тихомиров В. К. Пены. Теория и практика их получения и разрушения.—2-е изд., перераб.—М.: Химия, 1983.—264 с.

Надійшла в редакцію 18.06.92.

*Н. А. Ляпунов, Л. В. Иванов, О. П. Безуглай,
Р. И. Жданов, Л. В. Цымбал*

ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАТОВ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (ПАВ) МЕТОДОМ СПИНОВЫХ ЗОНДОВ

При помощи метода спиновых зондов установлено, что мицелы гидрофильных ПАВ анизотропные по вязкости, а их ядра — трехмерно жидкые объекты.

Исследована структура смешанных агрегатов гидрофильных и липофильных ПАВ от их соотношения, строения молекул гидрофильной ПАВ и температуры. Установлено, что в смешанных агрегатах гидрофильных ПАВ и высших жирных спиртов в определенной температурной области происходит латеральное разделение фаз, при котором наряду с жидкими участками гидрофильных ПАВ образуются двумерно твердоподобные и одномерно жидкые участки высших жирных спиртов.

*N. A. Liapunov, L. V. Ivanov, E. P. Bezuglaya,
R. I. Zhdanov, L. V. Tsymbal*

A STUDY OF AGGREGATES OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES (SAS) USING THE SPIN PROBE METHOD

SUMMARY

It was established by means of the spin method that mycellae of hydrophilic and lipophilic SAS are anisotropic by viscosity and their nuclei are three-dimensionally fluid.

The authors studied the structure of mixed aggregates of hydrophilic and lipophilic SAS depending on their ratio, structure of emulgator molecules (genus 2) and temperature. It was established in mixed aggregates of hydrophilic SAS and higher fatty alcohols (HFA) there occurs in certain temperatures a lateral division of phases on fluid portions of SAS and HFA portions having a two-dimension solid and one-dimension fluid structure.

УДК 615.212.3.015.2:615.218.2:615.454.1.015.4

*М. А. МОХОРТ, д-р мед. наук, проф., Н. Б. ВОВК, канд. фармац. наук,
І. М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, проф., Л. М. КИРИЧОК, Н. М. СЕРЕДИНСЬКА.
кандидати мед. наук*

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ З МЕФЕНАМИНУ НАТРІЕВОЮ СІЛЛЮ

Укр. НДІ фармакології і токсикології

Водні розчини мефенаміну натрієвої солі, виготовлені ex tempore, використовують для аплікації на яснах при лікуванні гострих і хронічних періодонтитів, гінгівітів, пародонтозів, виразково-некротичних уражень слизової оболонки порожнини рота. Зазначений спосіб лікування не досить зручний у практиці, тому що виявляє короткочасний лікувальний ефект. У зв'язку з цим виникла необхідність розробки більш зручної у застосуванні лікарської форми у вигляді емульсійної мазі, в якій можливо не тільки пролонгувати лікувальний ефект, але і замаскувати неприємний смак мефенаміну натрієвої солі. Використання мефенаміну натрієвої солі у сполученні з вініліном в емульсійній мазі дає можливість одержати сумарну дію при терапії запальних процесів.

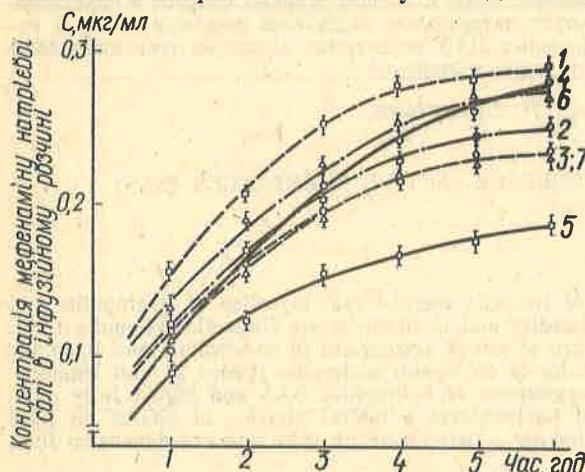
Для одержання очікуваного лікувального ефекту мазі з мефенаміну натрієвої солі нами проведені біофармацевтичні дослідження в дослідах *in vitro* та *in vivo*, результати яких викладені нижче.

Експериментальна частина

Емульсійні зразки мазі (табл. 1) готували шляхом введення водних розчинів мефенаміну натрієвої солі в готові основи з поступовою гомогенізацією всієї композиції на мікроподрібнювачі тканини РТ-2 при 3000 об/хв. Методом дифузії через напівпрониклу мембрани

вивчено вплив компонентів основи мазі (вініліну, емульгатора № 1 і ПЕО-400) на вивільнення мефенаміну натрієвої солі.

Для вивчення швидкості вивільнення мефенаміну натрієвої солі з мазі з різним співвідношенням допоміжних речовин використовували терmostатичну установку. Маса мазі, нанесена на плівку, становила 1 г, діалізним середовищем був 0,02 н. розчин натрію гідроокису з температурою $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ в об'ємі 25 см³. Результати досліджень показали (рис. 1), що процес вивільнення мефенаміну натрієвої солі сповільнюється при збільшенні у складі мазі кількості емульгатора № 1



або вініліну, і навпаки, збільшення концентрації ПЕО-400 приводить до помітного підвищення вивільнення з мазі мефенаміну натрієвої солі. Слід відмітити, що при збільшенні ПЕО-400

Рис. 1. Кінетика вивільнення мефенаміну натрієвої солі залежно від допоміжних речовин:

1 — мазь з 7% емульгатора № 1,
2 — з 9% емульгатора № 1, 3 — з 11% емульгатора № 1, 4 — з 30% ПЕО-400, 5 — з 20% ПЕО-400, 6 — з 8% вініліну, 7 — з 12% вініліну.

в мазі підвищуються її осмотичні властивості. В ряді випадків це викликає несприятливий пересушуючий ефект запаленої ділянки слизової оболонки або шкіри. Вивчення осмотичних властивостей емульсійної мазі, до складу якої входить 25% ПЕО-400, показало, що в перші дві години спостерігаються поглинання 20% рідини, а потім процес осмосу в часі сповільнюється і дорівнює близько 1,5% на годину.

Ефективність лікування залежить від фізико-хімічних властивостей препарату, виду лікарської форми, способу прийому, часу дії на організм, резорбції речовини з лікарської форми під впливом допоміжних інгредієнтів. Надходження активної субстанції з лікарської форми у внутрішнє середовище організму і вплив на цей процес ПЕО-400 встановлено на основі вивчення проникнення мефенаміну натрієвої солі через шкіру дослідних тварин. Процес всмоктування дуже чутливий до генетичних вікових і середовищних факторів (3, 5).

Вивчення біологічної доступності мазі проведено на кролях. Для дослідів відбирали кролів породи шиншила одної статі, приблизно одної маси (1,5—3 кг) і віку. Відбір крові в об'ємі 1 мл проводили з кінцевої вени вуха кроля в асептичних умовах в сухі стерильні пробірки. Для відділення пазми зразки крові охолоджували 25—30 хв при температурі 0—3 °C і після центрифугування протягом 5—7 хв при 3000 об/хв відокремлювали піпеткою прозору рідину в об'ємі 0,5 мл. Мазі наносили на очищений від шерсті шкіру кролів з розрахунком 0,03 г мефенаміну натрієвої солі на 1 кг маси тварини.

Товщина шару мазі на шкірі не повинна перевищувати 0,18 мл, а площа оброблюваної ділянки — 10—30% загальної площи шкіри тварини.

Для визначення динаміки вивільнення мефенаміну натрієвої солі на кожну з досліджуваних мазей використовували по п'ять кролів. Для реєстрації динаміки зміни концентрації препаратів у сироватці крові кролів відбір проб крові після нанесення мазі на шкіру тварин робили протягом 5 годин. Перед нанесенням мазі на поверхню шкіри тварини робили контрольний відбір крові. Фармакокінетичні дослідження проводили за методикою, розробленою А. В. Вінніковою і співавторами (1). Використовуючи калібрувальний графік, в одержа-

них витяжках визначали кількісний склад мефенаміну натрієвої солі. Згідно з результатами дослідів побудовані криві динаміки вивільнення і всмоктування мефенаміну натрієвої солі (рис. 2). Дані експерименту оброблені за методом Стьюдента.

Аналіз фармакокінетичних параметрів свідчить, що максимальна концентрація препарату в крові тварин спостерігається через 2 години після нанесення мазі на поверхню шкіри, наступні 3 години вона спадає.

Зміна концентрації ПЕО-400 в емульсійній мазі впливає на динаміку вивільнення лікарської речовини. Збільшення концентрації

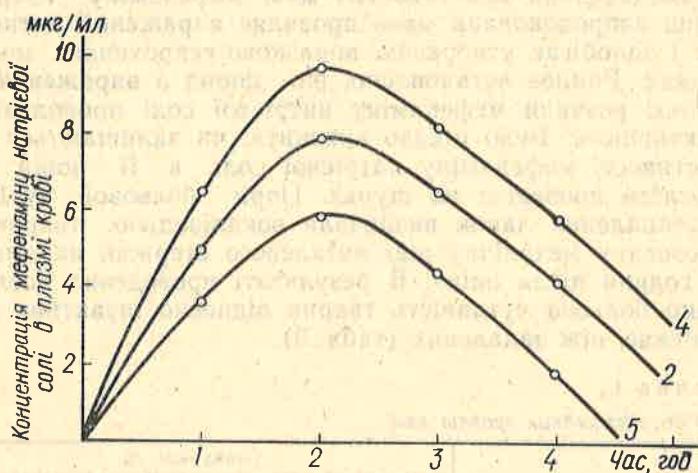


Рис. 2. Кінетика вивільнення мефенаміну натрієвої солі з мазі залежно від концентрації ПЕО-400:
означення ті ж самі, що і на рис. 1.

ПЕО-400 в мазі приводить до підвищення концентрації мефенаміну натрієвої солі в крові. Слід відмітити, що запалення може зруйнувати енергозалежний транспортний процес і кровообіг у зоні запалення збільшиться або зменшиться, що іноді спричиняє зміни проникнення препарату у тканини (2, 4). На основі досліджень властивостей мазі залежно від зміни кількості вагового співвідношення інгредієнтів, а також проведених фізико-хімічних досліджень виділений найбільш раціональний склад мазі з мефенаміну натрієвої солі (пропис 2, табл. 1). Специфічну лікувальну дію мазі мефенаміну натрієвої солі оцінювали за її протизапальною і анальгезуючою активністю, а також за здатністю проявляти сприятливий вплив на загоювання експериментальних опікових виразок слизової порожнини рота у тварин.

Як експериментальну модель виразково-некротичного процесу використано опіковий некроз слизової порожнин рота у кролів, створений прикладанням сталевого стержня, нагрітого до 100 °C, до слизової переходної складки верхньої губи на 30 с (опікові некрози слизової оболонки викликали у тварин, які перебували у стадії неглибокого ефірного наркозу). В дослідженіх тварин поверхню, вкриту виразками, обробляли досліджуваною маззю, лікувальні процедури проводили один раз на день протягом семи діб. Проведені патоморфологічні дослідження вказують на ефективність терапевтичної дії мефенаміну натрієвої солі при лікуванні експериментальних опікових виразок. Це підтверджується тим, що виразки лікованих тварин мали менші розміри протягом усього періоду спостереження. Некроз, як правило, локалізувався в межах слизової оболонки і частково в підслизовому шарі, у той час як у контрольних тварин виразковонекротичний процес досягав і захоплював м'язовий шар. Ступінь дезорганізації пошкоджених тканин у лікованих тварин була також менш виражена. Активніше проходила епітелізація дефекту в лікованих тварин.

Протизапальний ефект мазі оцінювали за її здатністю пригнічувати утворення набряків лапи щурів. Лікування тварин маззю розпочинали через 2 години після опіку (табл. 2). Уже через одну годину після аплікації мазі на опечену лапку набрякання її знижувалось порівняно з контролем на 45—50%. У наступні 2—3 години спостереження протизапальна активність мазі зберігалася. Слід відмітити, що лікувальний ефект мазі характеризується не тільки вираженою противабряковою дією, але і тим, що на відміну від тварин контрольної групи в жодної тварини, яку лікували маззю мефенаміну натрієвої солі, вираженого дефекту шкіри стопи в межах опіку не виявлено. Вивчення специфічних властивостей мазі мефенаміну натрієвої солі свідчить, що запропонована мазь проявляє виражений антиексудативний ефект і запобігає утворенню виразково-некротичних зон при термічних опіках. Раніше встановлено, що поряд з вираженою противизапальною дією розчини мефенаміну натрієвої солі проявляють анальгезуючу активність. Було цікаво вияснити, чи залишаються анальгезуючі властивості мефенаміну натрієвої солі в її новій лікарській формі. Досліди проведенні на щурах. Поріг бульової чутливості ін tactних і запалених лапок визначали вокализацією тварин у відповідь на дозовану механічну дію металевого стержня на стопу тварин через дві години після опіку. В результаті проведених дослідів встановлено, що бульова чутливість тварин відносно ін tactних тканин на 20—30% нижче, ніж запалених (табл. 3).

Таблиця 1
Склад досліджуваних зразків мазі

Компоненти	Склад мазі, %						
	1	2	3	4	5	6	7
Мефенаміну натрієвої							
солі	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Вініліну	10	10	10	10	10	8	12
ПЕО-400	25	25	25	30	20	25	25
Емульгатора № 1	7	9	11	9	9	9	9
Води дистильованої	57,5	55,5	53,5	50,5	60,5	58,5	53,5

Таблиця 2
Протизапальна активність мазі «Мефенат»

Група тварин	Статистичні показники	Початковий об'єм лапки	Об'єм через 2 години після опіку	Час дослідження після початку лікування, год			
				1	2	3	4
Контроль	n	12	12	12	12	12	12
	M	8,40	17,6	19,8	22,8	23,5	20,1
	±m	0,80	1,79	1,82	2,02	2,01	1,922
Основа мазі	V		9,2	11,4	14,4	15,1	11,7
	n	5	5	5	5	5	5
	M	8,6	20,2	20,3	19,0	22,0	18,2
	±m	0,72	1,90	1,92	1,75	2,04	1,90
	V		11,6	11,7	10,4	13,4	9,7
	% зміни		—18,0	—27,6	—11,4	—16,8	
Мазь 0,5 %	P		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	n	6	6	6	6	6	6
	M	10,3	19,9	16,6	17,0	16,9	16,8
	±m	0,92	1,87	1,60	1,58	1,72	1,70
	V		9,6	6,3	6,7	6,60	6,50
	% зміни		—45,10	—53,1	—56,4	—44,5	
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. M — середній об'єм лапи у відносних одиницях, P — рівень достовірності, V — середній приріст об'єму лапи в порівнянні з початковим (у відносних одиницях).

Мазь в кількості 200 мг/кг наносили на запалену кінцівку, експозиція — 30 хв. Потім пов'язку знімали і через годину знову визначали поріг бальової чутливості.

При нашкірній аплікації мазі мефенаміну натрієвої солі у ділянці термічного запалення бальова чутливість явно знижується, що слід врахувати при подальшому призначенні і використанні мазі. Виявлені переваги нової лікарської форми, мефенаміну натрієвої солі дають можливість розширити ділянку її застосування у практичній медицині. Розроблена лікарська форма може використовуватися не тільки в стоматологічній практиці, але і для лікування виразково-некротичних уражень шкіри.

Таблиця 3

Аналгезуюча дія мазі «Мефенат»

Препарат	Статистичні показники	Поріг бальової чутливості			
		до лікування		після лікування	
		інтактна лапа	лапа з запаленням	інтактна лапа	лапа з запаленням
Основа мазі	M	16,0	9,6	17,8	11,6
	$\pm m$	1,5	1,04	1,58	1,25
	% зміни			-41,2	-20,7
	P			>0,05	$\leq 0,05$
Мазь 0,5 %	M	15,8	12,3	18,8	15,6
	$\pm m$	1,52	0,96	1,72	1,48
	% зміни			-18,8	-27,9
	P			$\leq 0,05$	<0,05

Примітка. P — рівень достовірності.

Висновки

1. Вивільнення мефенаміну натрієвої солі з емульсійної мазі в дослідах *in vitro* та *in vivo* зростає із збільшенням концентрації ПЕО-400.
2. Мазь мефенаміну натрієвої солі справляє протизапальну, анальгезуючу дію і сприяє прискоренню загоювання опікових виразок у тварин.
3. Найвищі концентрації мефенаміну натрієвої солі у крові дослідних тварин відмічені в перші дві години після нанесення мазі на поверхню шкіри.

1. Винникова А. В., Тринус Ф. П., Денисов Н. Д. и др. // Фармакология и токсикология.— 1980.— № 2.— С. 187—192.
2. Фирсов А. А., Геодакянг С. В. // Хим.-фармац. журн.— 1984.— № 2.— С. 521.
3. Холодов Л. Е., Полухина Л. М., Лильин Е. Т. и др. // Там же.— 1978.— № 1.— С. 45—51.
4. Albert K. S., Gernaat Ch. M. // Amer. J. Med.— 1984.— Vol. 77, N 1.— P. 40—46.
5. Svendsen O. // Acta Vet Scand.— 1976.— Vol. 17, N 1.— P. 1—14.

Надійшла в редакцію 22.05.91.

Н. А. Мохорт, Н. Б. Вовк, И. М. Перцев, Л. М. Киричок,
Н. М. Серединская

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗИ С МЕФЕНАМИНА НАТРИЕВОЙ СОЛЬЮ

Разработан состав эмульсионной мази с мефенамина натриевой солью. Для получения ожидаемого лечебного эффекта мази проведены биофармацевтические исследования в опытах *in vitro* и *in vivo*. Как показали результаты исследований, процесс высвобождения мефенамина натриевой соли замедляется при увеличении в составе мази количества эмульгатора № 1 или винилина и, наоборот, увеличение концентрации ПЭО-400 приводит к заметному повышению высвобождения мефенамина натриевой соли. Разработанная модель мази в опытах на животных проявляет противовоспалительное, анальгезирующее и благотворное действие на заживление ожоговых язв.

*M. A. Mokhort, N. B. Vovk, I. M. Pertsev,
L. M. Kirichok, N. M. Seredinskaya*

BIOPHARMACEUTIC AND PHARMACOLOGICAL INVESTIGATIONS OF AN
OINTMENT WITH MEPHENAMINE SODIUM SALT

SUMMARY

The authors developed a composition of emulsion ointment with mephenamine sodium salt. With the purpose of obtaining the expected treatment result of the ointment bio-pharmaceutic examinations were carried out *in vitro* and *in vivo*. Results indicate that the process of liberation of mephenamine sodium salt is delayed with increase of the emulgator N 1 or Vynilin or, vice versa, increase of the PEO-400 concentration results in a significant elevation of liberation of mephenamine sodium salt. In experiments on animals this ointment produces an antiinflammatory, analgetic and favourable effect on healing of burn wounds.

УДК 615.454.1:577.152.277

*В. Г. ГУНЬКО, канд. фармац. наук, І. М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, проф.,
Е. Г. КУПРИЯНОВ-АШИН, канд. фармац. наук, Л. О. ПОЦЕЛУЄВА, канд. біол. наук,
А. О. БАРАНОВА*

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ
БАКТЕРІАЛЬНОЇ РИБОНУКЛЕАЗИ (БІНАЗИ) ТА ІХ БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ**

Харків. фармац. ін-т, Казан. мед. ін-т ім. С. В. Курашова

Раніше нами запропоновані краплі для лікування і профілактики грипу (3), недоліком яких є відносна коротчачність знаходження бінази в порожнині носоглотки, тобто в «воротах інфекції». У цьому повідомленні наведені результати досліджень по розробці мазей бінази на різних основах та вивчення їх консистентних властивостей.

При обґрунтуванні складу мазей брали до уваги як загальні вимоги до мазевих основ (фізіологічна індиферентність, стабільність, здатність сприймати лікарську субстанцію та ін.), так і їх властивості, що сприяють проявленню терапевтичної дії бінази (контакт із слизовою оболонкою, оптимальне значення pH, реологічні характеристики, сумісність та індиферентність до лікарської речовини, здатність до її вільрення і проникнення до тканин).

Для вивчення було приготовлено чотири мазеві основи за нижче-наведеним складом:

- I — аеросилу 5, ланоліну рідкого 45, масла вазелінового 50,
- II — вазеліну 100,
- III — аеросилу 10, есилону-490,
- IV — вазеліну 60, ланоліну безводного 40,
- V — амінобентоніту 20, масла персикового 80,
- VI — аеросилу 15, масла персикового 85,
- VII — ланоліну безводного 70, ОС-20 30,
- VIII — вазеліну 84, пропіленгліколю 10, спиртів шерстяного воску 6,
- IX — аеросилу 8, масла персикового 92,
- X — вазеліну 75, ОС-20 1, пропіленгліколю 20, спиртів вищих жирних синтетичних 4,
- XI — аеросилу 7, масла вазелінового 93.

Усі компоненти основ відповідали вимогам НТД. Мазеві основи готували з урахуванням рекомендації ДФ XI. При визначенні pH до 1 г основи додавали 50 мм очищеної води і нагрівали на киплячому

водяному нагрівнику до розтоплення або розчинення основи, охолоджували і фільтрували; pH фільтрату визначали потенціометрично на іономірі EB-74.

Для приготування мазей використовували бактеріальну рибонуклеазу виробництва ІОС АН Латвії з питомою активністю не менше 240.

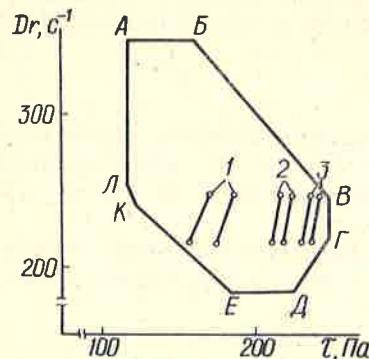


Рис. 1. Обмежені реограми мазей бінази:
1—на основі III, 2—на основі VIII,
3—на основі IX.

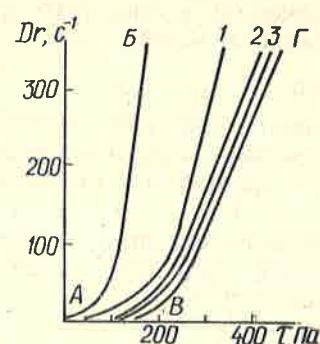


Рис. 2. Реограми текучості мазей бінази:
Позначення ті ж, що і на рис. 1.

тис. ОД. Концентрація бінази (0,5%) в мазі для носа визначена, виходячи з профілактичної дії ферменту у краплях для носа — 0,83% (IV) та з урахуванням ступеня його абсорбції (близько 90%) при інTRANАЗАЛЬНОМУ застосуванні. Біназу розтирали у ступці з кількома краплями відповідної основі рідини, а потім при перемішуванні додавали частинами мазеву основу. Виготовлені зразки вміщували в алюмінієві туби з внутрішнім покриттям на основі клею БФ-2 і досліджували на стабільність за здатністю ферменту розщеплювати субстрат — РНК (II) та візуальними спостереженнями.

Попередніми дослідами встановлено, що використання гідрофільніх і водовмісних основ для приготування мазей недоцільно внаслідок втрати каталітичної активності бінази при зберіганні (10% через 7 діб). Основи, що мають тугоплавкі компоненти, також утруднюють виготовлення мазей через необхідність підтримки підвищеного температурного режиму.

Враховуючи властивість бентоніту та аеросилу до сорбції лікарських речовин, особливу увагу приділяли звільненню бінази при використанні основ I, III, V, VI, IX, XI. Певний інтерес викликають також основи VIII та X, тому що пропіленгліколь і поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) сумісні з біназою, підвищують стабільність і пролонгують її дію (3, 4). Основи II і IV можна розглядати як традиційний контроль. Усі досліджувані основи мали pH 6,2—7,4, близьке до pH слизової носоглотки (6,9—7,0).

Слід відмітити, що для проявлення дії бінази в мазі температура топлення основи повинна бути в межах температури слизової оболонки (34—36 °C). За цим показником можна виділити основи VIII, X і особливо III, V, IX, X, які при топленні не утворюють рідкої фази або тільки розм'якшуються.

Зважаючи на вищевикладене, для подальшого вивчення 0,5% мазей бінази було вибрано як найоптимальніші мазеві основи III, VIII—XI. Структурно-механічні властивості мазей оцінювали на реовіскозиметрі «Реотест-2» при 34 °C (температура шкіри або слизової) в діапазоні швидкостей зрушень 1,5—1312 c⁻¹ (при визначенні консистенції мазі) або 190—345 c⁻¹ що інструментально моделює процес намазування ліпофільних мазей на шкіру або слизову оболонку. Для кожного визначення використовували окрему наважку мазі. Показники шкали віскозиметра фіксували 2—3 с після вмикання пристрію і при сталому режимі текучості мазі.

Консистенція мазей була задовільна, а реограми їх текучості повністю вкладуються в ділянку реологічного оптимуму намазування та оптимуму консистентних властивостей ліофільних мазей. Для ілюстрації наведені дані для трьох мазей (ІІІ, VIII, IX) як найперспективніших (рис. 1, 2).

Подальші дослідження мазей передбачають вивчення процесу вивільнення речовини з лікарської форми, а також оцінку мікробної чисоти і стабільності мазей.

Висновки

1. Вивчено можливість використання мазевих основ різної природи для приготування мазей бінази. Визначені найоптимальніші мазеві основи, що відповідають необхідним вимогам для приготування мазей бінази.

2. Проведено модельну оцінку намазування мазей бінази та їх загальної консистенції, яка показала, що їх структурно-механічні властивості задовільні.

1. Аркуша А. А., Перцев И. М., Безуглый В. Д. // Хим.-фармац. журн.—1981.— № 10.— С. 95—99.
2. Лещинская И. Б., Балабан Н. П., Капранова М. Н. и др. // Современные методы изучения нуклеиновых кислот и нуклеаз микроорганизмов.— Казань, 1980.— С. 53—60.
3. Перцев И. М., Куприянов-Ашин Е. Г., Поцелуева Л. О. та ін. // Фармац. журн.— 1988.— № 3.— С. 50—54; № 5.— С. 50—54; № 6.— С. 67—68.

Надійшла в редакцію 28.03.92.

*В. Г. Гунько, И. М. Перцев, Э. Г. Куприянов-Ашин,
Л. А. Поцелуева, А. А. Баранова*

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ МАЗЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РИБОНУКЛЕАЗЫ (БИНАЗЫ) И ИХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ

Изучены консистентные свойства мазевых основ с учетом их потребительских качеств для приготовления мазей с рибонуклеазой. Определены оптимальные составы основ и исследованы их физико-химические свойства.

*V. G. Gunko, I. M. Pertsev, E. G. Kuprijn-Ashin,
L. O. Potseluyeva, A. O. Baranova*

DEVELOPMENT OF A COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF OINTMENTS OF BACTERIAL RIBONUCLEASE (BINASE) AND THEIR BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATION

SUMMARY

A study is presented of consistent properties of ointment bases with consideration of their properties for manufacturing ointment with ribonuclease. Optimal compositions of the bases were determined and their physico-chemical properties were examined.

О. І. ТИХОНОВ, проф., засл. діяч науки і техніки України,
Т. Г. ЯРНИХ, проф., Л. І. ВІШНЕВСЬКА, асист. каф.

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФІЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

Харків. фармац. ін-т

Сушіння вологих матеріалів є не тільки теплотехнічним, але і технологічним процесом, в якому можуть змінюватися технологічні властивості матеріалу. Правильно організований процес сушіння не тільки не погіршує технологічних властивостей, але в ряді випадків може дати помітне їх поліпшення.

Мета нашої роботи полягала у виборі оптимального виду і режиму сушіння з наступним визначенням технологічних і фізико-хімічних властивостей одержаних речовин та їх порівняльною характеристикою.

Вже існуючий фенольний гідрофільний препарат прополісу (ФГПП) одержують методом сублімаційного сушіння (СС). Оскільки цей метод є економічно невигідним (занадто тривалий, вимагає дорогої устаткування), ми вирішили використати в роботі вакуум-сушильну шафу (ВСШ).

Для вивчення оптимальних параметрів сушіння необхідно було вивчити вплив концентрації наповнювача на якість ФГПП. За наповнювачем використали полівінілпіролідон, як і в технології уже існуючого препарата.

Для визначення кількості полівінілпіролідону було приготовлено ряд розчинів такого складу: водна витяжка прополісу, що містить 0,5%—1,60% фенольних сполук без ПВП; водна витяжка прополісу з концентрацією ПВП 0,1, 0,5, 1, 2 і 5% відповідно.

Виявилось, що в досліді без ПВП утворилася пориста маса, нерозчинна у воді, в дослідах з 0,1 і 0,5% ПВП — пориста маса, добре розчинна у воді, що з часом стискується в дослідах, з 1, 2 і 5% ПВП — пориста маса, добре розчинна у воді. Звідси можна зробити висновок про оптимальну концентрацію полівінілпіролідону, якою є 1%, що підтверджує раніше одержані результати.

Процес висушування випареної водної витяжки проводили в вакуумсушильній шафі при різноманітних температурних режимах. Оптимальна температура сушіння становила 70 °С протягом 16 год.

Одержаній препарат являє собою порошок світло-коричневого кольору із своєрідним специфічним запахом прополісу, розчинний у воді, мало розчинний в 95% етиловому спирті, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні та інших органічних розчинниках.

Якісний склад фенольних сполук у препараті аналізували методом одновимірної і двовимірної хроматографії на папері. Хроматографічний аналіз проводили в порівнянні з речовинами-«свідками», набір яких визначали з урахуванням даних літератури і власних досліджень.

При обробці хроматограм комплексоутворюючими хромогенними реактивами спостерігали зміну забарвлень досліджуваних речовин у звичайному і фільтрованому УФ-світлі від світло-жовтих, синіх до жовто-оранжевих, жовто-зелених, фіолетових, рожевих. Забарвлення деяких сполук залишалось без змін.

За хроматографічною поведінкою фенольні сполуки ФГПП можна віднести до оксикумаринів, фенолкарбонових кислот, флавонів (2) (рис. 1).

Для розробки кількісного аналізу фенольних сполук у фенольному гідрофільному препараті прополісу нами було проведено дослідження по вивченню його повного УФ-спектра у порівнянні з прополісом-сирцем. Найбільша оптична густина спостерігалась в області дов-

жин хвиль від 220 до 390 нм. Максимум вбирання добре виражений в області 290 нм (рис. 2).

Далі було вивчено вплив способу сушіння на якість ФГПП (табл. 1).

Як видно з даних, наведених в табл. 1, по всіх показниках якості препарат відповідає вже існуючому РГПП. Це підтверджується і результатами досліджень антимікробної активності. Доведено, що водна витяжка проявляє антимікробну активність відносно штамів *Staph. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis*, що спостерігалося і в дослідах з одержаним порошком.

Для використання ВГПП в технології твердих лікарських форм були вивчені деякі його технологічні властивості. Результати досліджень наведені в таблиці 2.

На основі даних, наведених в табл. 2, можна зробити висновок, що спосіб сушіння значно впливає на вологовбирачу здатність порош-

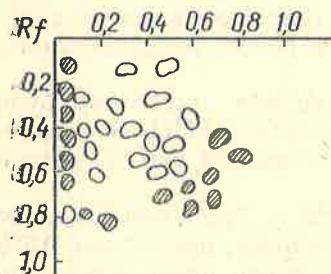


Рис. 1. Схема двовимірної гідрофільної фракції прополісу.

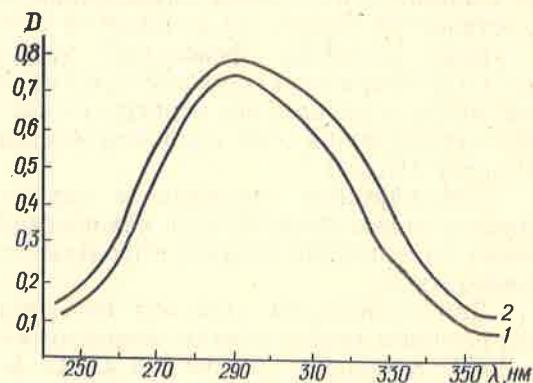


Рис. 2. УФ-спектри вбирання:
1 — ФГПП, 2 — прополіс.

ку. При цьому виявлено, що субстанція, одержана у ВСШ, менш гігроскопічна, більш сипка, ніж порошок, одержаний за допомогою СС.

Стабільність одержаного препарату у процесі зберігання вивчали відповідно до вимог ТФС 42-2024-90 на фенольний гідрофільний препарат прополісу. Встановлено, що у процесі зберігання протягом 3-х, 6-и, 9-и, 12-и, 18-и і 24-х місяців зовнішній вигляд, розчинність не змінювались, реакції на справжність були позитивними, pH 1 % розчину через

Таблиця 1

Вплив способу сушіння на фізико-хімічні властивості ФГПП (1 % розчин)

Показники властивостей	Способи сушіння	
	СС	ВСШ
Показник заломлення (n)	1,3365±0,0002	1,3556±0,0003
В'язкість відносна (η)	0,9890±0,0002	0,9891±0,0003
Поверхневий натяг ($\sigma 10^{-2}$ Н/м)	5,90±0,10	5,95±0,10
Пілотома електропровідність ($\times 10^{-6}$ см $^{-1}$, м $^{-1}$) pH 1 % розчину	1210,90±0,10	1210,95±0,11
Реакції на справжність:		
полісахариди	позитивна	позитивна
поліфеноли	»	»
флавоноїди	»	»
Вміст фенольних сполук, %	35,0±0,10	35,0±0,11

Примітка. ВСШ — у вакуум-сушильній шафі, СС — в сублімаційній сушилці.

рік становило $3,90 \pm 0,05$, через 18 місяців — $3,95 \pm 0,05$, в решті випадків воно лишалося без змін, кількісний вміст суми фенольних сполук становив через 3 місяці зберігання $30,10 \pm 0,30$, через 6 місяців — $30,15 \pm 0,15$, через 9 місяців — $30,25 \pm 0,25$, через 12 місяців — $30,35 \pm 0,08$, через 18 місяців — $30,35 \pm 0,24$, через 24 місяці — $30,40 \pm 0,50$.

Контролювались такі показники якості: зовнішній вигляд порошку, його розчинність у воді, pH водного 1% розчину, кількісний вміст суми фенольних сполук.

Таблиця 2

Технологічні властивості ФГПП, одержаного різноманітними способами сушіння

Показники властивостей	Способи сушіння	
	СС	ВСШ
Вологовбирання за 24 години, %		
при 100 % вологості	9,18	9,15
при 60 % вологості	3,25	3,18
Об'ємна густина, г/см ³	1,95	1,78
Сипкість:		
швидкість висипання, г/с	6,15	7,00
кут звичайного відкосу, град.	33,0	33,0
Сила виштовхування, МПа	40,0	40,0

Примітка. Наведені середньоарифметичні дані з п'яти визначень при рівні значущості $\alpha = 0,05 \cdot F_{3,16} = 3,24$.

Таким чином, з даних таблиці видно, що порошок фенольного гідрофільного препарату прополісу відрізняється високою стабільністю протягом тривалого строку зберігання.

Висновки

Вивчено якісний склад фенольного гідрофільного препарату прополісу, його фізико-хімічні, технологічні властивості і встановлено можливість застосування ВСШ в технології ФГПП.

Доведено стабільність препарату у процесі зберігання протягом двох років при $t^{\circ} + 5^{\circ} - (+15^{\circ})$ С.

1. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—Медицина, 1968.—С. 801.
2. Кемерелідзе Э. П., Георгіевский В. П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения.—Т.: Мецниереба, 1976.—С. 113—147.
3. Лыков А. В. Теория сушки.—М.: Энергия, 1968.—470 с.

Надійшла в редакцію 06.08.92.

А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, Л. И. Вишневская

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФИЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

Получен фенольный гидрофильный препарат прополиса, растворимый в воде, мало растворимый в 95 % этиловом спирте, практически нерастворимый в эфире, хлороформе, ацетоне и других органических растворителях. Изучены некоторые его технологические свойства: влагопоглощение, объемная плотность, сыпучесть, сила выталкивания. Методом одномерной и двумерной хроматографии на бумаге проанализирован количественный состав фенольных соединений в препарате.

Проведены исследования по изучению его полного УФ-спектра в сравнении с прополисом-сырцом. Наибольшая оптическая плотность наблюдалась в области длин волн от 220 до 390 нм. Максимум поглощения находится в области 290 нм.

A. I. Tikhonov, T. G. Yarnykh, L. I. Vishnevskaya

INVESTIGATION OF THE PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE PHENOL HYDROPHILIC PROPOLIS AGENT

SUMMARY

The authors obtained a phenol hydrophilic propolis agent soluble in water and hardly soluble in 95 % ethyl alcohol, practically insoluble in ether, chlorophorm, acetone and other organic solvents. Some of its technological properties were evaluated: moisture absorption, volume density, friability, extrusion power. The composition of phenol compounds in the agent was analyzed by means of one- and twodimensional chromatography. The complete UV-spectrum of the agent in comparison with raw material propolis was evaluated. The highest optical density was observed at the wave-length from 220 to 390 nm. The absorption maximum was at the range of 290 nm.

УДК 615.32.004.12:615.07

А. І. ПОПОВ

ЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ТРАВИ ЗВІРОБОЮ

Кемер. мед. ін-т

В останні десятиріччя у зв'язку з прискоренням темпів науково-технічного прогресу і порушенням технологій виробництва різко зросі рівень забруднення природного середовища (4, 5, 7). Особливо актуальна ця проблема для Кузбасу, де екосистеми характеризуються високим вмістом ксенобіотиків.

Рослинна сировина, заготовлена в екологічно несприятливих регіонах, може виявитися додатковим джерелом надходження в організм людини надмірної кількості ряду токсичних елементів.

На території Кузбасу виростає і культивується в садах і городах близько 350 видів рослин, що застосовуються в медицині (3, 7). Одним з видів лікарських рослин Кузбасу є звіробій звичайний, траву якого широко використовують як в'яжучий і антисептичний засіб (3, 7, 10). Однак нормативно-технічна документація на траву звіробою не регламентує вміст не тільки ессенціальних, а і токсичних елементів (1). Відсутність же науково обґрунтованих значень гранично допустимих концентрацій (ГДК) елементів для лікарської рослинної сировини приводить до того, що заготівля його провадиться в різноманітних районах, у т. ч. в екологічно небезпечних зонах. Тому ми поставили завдання вивчити елементний склад трави звіробою.

Експериментальна частина

Траву звіробою звичайного збирали в період цвітіння під час ресурсознавчих експедицій у 1986—1991 рр. на території Кемеровської області в місцях масового виростання виду відповідно до загально прийнятої методики (1, 8). Встановлено, що звіробій звичайний розповсюджений по всій лісостеповій і південній частинах лісової зони, де можливі масові заготівлі сировини, і росте на лугах, вирубках і перелогах, у доріг, по узлісках в негустих листяних і соснових лісах.

Якісний склад та кількісний вміст визначали в кількох незалежних спеціалізованих лабораторіях за допомогою емісійного спектрального аналізу, однією з переваг якого є можливість одночасної оцінки великої групи елементів, що часто містяться у незначних кількостях.

Аналізовані стандартні зразки сировини висушували, подрібнювали і піддавали золенню в муфельній печі при температурі 450—500 °C.

© А. І. Попов, 1992

Одержану золу аналізували за допомогою вітчизняних спектрографів ІСП-30 і ДФС-8-1, а також PegS-2 (Німеччина). Фотометрування спектрограм проводили на спектропроекторі ДСП-1. Визначали елементи за допомогою атласу спектральних ліній і спектрів стандартів з похибкою не більше 2% (2).

Використання даної методики дало можливість одержати інформацію для однієї аналітичної проби по 60 елементах. Вміст таких елементів, як натрій, калій та ін., перевищував фоновий. А концентрація скандію, миш'яку, селену, рубідію, технецію, рутенію, родію, паладію, індію, сурми, талію та ін. була нижче межі кількісного вимірювання. Одержані попередні результати аналізу досліджуваної рослинної сировини стала передумовою для її поглибленого вивчення. Результати визначення наведені в таблиці.

Вміст елементів у траві звіробою звичайного, мг/кг абсолютно сухої сировини

Елемент	Трава звіробою	Елемент	Трава звіробою
Літій	0,79—1,38	Нікель	0,39—9,26
Бор	3,10—15,78	Мідь	2,37—38,80
Магній	186,30—435,60	Цинк	0,78—9,26
Алюміній	72,60—186,30	Галій	0,09—0,70
Кремній	50,82—77,60	Строніцій	7,26—23,07
Фосфор	36,30—236,70	Цирконій	0,77—3,95
Кальцій	155,20—310,50	Молібден	0,08—2,90
Тітан	3,10—32,41	Срібло	0,06—0,62
Ванадій	0,12—3,11	Кадмій	0,23—3,11
Хром	0,24—3,63	Олово	0,08—0,23
Марганець	46,30—76,90	Барій	6,21—38,45
Залізо	37,26—69,84	Свинець	0,23—5,81
Кобальт	0,38—2,33		

Примітка. Вміст елементів у контрольних зразках рослинного матеріалу з незабрудненого навколошнього середовища відповідає нижній межі результатів визначення.

Як видно з результатів, наведених в таблиці, трава звіробою містить 25 елементів, у т. ч. і ряд токсичних. У свою чергу, різні пробы рослинної сировини, зібрани в різних умовах виростання, характеризуються коливаннями елементного складу. Виявлені в окремих пробах відносно високі концентрації деяких елементів (див. табл.) вимагають дальнього обговорення в екологічному, токсикологічному і аналітичному аспектах (4, 5, 7).

Однак одержані результати елементного складу трави звіробою і дані літератури (4—6) вказують на потенціально небезпечний вміст для людини в сировині ряду токсичних елементів. Так, вміст міді (2,37—38,80 мг/кг), кадмію (0,23—3,11 мг/кг) і свинцю (0,23—5,81 мг/кг) в окремих пробах сировини, зібраних в екологічно несприятливих зонах (поблизу транспортних магістралей, промислових підприємств та інших об'єктів), перевищує ГДК на харчові продукти рослинного походження (9). Вищезазначені результати свідчать про те, що промислові викиди сприяють підвищенню накопиченню шкідливих елементів у траві звіробою, і є критерієм якості сировини.

Одержані дані про хімічний склад звіробою звичайного (див. табл.) і аналогічні дослідження, проведені для інших рослинних об'єктів, що виростають в екологічно небезпечних зонах Кузбасу (7), вказують на залежність накопичення в них важких металів не тільки від елементного складу ґрунту, а і від вмісту ксенобіотиків в атмосфері і гідросфері. Вивчення частки впливу атмосфери і гідросфери на накопичення елементів у рослинній сировині передбачається провести в подальших дослідженнях.

Результати експериментальних досліджень можуть стати важливим критерієм якості сировини і дадуть можливість розробити науково обґрунтовані ГДК елементів та внести доповнення в інструкцію по заготівлі сировини, які б враховували вплив антропогенних факторів. Не виключається можливість використання трави звіробою, яка не задовільняє за вмістом флавоноїдів, і відходів виробництва при одержанні настоїки для корекції елементного балансу в організмі людини, що має велике значення для ресурсозбереження.

Одержані результати свідчать про необхідність дальшого, більш детального вивчення рослин у фітогеохімічному аспекті на всій території СНД, особливо в екологічно небезпечних зонах масового збирання сировини, для проведення картографії місць заготівлі та їх паспортизації з зазначенням вмісту потенціально небезпечних для людини елементів і виключенням таких заростей з обороту заготівель.

Висновки

1. Вперше за допомогою методу емісійного спектрального аналізу визначено вміст 25 елементів у траві звіробою звичайного, що заготовляється у Кемеровській області. Одержані дані є важливим критерієм якості сировини і вимагають дальшого обговорення в екологічному, токсикологічному та аналітичному аспектах.

2. Одержані результати експериментальних досліджень допоможуть розробити науково обґрунтовані ГДК елементів і внести доповнення в інструкцію по заготівлі трави звіробою, які враховують вплив антропогенних факторів.

3. Запропоновано використовувати траву звіробою, що не задовільняє за вмістом органічних речовин і відходів виробництва, при одержанні настоїки для корекції елементного балансу в організмі людини, що дасть можливість розв'язати деякі питання ресурсозбереження.

1. Государственная фармакопея СССР.—11-е изд.—М.: Медицина, 1990.—Т. 2.—С. 323—325.
2. Калинин С. А., Явнель А. А., Алексеева А. И. и др. Атлас спектральных линий для кварцевого спектрографа.—М.: Гос. науч.-техн. изд.-во, 1959.—53 с.
3. Крылов Г. В., Козакова Н. Ф., Степанов Э. В. Зеленая аптека Кузбасса.—3-е изд., испр. и доп.—Кемеров. кн. изд.-во, 1989.—334 с.
4. Листов С. А., Петров Н. В., Арзамасцев А. П. // Фармация.—1990.—№ 2.—С. 19—25.
5. Листов С. А., Чуприн А. В., Арзамасцев А. П. и др. Антропогенные воздействия на лекарственные растения.—М.: Медбиоэкономика, 1990.—108 с.
6. Ноздрихина Л. Р., Гринкевич Н. И. Нарушение микрозлементного обмена и пути его коррекции.—М.: Наука, 1980.—С. 181, 197, 213, 229.
7. Попов А. И., Егорова И. Н. // Состояние и перспективы развития фармации в Сибири и на Дальнем Востоке.—Томск, 1991.—Ч. 1.—С. 26, 27.
8. Правила сбора и сушки лекарственных растений (Сб. инструкций) / Под ред. А. И. Шретера.—М.: Медицина, 1985.—С. 104—106.
9. Предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и мышьяка в продовольственном сырье и пищевых продуктах. Сан. П и Н 42-4089-86.—М., 1986.—11 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование.—Л.: Наука, 1985.—С. 16—18.

Надійшла в редакцію 25.05.92.

A. И. Попов

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ

Впервые методом эмиссионного спектрального анализа определено содержание 25 элементов в траве зверобоя продырявленного, заготовляемой в Кемеровской области. Полученные данные являются важным критерием качества сырья и требуют дальнейшего обсуждения в экологическом, токсикологическом и аналитических аспектах. Экспериментальные результаты помогут разработать научно обоснованные ПДК элементов и внести дополнения в инструкцию по заготовке сырья, учитывающие влияние антропогенных факторов.

Предложено использовать траву зверобоя, неудовлетворяющую по содержанию флавоноидов, и отходы производства при получении настойки для коррекции элементного баланса в организме человека, что позволит решить некоторые вопросы ресурсо-сбережения.

A. I. Popov

ELEMENTARY COMPOSITION OF HYPERICUM HERB

SUMMARY

The content of 25 elements were for the first time determined by emission spectral analysis in the herb of Hypericum perforatum (Kemerovo region). The obtained data are an important criterion of the quality of the raw material and require further discussion in the ecological, toxicological and analytical aspects.

It is recommended to use the Hypericum herb for correction of the elementary balance of the human body.

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКІВ

УДК 615.276:547.752.2]:615.435.014.6.64

О. В. МАРКОВА, д-р техн. наук, Т. А. ГРОШОВИЙ, д-р фармац. наук, проф.,
В. Й. ЛЮБІН, наук. співроб., В. О. ДЕМЧЕНКО, асп.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК

Запоріз. мед. ін-т, Вироб. об-ня «Львівфарм»

Повідомлення XV

Прийняття рішення про тактику дій експериментатора
після обробки результатів досліджень

В даній роботі висвітлюються питання тактики дій експериментатора після реалізації дослідів і проведення дисперсійного аналізу в процесі створення таблеток або інших лікарських форм. Ця праця є завершальною щодо прийняття рішень на неформалізованих етапах планування й аналізу експерименту при вивченні якісних факторів.

Після того як вибрали та реалізували план експерименту, одержані дані підлягають статистичній обробці. Необхідно провести дисперсійний аналіз — перевірку впливу факторів на значущість за допомогою F-критерію. Послідовність проведення обчислювальних процедур при використанні планів дисперсійного аналізу показана в (4—8).

Після проведення дисперсійного аналізу можуть бути такі ситуації: є значущі ефекти і немає значущих ефектів (схема 1). Перша ситуація найсприятливіша. Тут можна перевірити різницю між середніми рівнями факторів за допомогою одного з критеріїв, що придатні для цієї мети, та побудувати ряд переваг для рівнів факторів.

Якщо дисперсійний аналіз показав відсутність значущих ефектів або більшість ефектів виявилась незначущими, то необхідно спробувати вияснити, чому так сталося. Хід роздумів буде дещо відрізнятися залежно від типу планів та присутності (або відсутності) повторних дослідів. Для повного факторного експерименту (ПФЕ) можуть бути дві причини: фактори не впливають на процес або рівні факторів підібрані невдало. Для дробного факторного експерименту (ДФЕ) без повторних дослідів додається ще третя причина: залишок, за допомогою якого оцінюється помилка експерименту, значно перевищує справжню помилку ($MS_{\text{зал.}} > MS_{\text{пом.}}$) і перевірка значущості виявилася нечутливою. Експериментальні дані дробних експериментів подаються у вигляді лінійної моделі. Якщо в дійсності ця модель неадекватна, то ефекти взаємодії дуже збільшують залишкову дисперсію і на її фоні ефекти основних факторів виявляються незначущими. Перевірити адекватність лінійної моделі можливо тільки при наявності повторних дослідів. Тоді з'являється можливість визначення помилки експерименту і залишок

Схема 1. Прийняття рішень після одержання лінійної моделі в дробному експерименті без повторних досліджень

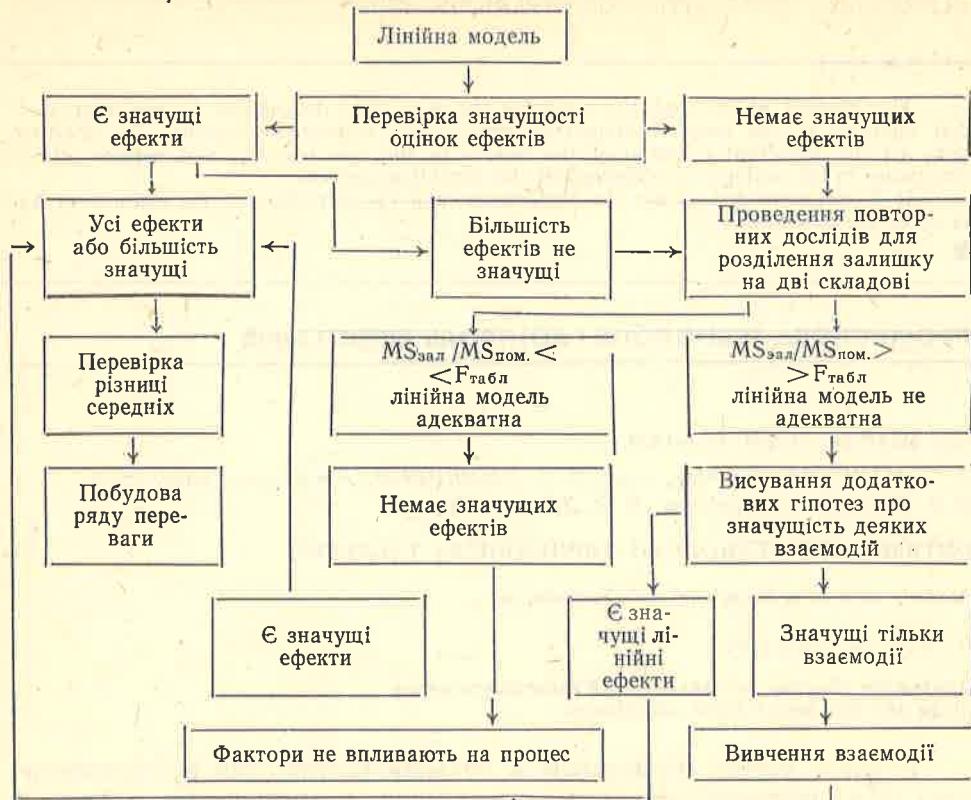
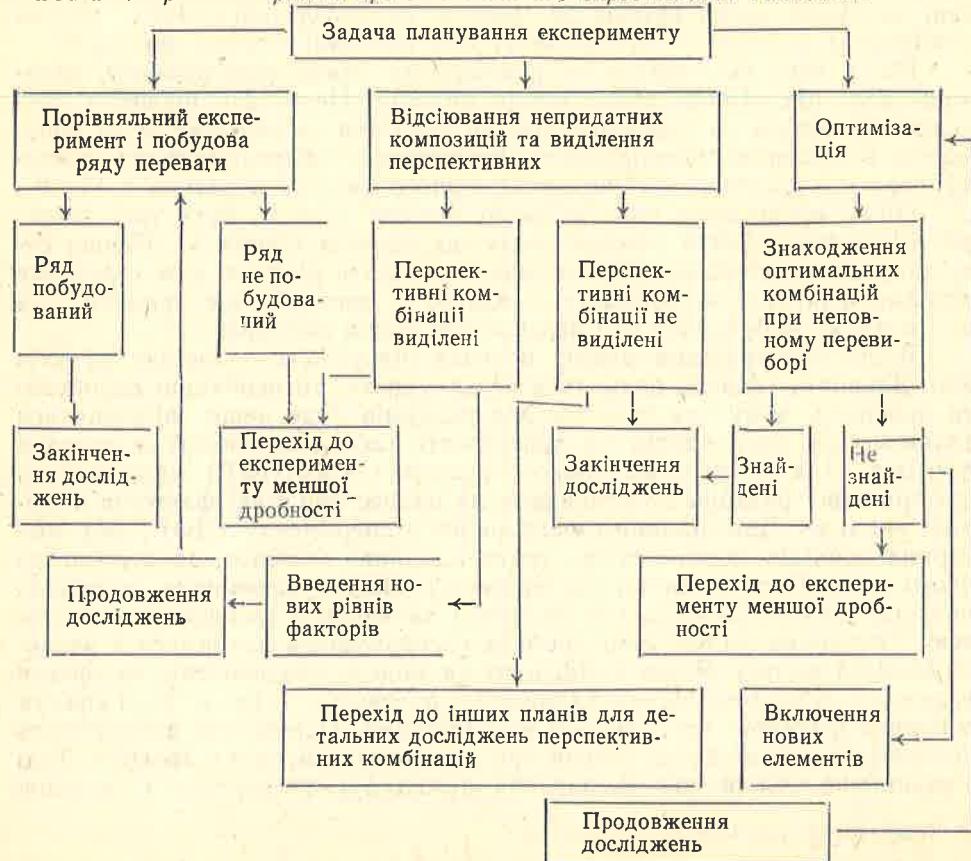


Схема 2. Прийняття рішень про закінчення або впровадження досліджень

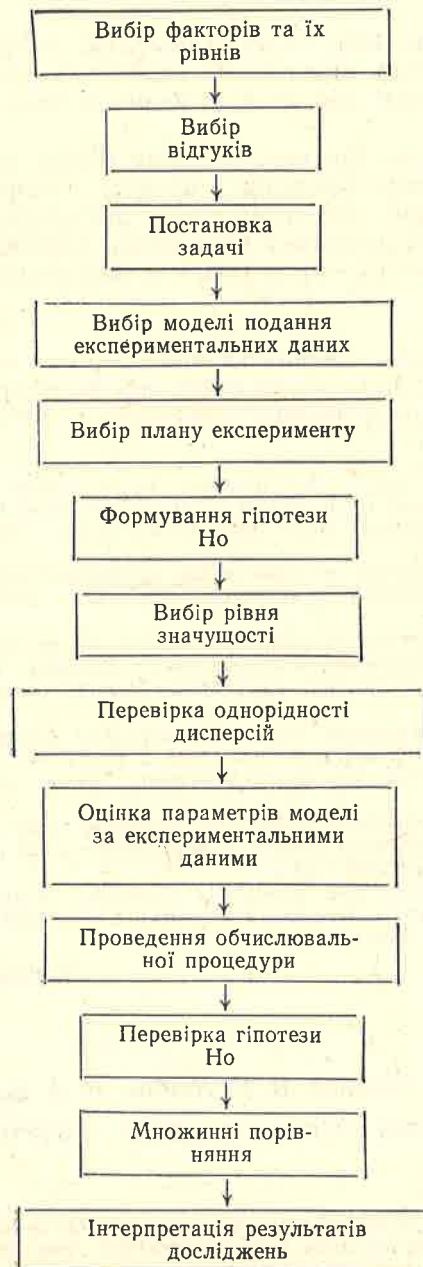


можна розкласти на дві складові: перша з них є мірою відтворюваності досліду, друга — мірою нелінійності моделі.

Лінійна модель адекватна, якщо $F = MS_{\text{зал.}}/MS_{\text{пом.}} < F_{\text{табл.}}$, для відповідних ступенів вільностей і вибраного рівня значущості. Тоді незначущість лінійних ефектів свідчить про те, що дані фактори не впливають на процес. Якщо $F = MS_{\text{зал.}}/MS_{\text{пом.}} > F_{\text{табл.}}$, то гіпотеза про лінійність моделі не підтверджується. Необхідно висунути додаткові гіпотези про значущість деяких взаємодій. Які взаємодії можуть виявлятися значущими, вирішує спеціаліст, який добре розуміє процес, що вивчається. Потім переходять до процедури множинних порівнянь і побудови ряду переваги для лінійних ефектів та взаємодій.

Схема 3

Блок-схема вивчення якісних факторів за допомогою планів дисперсійного аналізу



Обчислювальна процедура дисперсійного аналізу є формалізованим етапом у проведенні експерименту. Однак після одержання дисперсійної моделі необхідно прийняти неформалізоване рішення про наступні дії. На схемі 2 наведені різні рішення залежно від задач планування експерименту.

При побудові ряду переваги в порівняльному експерименті можливі два результати: ряд побудований і ряд не побудований. Перший приводить до закінчення досліджень, другий — до додаткового експерименту меншої дробності і до продовження досліджень.

Результат відсюючого експерименту може бути позитивним (перспективні комбінації виділені) або від'ємним (перспективні комбінації не виділені). В першому випадку можливі два рішення: закінчення досліджень або переход до інших планів для детального дослідження перспективних комбінацій. Тут продовження досліджень зв'язано найчастіше з оптимізацією. У другому випадку необхідно переходити до експерименту меншої дробності або до включення в планування нових рівнів факторів.

В задачах оптимізації, якщо оптимальні комбінації встановлені, закінчують дослідження, якщо ж ні, то необхідно переходити до експерименту меншої дробності або до включення в планування нових рівнів факторів.

Підсумовуючи дані про використання планів дисперсійного аналізу при вивчені якісних факторів у процесі створення таблеток або інших лікарських форм, наводимо схему дій експериментатора (схема 3). Більшість розділів наведеної блок-схеми розглянуто нами в раніше опублікованих роботах (1—3), а також в методичних вказівках (5—8).

В и с н о в о к

Показана процедура прийняття рішень після обробки експериментальних даних, а також загальна схема дій експериментатора при вивчені якісних факторів у процесі створення таблетованих препаратів.

1. Маркова О. В., Грошевий Т. А. // Фармац. журн.—1989.—№ 6.—С. 51—55.
2. Маркова О. В., Грошевий Т. А., Любін В. І. // Там же.—1991.—№ 5.—С. 55—56.
3. Маркова О. В., Грошевий Т. А., Любін В. І. та ін. // Там же.—1992.—№ 1.—С. 72—76.
4. Маркова Е. В. Руководство по применению латинских планов при планировании эксперимента с качественными факторами.—Челябинск: Южно-Урал. кн. изд-во.—1971.—144 с.
5. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента.
2. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью латинских, греко-латинских и (гипер)-греко-латинских квадратов. Метод. рекомендации.—Запорожье, 1981.—64 с.
6. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента.
3. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью кубов первого порядка, второго порядка и латинских параллелепіпедов: Метод. рекомендации.—Запорожье, 1981.—51 с.
7. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента.
5. Применение неполноблочных планов в фармацевтической технологии. Метод. рекомендации.—Запорожье, 1983.—23 с.
8. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента. 7. Оптимизация фармацевтической технологии с помощью латинских гиперкубов. Метод. рекомендации.—Запорожье, 1983.—23 с.

Надійшла в редакцію 10.05.91.

Е. В. Маркова, Т. А. Грошевої, В. И. Любін, В. О. Демченко

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК

Сообщение XV

Показана процедура принятия решений после обработки экспериментальных данных, а также общая схема действий экспериментатора при изучении качественных факторов в процессе создания таблетированных препаратов.

SUMMARY

The procedure is shown of taking decisions after processing of experimental data and the general scheme of action of the experimentator in this study of the quantitative factors in the process of tabletting.

УДК 661.12.099.014.67

Є. П. УСТЯНИЧ, доц. каф. процесів і апаратів хім. вир-ва

ДО ОПТИМІЗАЦІЇ КАПСУЛЮВАННЯ ТАБЛЕТОК ДВООПУКЛОУ ФОРМИ

Львів. політехн. ін-т

Таблетки з захисними й ентеросолюбільними плівковими покрівлями широко застосовують у практиці лікування. Виробництво таких таблеток пов'язано із складністю технологічного процесу капсулювання, оскільки виникає проблема оптимізації нанесення оболонки заданої товщини. Витрата плівкоутворюючої системи для одержання такої оболонки функціонально залежить від питомої поверхні, однак форма двоопуклих таблеток строго не регламентується (2), тому питома масова S_m або об'ємна S_v поверхня таких таблеток описується громіздкими рівняннями. Для розрахунку за допомогою цих рівнянь необхідно попередньо експериментально визначити ряд геометричних параметрів, зокрема, діаметр d , радіус R кривизни бокової сферичної поверхні, висоту сферичного сегмента h_c , циліндричної частини h_{cp} загальну висоту H . Це значно ускладнює розрахунок, не забезпечує достатньої точності, стає неефективним використанням ЕОМ. Розрахунок геометричних параметрів і вплив геометрії нестандартних таблеток, у т. ч. двоопуклих, на процеси пресування, вивільнення активної речовини, капсулювання розглянуто в роботах (3—5), але питання детермінування форми таблеток у цих роботах не розглядалося.

Аналіз експериментальних вимірювань геометричних параметрів двоопуклих таблеток як вітчизняного, так і закордонного виробництва показав, що співвідношення між радіусом кривизни бокової поверхні і радіусом r кола, утвореного лінією перетину бічних сферичних поверхонь, лежить в межах $1,58 \div 1,65$. Величина, обернена до цього співвідношення, за середнім значенням близька до золотого ділення (1). Якщо побудувати дві сферичні поверхні, що перетинаються таким чином, щоб відношення r/R становило золоте ділення

$$r = \frac{R}{2} (\sqrt{5} - 1) \quad \dots 1,$$

а нормальний перетин утвореного диска виконати циліндром, діаметр якого рівний радіусу кривизни сферичної поверхні

$$d = R \quad \dots 2,$$

то одержимо форму двоопуклої таблетки (рис.), особливість якої полягає в тому, що її геометрія детермінована і геометричні параметри визначаються за такими рівняннями:

— висота сегмента

$$h_c = R - \sqrt{R^2 - \frac{d^2}{4}} \quad \dots 3,$$

— висота циліндричної частини

$$h_u = 2(R - h_c - \sqrt{R^2 - r^2}) \quad \dots 4,$$

— загальна висота

$$H = 2h_c + h_u \quad \dots 5,$$

— площа поверхні сегмента

$$S_c = 2\pi R \left(R - \sqrt{R^2 - \frac{d^2}{4}} \right) \quad \dots 6,$$

— площа циліндричної частини

$$S_u = 2\pi d (R - h_c - \sqrt{R^2 - r^2}) \quad \dots 7,$$

— загальна площа поверхні

$$S = \pi [4R^2 - 2d \sqrt{R^2 - r^2} - (2R - d) \sqrt{4R^2 - d^2}] \quad \dots 8,$$

— об'єм бічного сегмента

$$V_c = \frac{\pi}{3} \left[2R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left(R^2 - \frac{d^2}{8} \right) \right] \quad \dots 9,$$

— об'єм циліндричної частини

$$V_u = \frac{\pi}{2} d^2 \left[\frac{1}{2} \sqrt{4R^2 - d^2} - \sqrt{R^2 - r^2} \right] \quad \dots 10,$$

— загальний об'єм

$$V = \pi \left\{ \frac{4}{3} R^3 - \sqrt{4R^2 - d^2} \left[\frac{2}{3} \left(R^2 - \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] - \frac{d^2}{2} \sqrt{R^2 - r^2} \right\} \quad \dots 11.$$

Питома поверхня

— об'ємна, m^2/m^3

$$S_v = \frac{4R^2 - 2d \sqrt{R^2 - r^2} - (2R - d) \sqrt{4R^2 - d^2}}{\frac{4}{3} R^3 - \frac{d^2}{2} \sqrt{R^2 - r^2} - \left[\frac{2}{3} \left(R^2 - \frac{d^2}{8} \right) - \frac{d^2}{4} \right] \sqrt{4R^2 - d^2}} \quad \dots 12,$$

— масова, m^2/kg

$$S_m = S_v / \rho \quad \dots 13,$$

На основі золотого ділення (1) і умови (2) одержані вирази 3—13 зводимо до канонічного рівняння у вигляді степеневої функції

$$y = kx^a, \quad \dots 14, \text{ де}$$

y — шуканий геометричний параметр,

k — числовий коефіцієнт,

x — визначальний геометричний параметр, наприклад діаметр,

a — показник степеня — ціле число, яке приймає значення 1,2 або 3 відповідно для лінійного, квадратного або кубічного визначуваного параметра.

Провівши підстановку і виконавши відповідні розрахунки, одержуємо прості рівняння у вигляді функцій одного параметра $y = f(x)$, що описують геометрію двоопуклої таблетки. Ці рівняння мають такий вигляд: загальна висота і висоти окремих елементів таблетки

$$H = 0.43d; \quad h_c = 0.134d; \quad h_u = 0.16d \quad \dots 15,$$

загальна поверхня і поверхні окремих елементів

$$S = 2.18d^2; \quad S_c = 0.84d^2; \quad S_u = 0.5d^2 \quad \dots 16,$$

загальний об'єм і об'єми окремих елементів

$$V = 0.233d^3; \quad V_c = 0.054d^3; \quad V_u = 0.125d^3 \quad ...17.$$

Питома поверхня

— об'ємна

$$S_v = \frac{9.37}{d} \quad ...18,$$

— масова

$$S_m = \frac{9.37}{\rho d} \quad ...19,$$

Крім того, одержуємо вирази для розрахунку:

— питомої кількості таблеток N , шт./кг

$$N = \frac{4.29}{\rho d^3} \quad ...20,$$

— питомої витрати полімера Q_n , густинною ρ_n

$$Q_n = 9.37 \frac{\delta \rho_n}{\rho d} \quad ...21,$$

— питомої витрати плівкоутворюючого розчину Q_p заданої концентрації C , %

$$Q_p = 9.37 \frac{\delta \rho_n}{\rho d} \frac{100}{C} \quad ...22,$$

— товщини δ плівкового покриття

$$\delta = 0.106 Q_n \frac{\rho}{\rho_n} d \quad ...23,$$

— густини таблетки масою

$$\rho = 4.29 \frac{m}{d^3} \quad ...24,$$

— кількості n таблеток у наважці масою M , кг

$$n = 4.29 \frac{M}{\rho d^3} \quad ...25.$$

У процесі пресування при заданому діаметрі можуть мати місце відхилення розмірів таблеток від розрахункових внаслідок неоднорідності заповнення пресформи, розбіжностей в гранулометричному складі преспорошку, зміни маси, що, очевидно, може змінювати лише висоту таблетки H . Тому зміну висоти можна враховувати в математичній моделі введенням відповідної поправки:

$$V' = V + \Delta H \frac{\pi d^2}{4} \quad ...26,$$

$$S' = S + \Delta H \pi d \quad ...27,$$

$$\Delta H = H_e - H \quad ...28,$$

$$Q'_n = \frac{S'}{V'} \delta \rho_n \quad ...29,$$

$$Q'_p = Q'_n \frac{100}{C} \quad ...30, \text{ де}$$

H_e , H — відповідно експериментально встановлене і номінальне (розрахункове) значення висоти таблетки.

Висновки

Як видно з рівнянь 15—25 і уточнених 26—30 детермінування геометричної форми двоопуклих таблеток дає можливість:

- одержати рівняння, зручні при розрахунках технологічних параметрів капсулювання,
- розробити номограми для оптимізації і вибору параметрів з урахуванням фізико-хімічних властивостей таблеток, плівкоутворюючого матеріалу, його розчину і концентрації,
- комп'ютеризувати розрахунок і вибір технологічних параметрів капсулювання,
- розробити графо-аналітичний експрес-метод вибору параметрів нанесення плівкового покриття.

Одержанна математична модель може бути теоретичною основою створення нового стандарту для таблеток двоопуклої форми, що підлягають капсулюванню, а також для уніфікації пресуючого інструменту.

1. Бронштейн И. Н., Семенджев К. А. Справочник по математике.— М.: Наука, 1981.— С. 160.
2. ОСТ 64-7-170-75. Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры.— М.: Минмедпром, 1978.
3. Устянич Е. П. Исследование процесса нанесения защитных оболочек из растворов пленкообразующих веществ на некоторые дисперсные материалы в аппаратах псевдоожженного слоя: Автореф. дис. ... канд. техн. наук.— Львов, 1973.—23 с.
4. Шухнін Л. М., Борзунов Е. Є., Горохов К. І. та ін. // Фармац. журн.—1983.— № 6.— С. 67—68.
5. Шухнін Л. М., Борзунов Е. Є., Горохов К. І. та ін. // Там же.—1985.— № 3.— С. 45—48.

Надійшла в редакцію 10.03.92.

E. P. Устянич

К ОПТИМИЗАЦИИ КАПСУЛИРОВАНИЯ ТАБЛЕТОК ДВОЯКОВЫПУКЛОЙ ФОРМЫ

На основании детерминирования формы двояковыпуклой таблетки создана математическая модель, позволяющая компьютеризировать расчет и выбор технологических параметров капсулирования.

Полученная математическая модель может быть теоретической основой создания стандарта для таблеток двояковыпуклой формы, подлежащих покрытию, а также для унификации прессующего инструмента.

E. P. Ustianich

OPTIMIZATION OF TWO-CONVEX FORM TABLETS CAPSULATION

SUMMARY

On base of two-convex form tablets determination is work out the mathematical model, which allowed to computerize the calculation and select the technology parameters of the capsuling process.

The obtain mathematical model may be taking as theoretical base to creating of the standard for two-convex form tablets which liable to couting and allso to unification of press instrument.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 615.31:547.466].074:543.42.062

Б. П. ЗОРЯ, канд. фармац. наук, В. В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
В. М. САДІВСЬКИЙ, канд. фармац. наук, Е. М. БАСМА, студент

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ АМІНОКИСЛОТ ЗА РЕАКЦІЄЮ З АЛОКСАНОМ

Запоріз. мед. ін-т

У продовження вивчення алоксану як аналітичного реагента на різні класи лікарських засобів (3—5) нами було розроблено методики якісного та кількісного визначення деяких аміноокислот.

Якісне визначення аміноокислот. 0,003—0,005 г препарату розчиняли в 1—1,5 мл води, додавали таку ж саму кількість диметилформаміду (ДМФА) і 2 мл 5% розчину алоксану в ДМФА. Реакції проводили при температурі киплячого водяногоogrівника протягом 5—10 хв. Паралельно проводили контрольний дослід. При взаємодії з алоксаном аміноокислоти утворюють сполуку інтенсивно-малинового кольору.

Таблиця 1

Аналітичні показники чутливості реакції алоксан — аміноокислота

Аміноокислота, катіон	$\lambda_{\text{макс.}}$, нм	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	$a \cdot 10^2$	$c_{\text{мін.}}$, мкг/мл
Метіонін	528	0,56	3,74	1,34
Те ж +Ca ²⁺	485	0,97	6,50	0,77
+Cd ²⁺	482	1,06	7,07	0,71
+Mn ²⁺	480	0,89	5,95	0,84
+Co ²⁺	465	0,81	5,44	0,91
+Cu ²⁺	478	0,91	6,08	0,82
+Ni ²⁺	465	0,81	5,44	0,91
Амін	514	0,27	1,80	2,77
Те ж +Ca ²⁺	482	0,53	3,53	1,42
+Cd ²⁺	475	0,56	3,67	1,36
+Mn ²⁺	479	0,42	2,80	1,79
+Co ²⁺	458	0,45	2,98	1,67
+Cu ²⁺	472	0,48	3,20	1,56
+Ni ²⁺	455	0,43	2,82	1,77
L-аргинін	530	0,55	2,62	1,91
Те ж +Ca ²⁺	485	0,71	3,36	1,49
+Cd ²⁺	485	0,70	3,33	1,50
+Mn ²⁺	485	0,47	2,23	2,24
+Co ²⁺	458	0,40	1,90	2,63
+Cu ²⁺	481	0,68	3,24	1,54
+Ni ²⁺	469	0,55	2,60	1,92
Гліцин	528	0,62	8,32	0,60
Те ж +Ca ²⁺	485	1,37	18,3	0,27
+Cd ²⁺	488	1,44	19,1	0,26
Гліцин +Mn ²⁺	486	0,99	13,2	0,38
Те ж +Co ²⁺	470	1,03	13,7	0,36
+Cu ²⁺	478	0,84	11,2	0,44
+Ni ²⁺	469	1,16	15,5	0,32

Для підвищення чутливості визначення аміноокислот застосовували катіони деяких елементів у вигляді водних розчинів, які додавали після проведення реакції. В таблиці 1 наведені аналітичні показники чутливості реакцій, розраховані за відомими формулами (2).

Дані, наведені в табл. 1, показують, що у випадку застосування катіонів (особливо Ca²⁺ та Cd²⁺) чутливість реакції підвищується в 1,2—2,3 раза.

Кількісне визначення L-аргініну та метіоніну. Точну наважку субстанції (табл. 2) розчиняли у 5 мл води в мірній колбі місткістю 50 мл (L-аргінін) або 100 мл (метіонін) і об'єм розчину доводили до мітки ДМФА. До 1 мл розведення в мірній колбі місткістю 25 мл дода

Таблиця 2

Результати кількісного визначення L-аргініну та метіоніну в субстанції

Препарат	Наважка, г	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
L-аргінін	0,0212	100,2	$\bar{X}=99,96$
	0,0243	100,6	$S^2=0,3240$
	0,0276	99,39	$S=0,5692$
	0,0318	100,5	$\Delta x=0,5972$
	0,0339	99,90	$\varepsilon=1,46 \%$
	0,0372	99,28	
Метіонін	0,0114	99,82	$\bar{X}=100,2$
	0,0148	100,9	$S^2=0,2952$
	0,0166	100,5	$S=0,5433$
	0,0256	99,73	$\Delta x=0,5700$
	0,0270	100,7	$\varepsilon=1,39 \%$
	0,0292	99,67	

давали 1 або 2 мл (для метіоніну) 1 % розчину алоксану в ДМФА і нагрівали 1 хв в киплячому водяному огорівнику. Після охолодження в реакційну суміш додавали 1 мл 5 % водного розчину хлориду кальцію, після чого об'єм доводили до мітки ДМФА. Паралельно проводили дослід з 0,06 % стандартним розчином L-аргініну або 0,01 % стандартним розчином метіоніну і розчином-фоном. Оптичну густину вимі-

рювали за допомогою спектрофотометра СФ-46.

Розрахунок процентного вмісту проводили за формуллою

$$C = \frac{A \cdot 50 (100) \cdot 25 \cdot C_0}{A_0 \cdot p \cdot l \cdot t}, \text{ де}$$

A — оптична густина досліджуваного розчину,

A_0 — оптична густина стандартного розчину,

C_0 — концентрація стандартного спектрофотометрованого розчину (0,0024 г/100 мл — для L-аргініну, 0,0008 г/100 мл — для метіоніну),

p — наважка, г,

l — товщина шару, см.

Результати кількісного визначення наведені в таблиці 2.

Отже, результати кількісного визначення характеризуються достатньою точністю (табл. 2). Помилка визначення не перевищує 1,5 %.

1. Зоря Б. П., Петренко В. В., Кулик И. А. // Фармация.—1989.—№ 6.—С. 69—71.
2. Марченко З. Фотометрическое определение элементов.—М.: Мир, 1971.—С. 21.
3. Петренко В. В. // Фармац. журн.—1980.—№ 3.—С. 47—49.
4. Петренко В. В., Туркевич Н. М. // Хим.-фармац. журн.—1980.—Т. 14, № 2.—С. 106—109.
5. Петренко В. В., Соломонова С. Г. // Фармац. журн.—1981.—№ 4.—С. 74—75.

Надійшла в редакцію 06.07.91.

УДК 615.07:615.214:547.75

В. П. КАЛАШНИКОВ, канд. хім. наук, А. І. ШКАДОВА, канд. фармац. наук, доц., Т. Г. ПОПОВА, зав. контролально-аналіт. лаб.

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АМІНАЗИНУ І ЕТАПЕРАЗИНУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Львів. мед. ін-т, Львів. обл. вироб. об-ва «Фармація»

Аміназин і етаперазин належать до похідних фенотіазину, що застосовуються в медичній практиці як нейролептичні засоби (2).

У нормативно-технічній документації кількісне визначення аміназину (1) проводиться УФ-спектрометричним методом, а етаперазин

(3) — методом неводного титрування. Ці методи визначення препаратів виявляють недостатню чутливість і специфічність. Тому нами розроблена методика фотоколориметричного визначення аміназину та етаперазину в лікарських формах (таблетки, драже), яка базується на взаємодії цих препаратів з солями заліза (ІІІ). Утворюється стійке протягом доби червоне забарвлення.

Кількісне визначення проводять методом калібрувального графіка, для побудови якого готують стандартні розчини з концентрацією 1 мг/мл зазначених препаратів. У мірні колби місткістю 25 мл вносять від 0,5 до 6 мл стандартного розчину, додають по 5 мл 1% розчину нітрату заліза (ІІІ), доводять об'єм розчину водою до мітки і збовтують. Оптичну густину забарвлених розчинів вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 у кюветі 10 мм при λ 540 нм відносно води. Підпорядкування світловирання розчинів знаходиться в межах концентрацій 0,02—0,24 мг/мл для аміназину та 0,01—0,16 мг/мл для етаперазину, а межа визначення становить відповідно 0,5 мг і 0,25 мг в 25 мл кінцевого об'єму.

Методика кількісного визначення аміназину й етаперазину в лікарських формах. Точну наважку порошку розтертих таблеток або драже, що містить близько 0,05 г аміназину або 0,03 г етаперазину, вносять у колбу місткістю 50 мл, розчиняють у воді і об'єм розчину доводять водою до мітки. У мірну колбу місткістю 25 мл вносять 3 мл одержаного розчину аміназину або етаперазину і далі проводять операції, як при побудові калібрувального графіка. За одержаними даними вираховують вміст препаратів, що визначаються, в лікарських формах.

Точність і репродуктивність розробленої методики встановлена за результатами аналізу модельних сумішей. Визначеню аміназину й етаперазину в лікарських формах не заважають наповнювачі і допоміжні речовини (лактоза, тальк, стеарат кальцію, барвники). Відносна помилка визначень не перевищує $\pm 2,3\%$ для аміназину і $\pm 2,7\%$ для етаперазину.

Методика дає можливість визначити середній вміст препаратів як в лікарській формі, так і в окремо взятих таблетках або драже.

Висновки

Розроблено методику фотоколориметричного визначення аміназину та етаперазину в лікарських формах (таблетки, драже), що ґрунтуються на реакції взаємодії препаратів з солями заліза (ІІІ). Відносна помилка визначень не перевищує $\pm 3\%$.

1. Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С. 87—88.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства : В 2-х ч.— Минск : Беларусь, 1988.— Ч. 1.— С. 36—39, 42—43.
3. ФС 42-368-72. Этаперазин.

Надійшла в редакцію 08.07.92.

УДК 615.216:217.34:547.94

B. C. СВІНЧУК, канд. фармац. наук

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЕФЗОЛУ В БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ

Львів. мед. ін-т

Кефзол (цефазолін натрію) — напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик широкого спектра дії. Антибіотик на 90% зв'язується з білками крові і створює в ній високу концентрацію протягом 8—12 годин.

Вивільняється препарат в основному нирками шляхом клубочкової фільтрації. При використанні препарату в високих дозах можливе порушення функції нирок, що може привести до затримки його виведення. Отже, кефзол має не лише терапевтичне, але і токсикологічне значення, у зв'язку з чим контроль за виведенням препарату з організму має винятково важливе значення для досягнення ефективного терапевтичного процесу і попередження можливості його нагромадження в організмі. Для здійснення такого контролю необхідні методики кількісного визначення кефзолу в сечі, проте у доступній літературі таких методик ми не знайшли. З цією метою нами розроблена нижче наведена методика фотоелектроколориметричного визначення кефзолу в сечі.

У колбу на 50 мл вносять 5 мл сечі, що вміщує кефзол, і додають 0,5 мл 0,1% розчину нінгідрину в 0,1 н. розчині хлоридної кислоти. Колбу закривають пробкою зі зворотним холодильником, нагрівають на киплячому водяному огорівнику протягом 30 хв, рідину охолоджують і екстрагують забарвлений у червоно-рожевий колір продукт взаємодії кефзолу з нінгідрином хлороформом (тричі по 2 мл). Хлороформові витяжки об'єднують і вимірюють оптичну густину за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56, світлофільтр № 5 (490 нм) у кюветі з робочим шаром завтовшки 1 см.

Розчином порівняння є хлороформ, що екстрагує забарвлений продукт взаємодії кефзолу з реактивом.

Кількість кефзолу у пробі зручніше розраховувати за допомогою калібрувального графіка, для побудови якого використовують стандартний розчин цього препарату в сечі, що містить в 1 мл 0,1 мг кефзолу.

У ряд пробірок вносять по 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9 та 1 мл стандартного розчину кефзолу. Об'єм рідини в перших п'яти пробірках доводять водою до 1 мл і перемішують. Потім об'єм рідини в усіх пробірках доводять водою до 5 мл, перемішують, додають по 0,5 мл 0,1% розчину нінгідрину і знову перемішують. Пробірки закривають пробками зі зворотними холодильниками і нагрівають на киплячому водяному огорівнику протягом 30 хв. Потім рідину охолоджують і екстрагують хлороформом (тричі по 2 мл). Хлороформові витяжки з кожної пробірки об'єднують і вимірюють оптичну густину, як зазначено вище.

Визначення кількості кефзолу у пробі можна провести також за допомогою порівняння зі стандартним розчином. У цьому випадку розрахунки вмісту кефзолу у пробі проводять за формулою

$$X = D_x - D_0 \cdot f \cdot v, \text{ де}$$

X — вміст кефзолу у пробі, г,

D_x — величина оптичної густини хлороформової витяжки забарвленого продукту взаємодії кефзолу, що міститься в сечі з нінгідрином,

D_0 — величина оптичної густини хлороформової витяжки сечі без кефзолу і реактиву або хлороформу, що практично однаково,

v — об'єм сечі, мл,

f — фактор, який розраховується за формулою

$$f = \frac{\text{концентрація стандартного розчину}}{D_{xc} - D_0}, \text{ де}$$

D_{xc} — величина оптичної густини хлороформової витяжки забарвленого продукту взаємодії кефзолу, що міститься у стандартному розчині з реактивом,

D_0 — величина оптичної густини хлороформової витяжки суміші сечі без кефзолу і реактиву або хлороформу.

Результати визначення за допомогою калібрувального графіка і за формулою, тобто за допомогою методу порівняння із стандартним розчином, близькі між собою.

Методика дає можливості визначати кефзол в межах від 0,005 до 0,1 мг препарату у пробі.

При визначенні кефзолу в сечі з високою концентрацією препарата її попередньо розводять водою, а потім визначають вміст препарата, як зазначено вище.

Висновки

Запропоновано методику визначення кефзолу в сечі фотоелектро-колориметричним методом, що ґрунтуються на реакції взаємодії цього препарату з нінгідрином. Відносна помилка при визначенні — $\pm 4,5\%$.

Пропонована методика дає можливість визначати кефзол в межах від 0,005 до 0,1 мг препарату в пробі.

Надійшла в редакцію 25.07.91.

УДК 615.235:615.451.21.07:543.4223.062

I. O. МУРАВІОВ, д-р фармац. наук, проф., Т. Ю. МАНДЖИГОЛАДЗЕ

ПРО СТАНДАРТИЗАЦІЮ ГРУДНОГО ЕЛІКСИРУ ЗА ВМІСТОМ ГЛІЦІРИЗИНОВОЇ КІСЛОТЫ

П'ятигор. фармац. ін-т

Грудний еліксир є одним з найпопулярніших, особливо в дитячій практиці, відхаркувальних лікарських засобів. Специфічна дія зумовлюється поєднанням екстракту солодкового кореня густого (20,7%), анісового ефірного масла (0,33%) і розчину аміаку (3,3%), суміш яких знаходиться у спиртовому розчині (1, 3). Якість препарату нормалізується до цього часу за вмістом сухого залишку, який повинен бути в межах 13—17% (3). Ґрунтуючись на сучасній тенденції про доцільність стандартизації екстракційних фітопрепаратів не за сухим залишком, а за основною діючою речовиною, ми встановили можливість оцінки якості еліксиру за вмістом у ньому гліциризинової кислоти. З пропису еліксиру видно, що такі компоненти, як анісове ефірне масло, розчин аміаку, спирт, вода, леткі. Тому при повному їх видаженні лишається сухий залишок, в якому можна визначити вміст гліциризинової кислоти.

Оскільки статті Державної фармакопеї СРСР X видання 260 і 261 на екстракти солодки є діючими, логічно було зупинитися на методиці кількісного визначення гліциризинової кислоти, прийнятій цими статтями. У наше розпорядження виробничим об'єднанням «Татхімфармпрепарати» було надано зразки грудного еліксиру ангро чотирьох серій: 490888, 500888, 510888, 520888. Вміст сухого залишку в усіх зразках відповідав вимогам ФС-271-72. Він був у межах від 14,43 до 15,25%.

Перед проведенням аналізу грудний еліксир струшують до однорідного стану. Відмірюють 10 мл препарата, випарюють на водяномуogrівнику до консистенції густого екстракту. До залишку додають 50 мл гарячого 3% ацетонового розчину трихлороцтової кислоти, настоюють протягом 20 хв, перемішуючи скляною паличкою, залишають на 3 хв і декантують рідину на фільтр. Екстракцію гліциризинової кислоти повторюють ще двічі. До об'єднаних витяжок додають краплями при інтенсивному помішуванні концентрований розчин аміаку до з'явлення великого світло-жовтого сирністого осаду (рН 8,3—8,6) амонійної солі гліциризинової кислоти. Осад відокремлюють, промиваючи його на фільтрі 50 мл ацетону, у 3—4 прийоми. Після звільнення від залишків ацетону осад з фільтром переносять у колбу, в якій раніше проводили осадження, і розчиняють у 50 мл води. Розчин кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. Фільтр кілька разів про-

мивають невеликими порціями води, приєднуючи їх до основного розчину, і доводять об'єм розчину водою до мітки (роздин А). 10 мл розчину А вміщують у мірну колбу місткістю 500 мл і доводять об'єм розчину водою до мітки (роздин Б).

Описана методика виділення гліциризату амонію близька за схемою до промислового одержання гліцираму. На нашу думку, це позитивна її сторона. ДФ Х дозволяє визначати гліциризинову кислоту двома способами: титриметрично і спектрофотометрично. Нами обраний другий спосіб, як більш точний. Визначають оптичну густину розчину Б на спектрофотометрі при довжніні хвилі 258 нм у кюветі з шаром завтовшки 1 см, застосовуючи як контрольний розчин воду. Вміст гліциризинової кислоти у процентах (Х) вираховують за формулою

$$X = \frac{D \cdot 822 \cdot 250 \cdot 500 \cdot 100}{a \cdot \bar{e} \cdot 11000 \cdot 1000}, \text{ де}$$

D — оптична густина розчину Б,

a — наважка екстракту, г

b — кількість розчину А, використованого для приготування розчину Б, мл,

822 — молекулярна маса гліциризинової кислоти,

11000 — молярний показник вбирання.

Для кожної серії було проведено по п'ять визначень гліциризинової кислоти.

Результати визначень гліциризинової кислоти

№ серії	Вміст гліциризинової кислоти в еліксирі, %	Метрологічні характеристики <i>n=5, t=0,95</i>
490888	$\bar{x}=2,72 \pm 0,03$	$S\bar{x}=0,00974 \quad e=\pm 1,00 \%$
500888	$\bar{x}=2,94 \pm 0,03$	$S\bar{x}=0,01183 \quad e=\pm 1,12 \%$
510888	$\bar{x}=2,81 \pm 0,03$	$S\bar{x}=0,01095 \quad e=\pm 1,08 \%$
520888	$\bar{x}=2,92 \pm 0,03$	$S\bar{x}=0,01072 \quad e=\pm 1,02 \%$

Нами було зроблено спробу включити і методику визначення анісового ефірного масла, але довелося від цього відмовитися з таких причин:

1. При застосуванні методу дистиляції у приладі Гінзберга (2) ефірне масло переганяється разом із спиртом і не затримується у градуйованій трубочці приладу.

2. За методикою висоловування з застосуванням касієвої колби (1) ефірне масло емульгується гліциризиновою кислотою і полісахаридами солодкового кореня і залишається в суміші без ознак розшарування і переходу у градуйовану частину колби.

Висновки

1. На підставі аналізів промислових зразків грудного еліксиру показано, що в препараті міститься не менше 2,7% гліциризинової кислоти, що можна прийняти за стандартну величину.

2. За вмістом гліциризинової кислоти в еліксирі можна охарактеризувати і якість взятого у виробництво густого екстракту солодкового кореня, оскільки в 20,7 г (за прописом) гліциризинової кислоти повинно було міститися 2,8 г. Наші ж результати були в межах від 2,72 до 2,94 г.

- Государственная фармакопея СССР.—10-е изд.—М.: Медицина, 1968.—Ст. 260; 261, 377.
- Государственная фармакопея СССР.—11-е изд.—М.: Медицина, 1987.—Вып. 1.—С. 290.
- ФС-42-271-72 «Грудной эликсир».

Надійшла в редакцію 12.02.92.

МЕХАНІЗМ ЕФЕКТИВНОСТІ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ І ТАУРИНУ ПРИ ОТРУЄННІ ХЛОРВМІСНИМИ ОТРУТАМИ

Укр. н.-д. ін-т фармакології і токсикології

При гострому отруєнні хлорвмісними отрутами, зокрема тетрахлорометаном (TXM) і дихлоретаном (ДХЕ), пошкоджуються мітохондрії гепатоцитів і порушуються біоенергетичні процеси в клітинах (1, 3). Тому пошук речовин, які забезпечують інтенсифікацію процесів синтезу макроергів і впливають на обмін клітинних біорегуляторів, є актуальним питанням.

Однією з груп препаратів, які застосовуються для фармакологічної корекції при отруєнні токсичними речовинами, є препарати метаболітної природи. Проведений скринінг ефективності метаболітних речовин показав, що найефективнішими з них є ацетилцистеїн при отруєнні ДХЕ і таурин при отруєнні TXM: виживання тварин при цьому збільшилось відповідно на 80 і 40%.

Для вивчення механізму дії ацетилцистеїну і таурину при отруєнні зазначеними отрутами проведені дослідження по вивченню як змін в енергетичному обміні в печінці, так і функції мембрани. Встановлено, що TXM зменшує вміст АТФ, АДФ, суму аденоїлових нуклеотидів в 1,5—3 рази головним чином за рахунок зменшення кількості АТФ. Вміст АМФ зменшився на 12%. Відношення АДФ/АТФ збільшилось вдвое. Одержані результати збігаються з даними літератури і свідчать про дефіцит енергії в гепатоцитах внаслідок отруєння (2, 4).

При отруєнні зменшується також кількість окислених форм нікотинамідних коферментів у клітинах печінки щурів. Лікування таурином значно поліпшувало показники енергетичного обміну в печінці отруєних мишей. Лікувальний ефект ацетилцистеїну подібний до таурину.

Важливим фактором гепатотоксичної дії TXM і ДХЕ є їх вплив на мембрани гепатоцитів, що супроводжується деградацією мембраних структур у результаті перекисного окислення ліпідів, порушенням функціонування мікросомальних везикул при зменшенні мембраних фосфоліпідів (1).

Оскільки дія хлорвмісних отрут призводить до мембральної патології, було вивчено здатність таурину й ацетилцистеїну до корекції патологічних змін у мембрани, можливість комплексутворення їх з фосфоліпідним бішаром, вплив цих сполук на фізико-хімічні параметри модельних мембран з лецитину. Відомостей про такі дослідження в літературі нами не знайдено.

Методами спектрофотометрії вивчено особливості взаємодії таурину й ацетилцистеїну з модельними мембраними-ліпосомами з лецитину, а також в умовах дії на них TXM і ДХЕ.

Проведені колориметричні дослідження показали різний характер взаємодії таурину й ацетилцистеїну з бішаром з лецитину. Реакція взаємодії ліпосом з ацетилцистеїном перебігає швидко, протягом 2—3 хв, з виділенням тепла, а для таурину спостерігається ендотермічний ефект, який починає спадати лише через 10 хв після змішування. Одержані результати експерименту можуть свідчити про різні місця локалізації ацетилцистеїну і таурину в бішарі, а отже, різні механізми молекулярної взаємодії.

Як показало зіставлення результатів флуоресцентного зондування з даними колориметричного дослідження, незначне зменшення поляризації оточення бішару у присутності TXM ацетилцистеїном призводить до гідрофобної взаємодії останнього з бішаром (ендотермічний ефект).

Одержані дані спектрофотометрії і кінетики тепловиділення при дослідженні взаємодії таурину й ацетилцистеїну з лецитином під-

твірджають багатостадійний характер взаємодії, який свідчить про утворення більш як однієї форми комплексів. Показано, що ацетилцистеїн у випадку інкубації з ТХМ і таурин при інкубації в середовищі ДХЕ здатні проводити корекцію оточення бішару з лецитином, гіперполіяризованого під впливом хлорвмісних отрут.

Висновок

Проведені дослідження свідчать про ефективність ацетилцистеїну при отруенні ДХЕ, а таурину — при отруенні ТХМ. Механізм захисної дії ґрунтуються на здатності цих метаболітних препаратів нормалізувати енергетичний обмін в гепатоцитах шляхом відновлення функції пошкоджених отрутами біомембран.

1. Губський Ю. І. // Коррекция химического поражения печени.— К.: Здоров'я, 1989.—168 с.
2. Ландau M. A. // Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений.— М.: Наука, 1981.—262 с.
3. Скаакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П. // Поражение печени четыреххлористым углеродом.— М., 1989.—108 с.
4. Чекман І. С. // Биохимическая фармакодинамика.— К.: Здоров'я, 1991.—200 с.

Надійшла в редакцію 14.07.92.

НОВИНИ МЕДИЦИНІ І ФАРМАЦІЇ

З досвіду клінічної лікувальної практики

УДК 615.739.16-06:615.12:615.747

О. П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, О. В. ЩЕРБАК, Т. Т. ПОДОЛЕЦЬ

ВИКОРИСТАННЯ ЕСЕНЦІАЛЕ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З УРАЖЕННЯМИ ГЕПАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Київ. мед. ун-т ім. акад. О. О. Богомольця, клін. лікарня № 14 м. Києва

Препарат «есенціале» виробництва фірми Рон Пуленк — Rhône-Poulenc Rorer (Франція) містить комплекс фосфоліпідів та вітамінів групи В, а також нікотинамід і токоферол. Випускається у вигляді капсул для вживання всередину та ампул по 5 мл. Основними показаннями для його застосування є гострі та хронічні гепатити, різноманітні ураження печінки, які супроводять інші захворювання (12).

Препарат виявив себе ефективним при лікуванні хворих з різноманітними патологічними станами: ішемічною хворобою серця та атеросклерозом (3, 8, 10), артеріальною гіпертензією (6), гострою гнійною пневмонією (4), псоріазом (1), цукровим діабетом (9), гіпертиреозом (7). Він є також ефективним засобом профілактики та лікування побічних явищ при застосуванні протитуберкульозних препаратів (2), в дитячому віці (4, 5) та при вагітності (11).

Під нашим спостереженням перебувало 53 хворих з гострим інфарктом міокарда при наявності тривалої хронічної серцевої недостатності, що призвела до ураження печінки. Вік пацієнтів становив від 45 до 82 років, серед них було 30 жінок і 23 чоловіки. Для контролю підібрали хворих тієї ж вікової групи з аналогічним гострим ушкодженням міокарда. Під наглядом також перебувало 12 пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом, який ускладнювався діабетичним гепатозом. Усі хворі проходили ретельне клініко-інструментальне та біохімічне обстеження. Поряд з інструментальними методами обстеження вивчали активність сироваткових трансаміназ (АЛАТ та АСАТ),

ЛДГ, лужної фосфатази, вміст у сироватці крові загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів, бета-ліпопротеїдів, білірубіну за загально-прийнятими біохімічними методиками. Препарат застосовували в комплексному лікуванні за двома схемами: за першою — внутрішньо-венно вводили по 2—5 мл препарату протягом 10—15 діб, а потім призначали всередину по дві капсули тричі на добу протягом 3—4 тижнів; за другою — призначали препарат всередину по дві капсули тричі на добу протягом 4—6 тижнів.

Як відомо, значне збільшення рівня холестерину у крові сприяє його включення у грубодисперсні, нестійкі фракції ліпопротеїдів, що призводить до його підвищеного відкладання в судинній стінці та розвитку атеросклерозу. У 73—80% обстежених хворих достовірно підвищувалась кількість загальних ліпідів та вміст холестерину у сироватці крові. Аналіз результатів показав, що при використанні есенціале знижувався вміст загальних ліпідів і холестерину. Одержано достовірні зміни ліпідного спектра в сироватці крові, що свідчить про сприятливий вплив використання есенціале на нормалізацію ліпідного обміну. У хворих на ішемічну хворобу серця також відмічали зменшення інтенсивності і частоти ангіозних болів, зменшення тиску, відбувалася ліквідація диспесичних явищ (порушення апетиту, нудоти, блюмоти). Одержані нами результати збігаються з даними ряду дослідників, які спостерігали зменшення вмісту холестерину в сироватці крові на 17,4%, тригліцеридів — на 22,7%, бета-ліпопротеїдів — на 15,5 % (10), зменшення артеріального тиску у геріатричних хворих (6), зменшення випадків стенокардії (8), зниження агрегаційної властивості тромбоцитів (3).

У хворих на цукровий діабет, що ускладнився гепатозом, були встановлені зменшення і нормалізація розмірів печінки, тенденція до зменшення показників ліпідного обміну (9). Встановлено, що есенціале сприяє нормалізації процесів мікроциркуляції (зближення кон'юнктивальних індексів, збільшення м'язового кровотоку, клубочкової фільтрації) при цукровому діабеті. При цьому більший ефект спостерігається у хворих на цукровий діабет першого типу.

Висновки

Препарат «Есенціале» сприяє нормалізації показників ліпідного обміну та усуненню диспесичних явищ (поряд із зменшенням розмірів печінки) у хворих з різноманітними патологіями внутрішніх органів, які супроводжуються ускладненнями гепато-біліарної системи. Використання цього лікувального засобу дає лікарям можливість ефективніше застосовувати реабілітаційні методики лікування у даного контингенту хворих.

1. Абрамович А. И. // Вестн. дерматологии и венерологии.—1984.—№ 7.—С. 54—56.
2. Блихар Е. М., Скакун Н. П. // Пробл. туберкулеза.—1988.—№ 3.—С. 41—44.
3. Болотова Е. Н., Соловьев В. В., Озерова И. Н. и др. // Кардиология.—1988.—№ 9.—С. 57—61.
4. Вайнберг М. М., Никулин Л. А. // Вопр. охраны материнства и детства.—1987.—Т. 32, № 2.—С. 11—14.
5. Волкова А. А., Дунаева А. Н., Шабунина Е. И. // Педиатрия.—1987.—№ 12.—С. 79.
6. Ена Л. М., Негарэ А. И. // Врачеб. дело.—1989.—№ 10.—С. 77—80.
7. Ефимов А. С., Чекман И. С., Викторов А. П. и др. Рецептурный справочник врача-эндокринолога.—К.: Здоров'я, 1990.—136 с.
8. Заїкіна Т. А. // Поліклініческий опит медичнікої профілактики.—М., 1985.—С. 64—65.
9. Каримов Х. Я., Салахова Н. С., Мухамедов Х. А. и др. // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция : -Тез. докл. 4 Всесоюзн. съезда патофизиологов (3—6 октября 1989 г., Кишинев).—М., 1989.—Т. 3.—С. 1058.
10. Коркунчик О. В., Богацкая Л. Н., Коваленко А. Н. и др. // Врачеб. дело.—1989.—№ 8.—С. 19—22.
11. Курбанова Ф. Р. // Мед. журн. Узбекистана.—1990.—№ 6.—С. 59—61.
12. Радбиль О. С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии : Справочник.—Медицина, 1991.—416 с.

А. П. Викторов, А. В. Щербак, Т. Т. Подолец

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЕ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
С ПОРАЖЕНИЯМИ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

У 53 больных с острым инфарктом миокарда с наличием длительной хронической сердечной недостаточности, приведшей к поражению печени, и у 12 больных с инсулинозависимым типом сахарного диабета, осложненным диабетическим гепатозом, в комплексной терапии внутривенно и перорально применяли препарат «Эссенциале» (firmы Rhone-Poulenc Rorer). Установлено положительное влияние препарата на липидный спектр крови, отмечена положительная клиническая динамика со стороны гепато-билиарной системы.

УДК 615.22:615.211.08

*I. С. ЧЕКМАН, чл.-кор. АН України, проф., О. О. СТОЛЯРЧУК, д-р мед. наук, проф.,
В. П. ГАЙОВИЙ, лікар*

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРЕПАРАТУ «ФЕНІКАБЕРАН»**

Київ. мед. ун-т ім. акад. О. О. Богомольця

Фенікаберан — вітчизняний лікарський засіб, що має політропні властивості. Він виявляє спазмолітичну, антиангінальну, протиаритмічну, центральну і місцеву обезболюючу дію, а також помірний протизапальний, гіперхолістеринемічний та антикоагулянтний ефекти.

В експериментах на кішках фенікаберан збільшує об'ємну швидкість коронарного кровотоку, одночасно створює в міокарді кисневий резерв. При експериментальній гострій коронарній недостатності, викликаній оклюзією коронарної артерії, препарат нормалізує гемодинаміку, обмежує вогнище некрозу. В дослідах на кроликах з ізадриновими вогнищами некрозу в міокарді фенікаберан стимулює процеси репарації. При різних модельних аритміях та фібриляції шлуночків серця він виявляє протиаритмічну та протифібрілярну дію, яка певною мірою зумовлена його антикалцієвим ефектом.

При холестериновому атеросклерозі у кроликів фенікаберан знижує гіперхолістеринемію і зменшує дистрофічні зміни в міокарді та інших внутрішніх органах.

У дослідах на кішках препарат збільшує об'ємну швидкість мозкового кровообігу, а в експериментах на щурах різного віку захищає від загибелі більшість тварин з гострою гіпоксією мозку, викликаною перев'язкою обох сонних артерій або емболією мозкових судин спорами лікоподію.

В експериментах на ізольованій тонкій кишці, а також в дослідах на кроликах *in vivo* фенікаберан попереджує та усуває спазми кишечника, викликані барію хлоридом або карбахоліном, в дослідах на собаках з спазмованим жовчним міхуром та його сфінктером спрямлює спазмолітичну дію, у щурів сприяє виведенню жовчі з жовчного міхура.

Фенікаберан виявляє протизапальну дію при ад'юvantному артриті у щурів, при цьому потенціює лікувальний ефект нестериодних протизапальних засобів та, що особливо важливо, послаблює їх негативні ефекти — ульцерогенний, нефротоксичний, дистрофічний вплив на міокард.

Згідно з клінічними даними фенікаберан має виражений лікувальний ефект при ішемічній хворобі серця. Призначення його по 1—2 таблетки (0,02—0,04) 3—4 рази на добу або 2—4 мл 0,25% розчину

2 рази на добу внутрішньом'язово хворим стенокардією спричиняє зникнення або послаблення ангіозного приступу, нормалізує серцевий ритм. Це підтверджується позитивними змінами електрокардіограми та інших показників функціонального стану серця.

Найефективніший фенікаберан при лікуванні хворих стенокардією напруження або спокою та осіб з явищами коронаросклерозу. Лікування слід починати з внутрішньом'язового введення препарату протягом перших 5—6 днів, а потім переходити на прийняття таблеток. Тривалість лікування — 3—4 тижні.

Реоенцефалографічні і термографічні дослідження показали, що фенікаберан є ефективним вазоактивним препаратом. Одноразове внутрішньом'язове введення 2—4 мл 0,25% розчину препарату веде до розвитку реакції нейросудинного апарату, церебральної гемодинаміки відразу ж після ін'екції. На реограмі це проявляється збільшенням амплітуди хвилі, усуненням ангіоспазму, зменшенням або ж усуненням несталості судинного тонусу, явищ асиметрії, поліпшення венозного відтоку як в синокаротидній, так і у вертебробазиллярній системах. Паралельно відбувається нормалізація картини інфрачевроного випромінення, зменшення або ж вирівнення термоасиметрії в системі сонних та вертебральних артерій. У осіб з запамороченням при застосуванні фенікаберану відзначається позитивна динаміка вестибулометричних показників.

Зазначені зміни тісно корелують з суб'єктивними відчуттями у вигляді зменшення або ж зникнення головного болю, відчуття важкості в голові, запаморочень, поліпшення загального самопочуття.

Курс лікування фенікабераном звичайно включає 10—15 ін'екцій 2—4 мл 0,25% розчину і дозволяє стабілізувати вищенаведені ефекти, що робить доцільним і ефективним його використання при лікуванні дисциркуляторних енцефалопатій, вегетативно-судинних порушень, явищ вестибулярної дисфункції та при інших різних церебральних ангіодисциркуляторних порушеннях.

З урахуванням значущості гемодинамічного фактора в розвитку нейросенсорної глуховатості різного генезу та позитивної дії фенікаберану на мозковий кровообіг доцільне його використання при лікуванні осіб з порушеннями слуху. Результати аудіометричного дослідження, дослідження стовбуromозкових та коркових слухових викиліканих потенціалів свідчать про ефективність фенікаберану при терапії нейросенсорної глуховатості.

Слід відмітити і нормалізацію біоелектричної активності головного мозку при лікуванні фенікабераном.

Таким чином, фенікаберан є ефективним вазокорегуючим засобом, який не поступається, а то й перевищує за дією серміон, трентал, кавінтон та інші сучасні вазоактивні препарати, що робить його використання доцільним в комплексній терапії при різних ангіодисциркуляторних порушеннях.

При курсовому лікуванні фенікаберан знижує рівень холестерину в сироватці крові і збільшує лецитин-холестериновий коефіцієнт. Відзначається зниження гіперкоагуляційної активності крові та агрегаційних особливостей формених елементів її.

Гіпотонічна дія фенікаберану при спастичних станах шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура та його проток не поступається, а нерідко і перевищує ефект но-шипі. Внутрішньом'язове введення фенікаберану в дозі 2—4 мл 0,25% розчину через 15—30 хв купірує болювий синдром у хворих калькульозним та некалькульозним холециститом.

Курсове лікування фенікабераном (1—2 таблетки 3—4 рази на день) протягом трьох тижнів справляє виражену протизапальну і обезболюючу дію у хворих з запальними хворобами жовчного міхура. У хворих з хронічним холециститом з гіпотонічними дискінезіями жовчного міхура лікувальний ефект менш значний.

Спазмолітичні особливості фенікаберану виразно проявляються

при бронхіообструктивному синдромі, що супроводжує гостру пневмонію. Внутрішньом'язове введення 0,25% розчину препарату по 2—3 мл поліпшує у хворих бронхіальну прохідність, регіонарну вентиляцію в найураженіших зонах легеневої тканини, знижує тиск в малому колі кровообігу, поліпшує роботу правого шлуночка.

Включення фенікаберану в комплексну терапію синдрому бронхіальної обструкції у дітей приводить до більш сприятливого впливу на динаміку основних клінічних проявів захворювання, ніж при використанні еуфіліну.

При внутрішньом'язовому введенні фенікаберану в 0,25% розчині по 0,2—0,3 мл на кілограм маси на добу в чотири прийоми, незалежно від віку дітей, вже після перших ін'екцій зменшується задишка, тахикардія, ціаноз, збільшується діурез. Це клінічні прояви лікувального ефекту сполучаються з поліпшенням показників легеневої вентиляції та мікрогемоциркуляції у бульбарній кон'юнктиві. У дітей швидко поліпшується апетит, нормалізується сон. Швидше гасне бронхіообструктивний синдром. Фенікаберан проявляє себе як патогенетичний засіб при лікуванні дітей, що страждають гострими бронхітами та бронхіолітами. Застосування фенікаберану в комплексній терапії при лікуванні бронхіальної астми у дітей сприяє поліпшенню загального стану, нормалізації абсолютних і відносних швидкісних показників зовнішнього дихання, поліпшенню мікрогемоциркуляції, транскапілярного обміну, нормалізації рівня вмісту гепарину та імунологічного статусу.

Відмічені клініко-лабораторні зрушенні під впливом фенікаберану більш інтенсивні у дітей з інфекційно-алергічною формою бронхіальної астми, ніж з атопічною. Препарат рекомендується вводити по 0,3 мл 0,25% розчину внутрішньом'язово на кілограм маси на добу у два прийоми.

Фенікаберан добре переноситься як дорослими, так і дітьми, не викликає суттєвих побічних реакцій. При дослідження фармакокінетики C^{14} -фенікаберану на щурах встановлено, що при внутрішньом'язовому введенні він легко проникає через гістогематичний та гематоенцефалічний бар'єри. В перші години після введення він накопичується в легенях та шлунково-кишковому тракті. Виводиться фенікаберан з сечею і меншою мірою з калом.

1. Биктимиров В. В., Степанюк Г. И., Сидорук А. М. и др. // Педиатрия.—1988.—№ 11.—С. 103—104.
2. Гайдовий В. П. // Тези доповідей VIII з'їзду невропатологів, психіатрів та наркологів Української РСР.—Харків, 1990.—С. 103.
3. Гаевий В. П., Мищанчук Н. С. // Актуальные вопросы профессиональной патологии. Материалы Всесоюзной конференции, Юрмала.—1990.—С. 251—253.
4. Гринев О. Н., Панишева Е. К., Столлярчук О. О. и др. // Химико-фармац. журн.—1979.—№ 11.—С. 118—121.
5. Золотарев А. Е., Романовская А. Н., Чуб Г. С. и др. // Новые лекарственные средства Экспресс-информация.—1980.—№ 7.—С. 6—12.
6. Столлярчук О. О., Милько В. И., Иванова Н. И. и др. // Химико-фармац. журн.—1982.—№ 4.—С. 25—27.
7. Ткаченко Н. П., Головцев Ю. Н., Кучуленко Е. М. и др. // Фармакология и токсикология: Респ. межведом. сб.—К., 1985.—Вып. 20.—С. 41—45.
8. Циммерман Я. С., Зуєва Е. Д. // Новые лекарственные средства.—Экспресс-информация.—1979.—№ 8.—С. 2—10.
9. Шпак Б. Ю., Нейко Е. М., Дебенко М. В. и др. // Врачеб. дело.—1988.—№ 3.—С. 34—36.

Надійшла в редакцію 26.11.91.

УДК 615:92, ШРАЙБЕР

ПАМ'ЯТІ МАРІЇ СЕМЕНІВНИ ШРАЙБЕР

29 серпня 1992 р. на 89 році життя не стало Марії Семенівни Шрайбер — колишнього старшого наукового співробітника Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту (ХНДХФІ) (тепер Державний науковий центр лікарських засобів), кандидата фармацевтичних наук.

М. С. Шрайбер прожила довге і трудове життя. Народилася вона 11 вересня 1904 р. в м. Літин Вінницької області в родині вчителя. У 1919 р. закінчила механічну профшколу, а в 1926 р. Вінницький фармацевтичний інститут. З 1932 по 1975 р. працювала в лабораторії аналітичної хімії Інституту експериментальної фармації (нині ДНЦЛЗ). З 1941 по 1944 рік разом із співробітниками інституту була в евакуації в м. Фрунзе, де пройшли важкі воєнні роки. Далі — повоєнна розруха... Марія Семенівна одна виховує доньку. Але при всіх цих труднощах вона лишається доброю і чуйною людиною, хорошою матір'ю, сумлінним працівником.

М. С. Шрайбер є співавтор відкриття визнаного в усьому світі аналітичного методу — тонкошарової хроматографії (ТШХ). У 1938 р. вона проходила аспірантську практику в Українському інституті експериментальної фармації під керівництвом М. А. Ізмайлова (1907—1961 рр.) — в майбутньому члена-кореспондента АН України. Працюючи над вдосконаленням методів аналізу лікарських рослин, М. А. Ізмайлова і М. С. Шрайбер опублікували в журналі «Фармація» статтю під назвою «Краплинно-хроматографічний метод аналізу та його застосування у фармації». Ця наукова праця українських вчених визнана у світовій науковій літературі як перша публікація, в якій викладені основи методу ТШХ. І недарма відомий німецький дослідник в галузі хроматографії проф. Е. Шталь, даруючи М. С. Шрайбер в 60-х роках свою монографію «Тонкошарова хроматографія», зробив напис «Проф. М. І. Ізмайлова та М. С. Шрайбер — пionерам методу ТШХ присвячує свою працю».

М. С. Шрайбер належить понад 50 наукових праць головним чином в галузі фармацевтичного аналізу, в тому числі в галузі різних хроматографічних методів. Вона також є автором понад 50 фармацевтичних або тимчасових фармакопейних статей. Її праця була відзначена урядовими нагородами та почесною грамотою Ради по хроматографії АН СРСР.

Ім'я М. С. Шрайбер широко відоме за кордоном, про що свідчить те, що після публікації в 1972 р. її статті в журналі «J. of Chromatography» вона одержала більше 50 листівок від вчених 20 країн з проханням надіслати відбитки цієї статті.

М. С. Шрайбер віддала науці кращі роки свого життя, виховала багато учнів, серед яких кандидати і доктори наук.

Пішла з життя чудова людина, талановитий вчений, але справа її живе в її учнях.

Скромна, надзвичайно працьовита, завжди в пошуку нового, такою залишиться М. С. Шрайбер у пам'яті всіх, хто її знав.

ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В ЛАБОРАТОРІЯХ УЧЕНИХ

УДК 615.091

В. М. ШУМЕЙКО, канд. мед. наук

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ БІОКІСНИХ МЕТАЛ-СІЛІКАТНИХ СПОЛУК У ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ УКРАЇНИ

Т-во «ЕКОРЕГІО-ЕТХі» ЛТД при Укр. НДІ фармакології і токсикології.

Наявність у навколошньому середовищі практично всіх можливих забруднювачів, шкідливих для людини і тваринного світу факторів впливу в умовах інтенсивного ведення господарства, військових формувань з усіма видами сучасної зброї при високій щільноті населення України становить для нього постійну екотоксичну загрозу. Вирішення цієї проблеми полягає у впровадженні нетрадиційних засобів протидії шкідливому впливу багатофакторного забруднення (мікробного, бактеріального, мікологічного, хімічного, радіологічного та ін.) шляхом впровадження поліфункціональних засобів очищення навколошнього середовища.

Протягом 1988—1992 року засновниками товариства «ЕКОРЕГІО-ЕТХі» ЛТД разом із спеціалістами України та колишнього СРСР уперше в світовій практиці розроблені та експериментально апробовані поліфункціональні біоактивні метал-силікатні сполуки (БМСС). Вони мають характерні реакції: відновлення, гідролізу, комплексоутворення, взаємодії з воднем, металами, галогенами і галогенними сполуками, з халькогенними сполуками, органічними азотними і фосфорними сполуками, вуглеводнями, органічними сполуками кисню і сірки та ін. Фізико-хімічні та хімічні властивості БМСС лежать в основі застосування їх для цілей дезінфекції, дегазації, дезактивації та переробки сильнодіючих отруйних речовин на сировину для виробництва товарів з новими споживчими властивостями.

Мета нашого повідомлення полягає не тільки в ознайомленні наукової громадськості з можливостями застосування БМСС, а і у пошуках зацікавлених у впровадженні наукових, виробничих установ, згодних спільно використовувати накопичений досвід роботи з БМСС.

БМСС — біологічно активні речовини, які у газо-аерозольному стані згідно з ГОСТом 12.1.007-76 належать до другого, а у водних розчинах — до третього класу небезпеки. Цікаво, що вони не виявляють суттєвої кумулятивної дії. У дозах відповідно МПД не мають якихось імунодепресивних проявів на рівні гуморальних імунних відповідей, у дозах, кратних 1/2 та 1/10 МПД, посилюють процеси антитілоутворення. БМСС стимулюють клітинну реакцію легенів шляхом підвищення кількості та фагоцитарної активності альвеолярних макрофагів при відносно стриманій відповіді з боку сурфактантної системи легенів. На підставі експериментальних досліджень зроблений висновок про однотипність механізмів дії різних аналогів БМСС та продуктів їх взаємодії, хоча не суттєві зміни величин тканинного дихання, функцій серцево-судинної системи, дихальної функції крові більшою мірою залежали від концентрації та дози застосованого БМСС. Відсутність явищ кисневої недостатності через добу після використання БМСС (40,0 мг/кг) свідчить про можливість розробки на їх базі лікарських препаратів. Особливий інтерес викликає процес зв'язування та віддачі кисню кров'ю у плані «стабілізуючої» дії БМСС на ефект спорідненості гемоглобіну до кисню.

Екотоксикологічними дослідженнями обґрунтована можливість застосування БМСС. Час їх активної дії не перевищує в умовах натурного експерименту 10—18 хв. Контакт БМСС з сильнодіючими

© В. М. Шумейко, 1992

отруйними речовинами знижує клас небезпеки останніх порівняно з початковим. Місце контакту протягом 15—20 хв з початку взаємодії, як правило, має кольорове забарвлення. Утворені сполуки не справляють суттєвого екотоксикохімічного впливу на дослідні сільськогосподарські (томати, перець, шпінат) культури. Смакові і споживчі властивості продуктів під впливом БМСС не зазнавали докорінних змін.

Найбільш швидкий і доступний шлях застосування БМСС є використання їх як дезинфікуючих засобів. БМСС мають бактеріостатичні та бактеріоцидні властивості відносно грам-позитивної і грам-негативної мікрофлори, суттєвий фунгіцидний та вірулоцидний ефект дії. МБсК становить 3,9—15,6 мкг/мл, а МБцК 15,6—62,5 мкг/мг. До БМСС чутливі ешерихій, сальмонели, пастерели, стрептококи, стафілококи, антракоїди, аспергіли, кандиди та ряд інших мікроорганізмів. Специфічна активність БМСС у присутності забруднення аміаком підвищується, зникає неприємний смород.

При газо-аерозольній обробці приміщень БМСС констатована висока ефективність (гинули 99,99—100,0% мікроорганізмів) на більшості дослідних поверхонь (пластик, лінолеум, дерево фарбоване і лаковане, вініліс-шкіра, скло, метал фарбований, кахель) при зараженні їх неспоруутворюючими мікроорганізмами в дозах 2,5 мл/м³ та експозиції 30 хв. Для обробки відштукатурених та цементних поверхонь вимагається більша доза та дворазова обробка. У реальних умовах досліду БМСС не впливали на поведінку, фізіологічні реакції експериментальних лабораторних та господарських тварин, птиці.

Нині провадяться дослідження по розробці гнуцких технологій, за якими із сполучення БМСС із забороненими і непридатними пестицидами та застарілими отрутохімікатами одержують сировину, яку можна використовувати в народному господарстві.

Слід взяти до уваги, що собівартість тонни БМСС на 01.04.91 р. становила 3000 крб. Україна має сировинну базу, хіміко-фармацевтичні потужності для виробництва БМСС та повного задоволення потреб у них внутрішнього та зовнішнього споживача.

Надійшла в редакцію 20.07.92

ФАРМАЦІЯ ЗА РУБЕЖЕМ

УДК 615.45 : 614.27 (-87)

Н. М. МУСІЄНКО, З. М. МНУШКО, д-р. фармац. наук, В. В. ТАРАСЮК

ОСНОВИ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЗА РУБЕЖЕМ

Харків. фармац. ін-т

У сучасних умовах нерівномірність економічного та політичного розвитку капіталістичних країн визначила три головних центри у світовій економіці: США, Західну Європу та Японію, які мають значний вплив на стан розвитку національної охорони здоров'я, виробництво медичної техніки і фармацевтичних препаратів. Аналіз літературних джерел показав, що в багатьох капіталістичних країнах виробництво медичного обладнання, виробів медичної техніки і лікарських препаратів є однією з найдинамічніших галузей промисловості, що і було розглянуто нами на прикладі США, Великобританії, Швеції та Японії.

Розробкою виробів медичної техніки у вищеведених країнах займаються, як правило, багатопрофільні (диверсифікаційні), а також дрібні вузькоспеціалізовані фірми, які реалізовують від 3 до 15 % від загального обсягу продукції (11). Щорічно зро-

стають вимоги до якості продукції, що випускається, оскільки вироби медичного призначення і лікарські засоби не мають гатунку і повинні відповісти всім вимогам споживача. Практично кожен товар діє протягом певного часу, поступово змінюючись або замінюючись іншими товарами, і врешті зникає з ринку. Отже, з номенклатури підприємства необхідно постійно усувати менш рентабельні вироби, частка яких на ринку неминуче зменшується або реалізація котрих не витримує жорсткої конкуренції.

У США, Японії, Великобританії та Швеції існують різні форми реалізації медичного обладнання. Як правило, чим дорожчий і складніший прилад, тим коротший шлях до його збуту. Однак більш прості прилади та інструменти масового виробництва проходять весь шлях збутової мережі (власні збутові фірми виробників, торгові фірми оптових та роздрібних торговців) (1).

Особливий інтерес являє реалізація медичного обладнання в Японії. При поставках нескладної медичної техніки (інструментів, приладів та матеріалів) надбавка до ціни становить від 20 до 50 % на кожному етапі реалізації, однак у зв'язку з загостреним конкурентом за умов ринку може намітитися тенденція і до зниження цін. Звичайними можуть бути знижки. При поставках великих партій товару нараховуються надбавки в розмірі від 5 до 10 %. Рахунки оплачують здебільшого готівкою або простими векселями, які гасяться покупцями через 60—120, а частіше 120—180 днів (залежно від рівня конкурентів між постачальниками). Експорт медичного обладнання в Японії у 1986 р. становив 193,7, а імпорт — 215,5 млн. йен (1).

У Швеції витрати на організацію та рекламу товарів медичного призначення становлять у середньому близько 20 % товарообороту фірм. Реалізація проводиться при посередництві 30 шведських агентств, частина яких репрезентує інтереси іноземних фірм (10). За даними шведської статистики у 1982 р. положення на ринку медичного обладнання країни характеризувалося такими показниками: експорт становив 1,23, імпорт — 610 млн. шведських крон (5).

Домінуюче положення на світовому капіталістичному ринку медичного обладнання займають США, де реалізується 50% товарів медичного призначення. Експорт у 1982 р. тут становив 2,18 млрд. доларів і був у 2,6 раза більше імпорту (830 млн. доларів) (5).

У Великобританії у зв'язку з обмеженою ємкістю внутрішнього ринку у 1986 р. експорт медичного обладнання був 327,6 млн. фунтів стерлінгів, а імпорт — 228,8 млн. Найкращими покупцями медичної техніки країни були США, Японія та Франція (2).

В Японії, США, Великобританії та Швеції рік у рік збільшується обсяг реалізації товарів медичного призначення як на внутрішніх ринках, так і на світовому ринку в цілому. Це пов'язано зі змінами вікового складу населення і структури захворювань, а також з увагою суспільства до медичного обслуговування. Слід відмітити, що збільшення витрат на охорону здоров'я пов'язано також з подовженням процесу «старіння» населення, особливо в Японії та Швеції. У найближчі роки це загрожує і США. Зазначені та інші фактори зумовили технічне удосконалення і розробку нового медичного обладнання для дослідження, діагностики, лікування і спостереження за станом здоров'я пацієнтів у цих країнах.

Поряд з виробництвом медичного обладнання одним з головних факторів успішного розвитку охорони здоров'я є промисловий випуск лікарських препаратів. У 1987 р. обсяг реалізації лікарських препаратів у капіталістичних країнах становив 117,3 млрд. доларів проти 98,8 млрд. доларів у 1986 р. Основними постачальниками були: США — обсяг реалізації 33,22 млрд. доларів (перше місце у світі), Японія — 25,36 млрд. доларів (друге місце), Великобританія — 3,7 млрд. доларів (шосте місце), Швеція — 730 млн. доларів (16 місце). Згідно з оцінкою міжнародних експертів у 1992 р. обсяг реалізації фармацевтичних товарів у головних країнах досягне 170,9 млрд. доларів (в цінах 1987 р.) (2).

Швидкі темпи росту промисловості у світі стали можливими внаслідок її переворення у самостійну галузь світового господарства, яка має спеціалізований науково-технічний персонал та розвинену інфраструктуру. Звідси випливає, що сьогодні в капіталістичних країнах екстремально лікарські препарати становлять лише незначну частину. Наприклад, у Швеції 94 % лікарських препаратів випускає промисловість і тільки 6 % їх виготовляється в аптеках. У США цей показник рівний відповідно 98,5 і 1,5 % (8). У номенклатурі лікарських препаратів переважають антибіотики, серцево-судинні, психотропні і гормональні препарати, вітаміни (2,6).

Одним з головних факторів досягнення рентабельності фармацевтичного виробництва є також концентрація численних підприємств у крупні монополістичні об'єднання, які поєднують виготовлення лікарських препаратів з випуском продукції інших галузей промисловості на основі диверсифікації. Серед найбільших монополістичних об'єднань виділяються такі концерни, як «ICI» (Великобританія), «ЕЛЛІЕД КЕМІКЕЛ» та «ЕСТМЕН КОДАК» (США). Для цих компаній випуск фармацевтичної продукції не є основним джерелом одержання прибутку. Їх виробничі програми передбачають також діяльність у галузі хімічної промисловості, приладобудування, харчової промисловості, торгівлі. Але такий метод диверсифікації не типовий для більшості підприємств фармацевтичної промисловості. Значна частина з них ще розповсюджує свою комерційну діяльність лише на суміжні виробництва тонкої органічної хімії (8).

Сьогодні номенклатура більшості головних виробників лікарських препаратів не перевищує 100—150 назв. Через це жодна з ведучих фірм не може претендувати на монополістичне положення у виробництві і реалізації усіх їх видів. Частка реалізації ведучих компаній не перевищує 2—3 % світового ринку фармацевтичної продукції. Виробничі програми ведучих фірм плануються з таким розрахунком, щоб забезпечити кожній компанії монополістичні позиції на ринку лікарських препаратів, у крайньому разі однієї з фармакотерапевтичних груп. Наприклад, американська компанія «ЕЛІ ЛІЛЛІ» лідує у виробництві антибіотиків цефалоспоринового ряду (8).

В останні роки від 30 до 50 % продукції ведучих фармацевтичних фірм реалізується за межами країн, які її випускають. Частина експортної продукції є важливим показником конкурентоздатності підприємства та його ролі на світовому ринку фармацевтичних препаратів. У зв'язку з цим ведучі фармацевтичні компанії перейшли до організації власних філіалів за кордоном. Наприклад, фірми США не тільки збільшили кількість своїх філіалів за кордоном, а і купують частково або повністю компанії. У Великобританії 73 % фармацевтичного виробництва перебуває під іноземним контролем, причому 40 % з них становлять корпорації США, у Швеції — 34 % фармацевтичних підприємств. Аналогічні тенденції мають місце в Японії та США. Однак не тисячі дрібних фірм, а кілька десятків головних фармацевтичних компаній визначають становище фармацевтичної промисловості у будь-якій країні (7, 8).

Поряд з організацією випуску фармацевтичної продукції велику увагу у США, Великобританії, Швеції та Японії приділяють також формуванню її ринку збути. Так, оптова реалізація в США діє такими каналами: оптові торговці (50 %), аптеки (27 %), лікувально-профілактичні заклади (12 %), урядові організації (9 %), приватнопрактикуючі лікарі (3 %). Очікується, що обсяг реалізації фармацевтичної продукції у США в 1991—1992 роках досягне 50 млрд. долларів (3). У Великобританії близько 80 % усієї продукції, збувається через оптові фірми, які контролюються двома фармацевтичними концернами — «ГЛЕКСО» та «БРІТІШ ДРАГ ФАУЗІС». У Швеції оптова реалізація проходить через склади: державний (80 % лікарських засобів) і приватний (20 % лікарських засобів) (6,9).

Одним з важливих показників конкурентоспроможності фармацевтичних фірм, як відмічалося раніше, є співвідношення експортної та імпортної продукції. У 1986 р. експорт фармацевтичної продукції в США становив 2,84, а імпорт — 2,36 млрд. долларів (3), в Японії відповідно 355,5 і 1,25 млрд. долларів (4). Компанії Великобританії реалізували за кордон свою продукцію на 1,53, а імпортвали на 679 млн. фунтів стерлінгів (3). Експорт з Швеції обчислювався у 2,61 млн. шведських крон (3).

Як видно з наведених даних, в усіх вищеперечислених країнах, крім Японії, частка експорту фармацевтичної продукції перевищує її імпорт, що свідчить про високий рівень розвитку фармацевтичної промисловості та існування у США, Великобританії, Швеції перспективних напрямків формування ринку медичного обладнання та лікарських препаратів.

1. Бюл. інстр., коммер. информац.— М., 1988.— № 138.— С. 5.
2. Там же.— № 93.— С. 5, № 88.— С. 6, № 87.— С. 6.
3. Там же.— 1987.— № 155.— С. 5, № 126.— С. 5, № 35.— С. 6, № 7.— С. 5.
4. Там же.— 1985.— № 46.— С. 6.
5. Там же.— 1983.— № 52.— С. 3, № 8.— С. 4.
6. Воеводин Е. Н. Фармацевтическая промышленность капиталистических стран.— М.: Медицина, 1971.— 260 с.
7. Кабачна Л. В. // Фармац. журн.— 1986.— № 3.— С. 34—37.

8. Линде М. Е., Рэдзинская Р. А. Крупнейшие химико-фармацевтические фирмы мира: Обзор. информ.— М.: ЦБНТИ, 1975.— Вып. 4.— 65 с.
9. Уздеников А. Н. // Фармация.— 1988.— № 6.— С. 79—81.
10. Федонюк Л. С. // Медицина и здравоохранение. Сер. фармакол. и фармация: Обзор информ.— М.: ВНИИММ, 1977.— 122 с.
11. Шевченко А. П. Промышленность медицинской техники: Обзор. информ.— М.: ЦБНТИ, 1983.— Вып. 3.— 52 с.

Надійшла в редакцію 13.03.92.

Н. М. Мусиенко, З. Н. Мнушко, В. В. Тарасюк

ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЗА РУБЕЖОМ

Рассмотрены вопросы формирования фармацевтического рынка в капиталистических странах на примере США, Великобритании, Швеции и Японии. Приведены факторы, влияющие на объем реализации товаров аптечного и медицинского ассортимента в этих странах. Показана взаимосвязь между организацией выпуска фармацевтической продукции и формированием ее рынка сбыта.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ

УДК 615.417.2:615.415.1

*Т. В. ДЕГТЬЯРЬОВА, В. С. КАЗАКОВА, З. С. СПЕСІВЦЕВА, Л. А. ХРИСТЕНКО,
І. Г. ШВАГЕР, Л. Д. ШЕВЧЕНКО, кандидати фармац. наук, доценти,
Л. Ю. ВАСИЛЕНКО, Л. І. ЗІНЧЕНКО, провізори вищої категорії*

ВІДПОВІДАЄМО НА ЗАПИТАННЯ ПРАКТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Харків. фармац. ін-т, Вироб. об-ня «Фармация» Харків. облвиконкому

На кафедру фармацевтичної технології факультету уdosконалення провізорів Харківського фармацевтичного інституту та в контролально-аналітичну лабораторію ВО «Фармация» від практичних працівників надходять запитання про виготовлення та застосування ліків. Відповіді на частину з них вміщено у даному повідомленні.

Запитання. Чи можна стерилізувати ін'екційні розчини, до складу яких входить спирт етиловий?

Відповідь. Ін'екційні розчини, до складу яких входить спирт етиловий в концентрації до 33%, слід стерилізувати в режимі, який зумовлений фізико-хімічними властивостями лікарських речовин, що входять до пропису. Якщо концентрація спирту 33% і вище, то спирт додають до приготовленого та престерилізованого розчину в асептичних умовах і ліки відпускають з етикеткою «приготовлено асептично».

Запитання. Як слід готувати та зберігати розчин ґлюкози 50% для інтраамнеального введення?

Відповідь. Згідно з «Методичними вказівками», розробленими ВНДІ фармації, 50% розчин глюкози слід готувати в асептичних умовах на очищенні воді без додавання стабілізатора. Розчин фільтрують у флакони для крові об'ємом 200 мл, закривають гумовими пробками (під обкатку металевими ковпачками) і стерилізують (120° С, 12 хв.).

Приготовлений таким чином розчин придатний для використання протягом трьох місяців. Зберігають розчин при кімнатній температурі.

Запитання. Яким чином необхідно готувати розчин натрію оксибутирату 20% для ін'екцій?

Відповідь. Для приготування розчину натрію оксибутират розчиняють у стерильній воді для ін'екцій в асептичних умовах. Приготовлений розчин фільтрують, розливають у флакони, закривають гумовими пробками, під закатку — ме-

талевими ковпачками і стерилізують при 120 °С 30 хв.

Запитання. Чи припустимо продовження часу стерилізації розчинів глюкози для ін'єкцій, зазначеного у нормативно-технічній документації?

Відповідь. Продовження часу стерилізації розчинів глюкози для ін'єкцій неприпустимо внаслідок утворення продуктів розкладу, які зумовлюють пірогенні реакції організму.

Запитання. Як слід дозувати спирт етиловий при приготуванні ін'єкційних розчинів?

Відповідь. Згідно з інструкцією щодо приготування ін'єкційних розчинів спирт етиловий слід дозувати за масою.

Запитання. Чи сумісні інгредієнти за нижченаведеним прописом?

Розчину натрію хлориду 0,9 % — 10 мл
Тіаміну броміду 0,05
Бензилпеніциліну калію 100 000 ОД
Очи краплі

Відповідь. Пропис містить несумісні сполучення інгредієнтів. Каляєва сіль бензилпеніциліну інактивується тіаміну бромідом, розчини якого мають pH 3,5. Зовнішньо несумісність не проявляється. Ліки за цим прописом відпуску не підлягають.

Запитання. Як можна приготувати стабільну мазь за нижченаведеним прописом?

Кислоти саліцилової 0,5
Сірки осадженої 5,0
Димексиду 30,0
Розчин кислоти борної 2 % 30 мл
Мазі «Флуцинар» 15,0

Відповідь. Розчин борної кислоти і димексид не змішуються з прописаною кількістю мазі «Флуцинар» внаслідок її гідрофобних властивостей. У зв'язку з цим до складу мазі необхідно ввести 5 г ланоліну безводного і стільки ж емульгатора Т-2.

Кислоту саліцилову розчиняють у димексиді. У ступці подрібнюють сірку з частиною приготовленого розчину, змішують зі сплавом емульгатора та ланоліну безводного. При перемішуванні додають частинами решту розчину кислоти саліцилової. В останню чергу додають мазь «Флуцинар», перемішують до однорідності.

Запитання. Як готується і застосовується водна витяжка родіоли

рожевої, відомої під назвою «золотий корінь»?

Відповідь. Спиртові та водні витяжки родіоли рожевої мають стимулюючі та адаптогенні властивості і можуть бути рекомендовані при гіпотонії, нервовому та фізичному виснаженні. З кореневищ та коренів родіоли рожевої готують відвар 1:10 за загальними правилами, процідкують негайно, оскільки рослинна сировина містить дубильні речовини.

Запитання. Які умови збору, застосування і технологія водної витяжки «мар'їного кореня»?

Відповідь. «Мар'їн корінь» або корінь піона відхиляючого заготовляють у будь-який час вегетаційного періоду, а наземні частини — під час цвітіння. Подрібнені чисті корені сушать під навісом або в печі при температурі не вище 45—60 °С.

У медицині використовують спиртові витяжки та водні відвари як седативний засіб при неврастенії з підвищеною збудженістю, безсонні, іпохондрії.

Відвар з сировини піона слід готувати у співвідношенні 1:10 та процідкувати з водяного огрівника.

Запитання. Чи можна використовувати дрібнодисперсний порошок кореня валеріані для внутрішнього вживання?

Відповідь. Порошок кореня валеріані використовують для внутрішнього вживання по 1—3 г на прийом. Кількість порошку, що дорівнює разовій дозі, змішують з невеликою кількістю води безпосередньо перед вживанням.

Запитання. Чи можлива аптечна заготовка емульсії бензил-бензоату?

Відповідь. Для приготування стабільної емульсії бензил-бензоату доцільно використовувати мило медичне як емульгатор (у половинній кількості від маси бензил-бензоату). Можлива заміна половинної кількості мила медичного на емульгатор Т-2, це сприяє стабілізації емульсії (два місяці зберігання замість семи діб) і робить можливим приготування її у вигляді аптечної заготовки.

Запитання. Яку інформацію повинен дати провізор в разі отруєння пахікарпіні гідройодидом?

Відповідь. Промити шлунок через зонд 0,1% розчином перманганату калію, випити сольове проношене. Ввести внутрішньом'язово АТФ (2—3 мл 1% розчину), під шкіру — прозерин (1 мл 0,5% розчину), внутрішньовенно — вітамін В₁ (10 мл 5% розчину), в разі ослаблення дихання — внутрішньом'язові ін'єкції субхемоміну (0,5 г) та застосувати штучне дихання.

Запитання. Чи можливо поєднувати при лікуванні фенобарбітал з дигоксином?

Відповідь. Сполучення фенобарбіталу з дигоксином при лікуванні недоцільне внаслідок зменшення ефективності дигоксина у зв'язку з ферментативною індукцією інзимів печінки та прискорення метаболізму серцевого глікозиду.

Надійшла в редакцію 10.06.92.

УДК 615.074:543.544

П. С. КОЛТУН, зав. лаб., А. О. КОЗИРЄВА, О. К. БАГРІЙ, канд. фармац. наук, зав. каф.

АНАЛІЗ ПАРАЦЕТАМОЛУ В СУМІШІ З АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ, КОФЕЙНУ-БЕНЗОАТОМ НАТРІЮ В УМОВАХ АПТЕКИ

Контрольно-аналіт. лаб. Вироб. об-ня «Фармація» Вінниц. облвиконкому, Вінниц. мед. ін-т ім. М. І. Пирогова

У зв'язку з дефектурою в аптечній мережі обезболюючих лікарських засобів в умовах аптеки готовують заготовку складу:

Парацетамолу 0,2
Ацетилсаліцилової кислоти 0,3
Кофейну-бензоату натрію 0,04

Раніше нами було розроблено методику визначення парацетамолу в субстанції, експресну методику його визначення та обґрунтовано теоретичні основи методу. Нижче пропонуємо методику визначення препаратів, що входять у заготовку вищенаведеного складу.

Результати визначення інгредієнтів суміші

Наважка, г	Витрачено титранту, мл	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Визначення ацетилсаліцилової кислоти			
0,4660	1,4	0,295	$\bar{X}=0,301$
0,5200	1,6	0,302	$\delta=0,0012$
			$\delta_x=0,00034$
0,5312	1,64	0,303	$I_{0,95}=\pm 0,0015$
0,4199	1,3	0,304	$A=\pm 0,5\%$
0,4607	1,4	0,299	
Визначення парацетамолу			
			$\bar{X}=0,223$
5,4	0,223	0,223	$\delta=0,001235$
6,0	0,224	0,224	
6,1	0,223	0,223	$\delta_x=\pm 0,0054$
4,85	0,221	0,221	$I_{0,95}=\pm 0,00153$
5,3	0,222	0,222	$A=\pm 0,67\%$
Визначення кофеїну-бензоату натрію			
0,5132	1,6	0,0394	$\bar{X}=0,0397$
0,5082	1,6	0,0398	$\delta=0,000194$
0,5152	1,62	0,0398	$\delta_x=\pm 0,00009$
0,5169	1,62	0,0397	$I_{0,95}=\pm 0,00024$
0,5207	1,64	0,0399	$A=\pm 0,6\%$
			$M=0,0397 \pm 0,00024$

Примітка. К 0,1 н. розчину соляної кислоти дорівнює 1,01.

Точну наважку одного порошку розчиняють у 5 мл етилового спирту в мірній колбі місткістю 100 мл, розчин доводять очищеною водою до мітки. 10 мл розчину вміщують у конічну колбу, додають 2—3 краплі розчину метилового червоного і титрують 0,1 н. розчином ідкого натру до жовтого забарвлення. 1 мл 0,1 н. розчину ідкого натру відповідає 0,01802 г ацетилсаліцилової кислоти (1).

До відтитрованої рідини додається 15 мл розведеної сірчаної кислоти, 5 мл 10% розчину калію броміду, 5 крапель розчину метилового червоного і титрують 0,1 н. розчином калію бромату до зникнення червоного забарвлення. 1 мл 0,1 н. розчину калію бромату відповідає 0,003779 г парапетамолу (2).

Точну наважку — 0,5400 г розчиняють у 3—5 мл етилового спирту, додають 10 мл очищеної води, 15 мл ефіру етилового, 3 краплі розчину метилового оранжевого і титрують 0,1 н. розчином хлороводневої кислоти до рожевого забарвлення водного розчину. 1 мл 0,1 н. розчину хлороводневої кислоти відповідає 0,0232 г кофеїну-бензоату натрію (1).

Висновок

Опрацьовано методику аналізу лікарської суміші, яка характеризується простотою визначення і легко реалізується в умовах аптеки.

1. Бушкова М. Н., Рапанорт Л. И., Ковалчук Т. В. и др. Анализ лекарств в условиях аптеки.— К.: Здоров'я, 1975.— С. 111—185.
2. Максютина Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм.— К.: Здоров'я, 1976.— С. 108—110.

Надійшла в редакцію 07.04.92

ЮВІЛЕЙ

УДК 615.15.92 (Беряк)

РОМАН ОЛЕКСІЙОВИЧ БЕРЯК

(до 60-річчя від дня народження)

18 серпня 1992 року виповнилося 60 років від дня народження генерального директора Львівського хіміко-фармацевтичного виробничого об'єднання «Львівфарм» Романа Олексійовича Беряка.

Р. О. Беряк народився в м. Львові. Після закінчення в 1954 році Львівського політехнічного інституту працював на різних посадах на заводі «Теплоконтроль», потім директором Львівського заводу газової апаратури, першим заступником голови Львівської міської Ради народних депутатів. З 1972 по 1985 рік — директор Львівського хіміко-фармацевтичного завodu, з 1986 року — генеральний директор Львівського хіміко-фармацевтичного об'єднання «Львівфарм».

За час роботи на підприємстві Роман Олексійович зарекомендував себе вмілим керівником та висококваліфікованим спеціалістом. Багато сил і енергії вкладено ним у створення матеріально-технічної бази об'єднання.

За двадцятирічний період роботи на об'єднанні за його активною участю побудовано таблетковий цех, адміністративно-побутовий кор-



чус, проведено реконструкцію ампульного та хімічного цехів. Тільки за останні роки побудовано ампульний цех заводу скловиробів, розрахований на випуск 300 мільйонів порожніх скляних ампул на рік, і автотранспортний цех, а також повністю реконструйовано Дроговизький хіміко-фармацевтичний завод на площах колишнього спиртозаводу.

Р. О. Беряк активний ініціатор розвитку хіміко-фармацевтичної промисловості на Галичині. Сьогодні до складу ЛХФВО «Львівфарм» входять Львівський хіміко-фармацевтичний завод, Львівський завод скловиробів, Дроговизький хіміко-фармацевтичний завод. ЛХФВО «Львівфарм» спеціалізується по випуску лікарських засобів у вигляді ампул, таблеток, мазей, напівфабрикатів, розчинів та ін. Номенклатура становить 56 назв і щорічно оновлюється на 5—12%.

Р. О. Беряк активний організатор науково-технічного прогресу на заводі, автор майже 20 наукових робіт, в т. ч. п'яти авторських свідоцтв. Активно підтримує наукову думку спеціалістів об'єднання, де працюють три кандидати наук.

За ініціативою Романа Олексійовича почалося плідне співробітництво з рядом зарубіжних фірм (Польфа, Польща; Лек, Словенія; Карло Ерба, Фарміталія; Хіноїн А. О., Угорщина та ін.) у створенні лікарських препаратів. Серед них — серміон, редергін та ін. У стадії спільніх розробок знаходяться більше 10 високоефективних препаратів.

Роман Олексійович користується повагою працівників об'єднання, приділяє велику увагу поліпшенню умов їх праці та відпочинку. За його активною участю побудовані оздоровчі бази у Закарпатті та Севастополі, ведеться будівництво нового корпусу для допоміжних служб об'єднання. Самовіддана праця Р. О. Беряка відзначена нагородами. Багато років він проводить велику громадську роботу у м. Львові.

Своє 60-річчя Роман Олексійович зустрічає в розквіті творчих сил і нових планів. Працівники хіміко-фармацевтичної галузі і фармацевтична громадськість широко вітають Романа Олексійовича з славним ювілеєм, зичать йому міцного здоров'я і творчих сил в напруженій роботі по випуску лікарських засобів.

Концерн «Укрмедбіопром»,
ЛХФВО «Львівфарм»,
НВО «Укрфармація».

РЕЦЕНЗІЇ

УДК 614.27

В. И. Криков, В. И. Прокопишин. Организация и экономика фармации.— М.: Медицина, 1991.— 38, 22 ум. друк. арк.

Фармацевтична громадськість завжди щиро вітала і вітає вихід у світ кожної друкованої праці, яка збагачує фармацевтичну науку і допомагає фармацевтичним працівникам в їх роботі, підвищенні кваліфікації, майстерності. Якраз такої характеристики заслуговує і вихід у світ цього підручника.

Підручник має чотири розділи: перший — «Організація лікарського забезпечення населення» (1—13 глави), другий — «Облік і звітність в аптеках» (14—23 глави), третій — «Планування господарської та фінансової діяльності» (24—30 глави), четвертий — «Управління фармацевтичною службою» (32—40 глави).

На початку книжки вміщено передмову

(с. 3—4), в якій наводиться основний зміст підручника та вступ (с. 4—5). Позитивним є те, що у вступі вперше для таких підручників наводиться визначення дисципліни «організація та економіка фармації».

Спроби дати визначення даної дисципліні були зроблені в журналі «Фармация» № 1 за 1982 р. (с. 55), «Фармацевтичному журналі» № 3 за 1979 р. (с. 54), Матеріалах I з'їзду фармацевтів Таджикистану (Душанбе, 1979 р., с. 39), Тезисах III всесоюзного з'їзду фармацевтів (Кишинів, 1980 р., с. 327). Ми вважаємо їх правомірними. В інших доступних літературних джерелах таких визначень нами не знайдено, хоч про них згадується у вступі рецензованого підручника (с. 4—5).

Зрозуміло, що наведене визначення науки «організація та економіка фармації» в

© Колектив авторів, 1992

майбутньому може зазнати тих або інших змін, але важливо, що цьому вже покладений початок.

Слід зазначити, що побудова підручника в основному задовільна і відбиває зміст цієї науки.

Перший розділ підручника цілком відповідає його назві та висвітлює стан історії розвитку фармації, основні принципи організації лікарської допомоги населенню, структуру аптечної служби, номенклатуру аптечних установ та перспективи їх розвитку, функції та завдання, а також структуру аптек, як основної ланки організації лікарської допомоги населенню, зміст роботи та влаштування структурних підрозділів аптек, організацію їх праці по виготовленню, контролю та відпуску ліків за рецептами лікарів, наукову організацію праці, постачання, визначення потреби в лікарських засобах, інформацію про лікарські засоби, організацію санітарно-освітньої роботи серед населення.

Розділ другий висвітлює в основному всі питання обліку товарно-матеріальних цінностей, грошових коштів та рецептури, праці та заробітної плати, проведення інвентаризації та ін.

Основним недоліком цього розділу є відсутність порядку складання балансу діяльності аптеки, хоч і наведено окремі документи (оборотні відомості, схеми та ін.), а також і те, що автори посилаються на форми обліку, але самих форм (хоча б основних) не наводять, що створює неузручності в користуванні цим розділом.

У третьому розділі йдеться про планування господарсько-фінансової діяльності аптечних установ. У цьому розділі розглядаються методики планування основних показників господарсько-фінансової діяльності аптеки: товарообороту, торговельних накладень, витрат обігу товарних запасів, результатів діяльності штатного персоналу. Проте доцільно було б навести і розміри оплати праці аптечних працівників.

У переліку номенклатури аптечних установ автори наводять такі установи, як цент-

ральні міські аптеки, хоч фактично положення є про центральні районні аптеки.

На сторінці 393 йдеться про фінансовий план. Крає було б навести фінансовий план в його розгорнутому вигляді як по-прибутках, так і по витратах. Навряд чи доцільно було наводити моделі госпрозрахунку (с. 490—500), які вже зазнали змін, тим більше що вони мають дискусійний характер.

Останній — четвертий розділ присвячений питанням управління, фармацевтичній етиці і деонтології, підготовці фармацевтичних кадрів, основам трудового законодавства та іншим питанням. На нашу думку, цей розділ доцільно було б помістити переднім. Проте це не є помилкою.

Було в крає також замість слів «фармацевтическими учреждениями и предприятиями» (с. 5, 4—5 рядок зверху) написати «аптечными учреждениями», оскільки ці поняття нерівнозначні. У підручнику якраз йдеться про аптечні установи (аптеки, аптечні склади (бази), лабораторії), а не про фармацевтичні установи і підприємства (фармацевтичні заводи, фабрики, учебні заклади, аптеки, склади, лабораторії).

Допущена також помилка на с. 4, 17 рядок зверху, де зазначено, «что аптечные учреждения страны в ближайшие годы перейдут на полный хозяйственный расчет и самофинансирование». Це не відповідає дійсності, оскільки на госпрозрахунок аптечні установи були переведені у 1923—1924 роках. На бюджетному утриманні залишилися тільки аптеки, які перебувають у штаті лікувальних закладів.

У цілому підручник заслуговує загального схвалення і відіграє позитивну роль у підготовці фармацевтичних кадрів та підвищенні кваліфікації практичних працівників.

M. С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., I. M. ГУБСЬКИЙ, В. В. ОГОРОДНИК, Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, Л. Г. МОСКАЛЕНКО, Н. Б. БОВК, кандидати фармац. наук

Надійшла в редакцію 18.02.92.

УДК 547(07.072)

В. П. Черных, В. И. Гридасов, И. С. Гриценко, Т. А. Колесников, Е. Л. Снитковский, Е. М. Сопельник, Л. А. Шемчука, Е. М. Князь, С. Н. Коваленко, С. В. Ставничук. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии: Учеб.-метод. пособие для вузов / Под ред. В. П. Черных.—Х.: Высш. шк., Изд-во при ХГУ, 1989.—384 с.

За час свого майже двохсотрічного розвитку органічна хімія нагромадила величезний фактічний матеріал, обсяг якого дедалі збільшується. Вона щільно зв'язана з різномірними галузями науки. Органічна хімія розвиває інтелект і є обширною і різновідбічною частиною загальнолюдської культурної спадщини. Зв'язок хімії з професійними завданнями важко переоцінити.

У фармацевтичному інституті (факуль-

теті) органічна хімія — фундаментальний предмет, що становить теоретичну базу для наступного вивчення аналітичної, біологічної, токсикологічної, фармацевтичної та інших хімій. Підвищення якості підготовки провізорів вимагає забезпечення студентів сучасною навчальною літературою. Робота з книжкою — це не тільки необхідна умова формування спеціаліста, але і найважливіша передбудова світоглядного становлення, культурного, гуманітарного і морального

© I. O. Сухомлинова, О. К. Сухомлинов

виховання. Дедалі зростає роль самостійної роботи студентів по опануванню знань. Сучасна дидактика вважає самоосвіту вищим етапом навчання і тому збільшується значення книжки, особливо учбової.

Рецензований «Посібник до лабораторних і семінарських занять з органічної хімії», написаний колективом молодих вчених на чолі з проф. В. П. Черніх, заповнює ту прогалину в хімічній літературі, яка існує щодо навчально-методичних посібників для фармацевтичних вузів (факультетів).

Учбовий посібник являє собою навчально-методичний комплекс, що складається з методичних рекомендацій і практикуму. Книжка підготовлена відповідно до програми, затвердженої ДУУЗ МОЗ СРСР (1982 р.). Прийнятий авторами план викладення матеріалу, на нашу думку, найбільш придатний для вивчення органічної хімії. У посібнику витримується принцип поступового ускладнення і спадкоємності матеріалу. Книжка складається з вступу, тематичного плану лекцій і лабораторних занять. Посібник включає детальний зміст лабораторних занять (теоретичних і практичних) на II (19 заняття) і IV семестрі (17 заняття). Для кожного заняття зазначено тему, основні теоретичні питання, ключові терміни, які дають можливість студентам вивчити всі найважливіші поняття, запам'ятати терміни і розширити свій хімічний словник. Для кожного заняття вміщені завдання і вправи для аудиторної і позааудиторної роботи, які згруповані за темами.

Розв'язання завдань з органічної хімії є ефективним засобом закріплення знань, стимулює інтерес до глибокого вивчення предмета, причому завдання являють собою приклади не тільки з органічної хімії, але і з фармацевтичною практикою.

Автори приділили велику увагу роботі з моделями молекул, а також стереохімічним поняттям, які дають можливість будувати заняття на основі просторових уявлень. У книзі знайшли відбиття спектроскопічні методи, що у цей час стали основними для встановлення структури органічних речовин: електронна спектроскопія (УФ і видима ділянка), ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР), мас-спектрометрія. Слід відмітити, що зазначені методи увійшли до Фармакопеї СРСР XI видання. Наведено прилади, що застосовуються для структурного аналізу.

Книжка знайомить студентів з правилами роботи в хімічній лабораторії, основними вимогами техніки безпеки, правилами надання першої допомоги потерпілим. Позитивним є те, що автори не лише наводять описання обладнання хімічної лабораторії, його призначення, але й ілюструють посібник чудово виконаними рисунками. Слід відмітити, що ілюстрації відповідають високим вимогам: це і їх якісне технічне виконання, і доступність для розуміння, і високі естетичні якості. Червоною ниткою через усю книжку проходять описи практичних занять, без яких неможливо навчити студентів основ органічної хімії. Відомий вчений і педагог М. О. Каблуков вважав, що краще зовсім не викладати хімію, ніж викладати її тільки по книзі.

При описані лабораторної роботи наводиться перелік необхідного посуду, прила-

дів, реактивів, методика виконання експерименту. У разі необхідності подаються рисунки приладів, з якими студенти будуть працювати. Використання у практикумі маленьких кількостей речовин сприяє бережливому витрачанню реактивів, а також формуванню уважного ставлення до навколошнього середовища.

Автори прагнули до того, щоб розвивати самостійність студентів у роботі. Тому до кожного практичного заняття наведено питання і завдання. Вміння давати правильні відповіді на питання і розв'язувати завдання є свідченням глибокого засвоєння матеріалу. Відомості про результати спостережень, одержаних при виконанні лабораторних робіт, дають можливість увізнати їх з відповідним теоретичним матеріалом.

Відбір понять, що підлягають засвоєнню, автори здійснили з урахуванням їх практичної необхідності для майбутнього провізора.

Опис кожного заняття закінчується списком рекомендованої літератури, в якій входять тексти лекцій В. П. Черніх і Б. С. Зіменковського, рекомендовані МОЗ України як методичні матеріали для позааудиторної роботи студентів (1989 р.). Вони є частиною навчально-методичного комплексу.

Автори прагнули показати сучасний стан органічної хімії, приділяючи увагу механізмам і структурним факторам органічних реакцій.

Майбутньому провізору доведеться вирішувати практичні завдання, користуючись міждисциплінарними підходами. У посібнику цьому приділяють достатню увагу (питання і завдання, зв'язані з професією: методи ідентифікації, кількісне визначення органічних речовин, у тому числі фармацевтичних препаратів). У книзі поряд з міждисциплінарним додержувалися системного підходу.

Викладений у посібнику навчальний матеріал — це основа, на якій викладач може розгорнати на заняттях діалог. До того ж він має можливість переводити окремих студентів на навчання за індивідуальними навчальними планами, збільшувати обсяг самостійної роботи студентів. Слівторчість викладача і студента починається з спільногон конструктування навчального процесу, чому сприяє редакційний «Посібник до лабораторних і семінарських занять з органічної хімії».

У книзі передбачено чотири колоквіуми і контрольна робота для перевірки засвоєння студентами певних розділів органічної хімії, описано три заликових заняття.

До Державного перевідного екзамену складено 309 питань, крім того, пропонується написати схему перетворень з обов'язковою назвою вихідних, проміжних і кінцевих продуктів (схем налічується 100).

У додатку до книжки наводяться загальні відомості про комп'ютери, описано програми, які використовуються на практичних заняттях. Пакет учбових програм створений на кафедрі органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту.

Довідковий матеріал представлений у вигляді двох таблиць: властивості органічних сполук і властивості мінеральних кислот. Є перелік синтезів органічних сполук, описаних у посібнику, покажчик

синтезів органічних сполук за методами їх одержання.

«Посібник до лабораторних і семінарських занять з органічної хімії» являє собою новий тип учбового посібника. Атори поставили собі за мету максимально полегшити вивчення органічної хімії, прищепити студентам прагнення активно опанувати предмет. Основні розділи курсу ілюстровані сепією завдань, питань і вправ.

І все ж книжка має ряд недоліків. Зокрема в тексті допущені недбалості, зустрічаються, наприклад, такі вислови: «Органическая химия необходима студенту...» (с. 3), «...уметь ответить на некоторые теоретические вопросы» (с. 4), «...при частом перемешивании, заранее поместив на дно сосуда 2—3 кипятильных камешка...» (с. 9), «данная методика требует определенных навыков работы, что затрудняет ее применение» (с. 33), «...какая кривая... соответствует какому соединению» (с. 62), «от нерастворимых примесей или грязи...» (с. 92), «происходит омыление и расщепление ацетоуксусного эфира» (с. 216), «поместите в сухую пробирку 1 лопаточку мочевины» (с. 225), «небольшое количество (на конце шпателя)...» (с. 231), «напишите уравнения цепи реакций...» (с. 229, 233, 264), «раствора едкого натра» (с. 246), «небольшое количество (на кончике лопаточки)...» (с. 280), «объясните реакции» (с. 330).

У деяких випадках автори використовують застарілу номенклатуру: «...соляной кислоты...» (с. 243, 244 та ін.), «перекисных соединений...» (с. 246). Зустрічається старе

написання слова «иод» замість «йод» (с. 34, 139, 147 та ін.). На с. 33 наведена формула берлінської лазури. У цей час її розглядають як змішаний ціаноферат (ІІ) калію заліза (ІІІ).

Не можна погодитися з тлумаченням термінів градус і процент (с. 143). Відмічені незначні недоліки легко усунути при перевиданні учбового посібника. Ми вважаємо, що при цьому автори врахують і інші наші побажання: включити питання про наукові дослідження будови органічних сполук та лікарських речовин М. О. Валіашка та його школи, відбити завдання хімічної екології, у кінці посібника вмістити відповіді на складні питання і завдання.

На закінчення слід відмітити, що вихід у світ «Посібника до лабораторних і семінарських занять з органічної хімії» В. П. Черних, В. І. Гридава, І. С. Грищенка, Т. О. Колесникової, Є. Л. Снітковського, О. М. Сопельник, Л. А. Шемчука, О. М. Князь, С. М. Коваленка, С. В. Ставничук, безумовно, сприятиме удосконаленню фармацевтичної освіти і підвищенню якості підготовки провізорів. Ми вважаємо, що книжка буде користуватися успіхом у студентів і викладачів фармацевтичних та медичних вузів та спеціалістів суміжних професій.

І. О. СУХОМЛИНОВА, канд. фармац. наук,
О. К. СУХОМЛИНОВ, д-р фармац. наук

Надійшла в редакцію 15.08.91

НОВІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ, ЩО НАДСИЛАЮТЬСЯ В РЕДАКЦІЮ «ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

ШАНОВНІ АВТОРИ!

З переходом журналу на нові умови роботи до матеріалів, що надсилаються в редакцію, ставляться такі вимоги:

1. Обсяг оригінальних статей не повинен перебільшувати 4 с. машинописного тексту через два інтервали разом з ілюстративним матеріалом (табл., рис.) і списком літератури. Підписи до рисунків слід вписувати у текст статті. Зверх зазначеного обсягу необхідно додавати короткі ($\frac{1}{4}$ с.) резюме і реферат.

2. Обсяг короткого повідомлення не повинен перебільшувати 2,5 с. машинописного тексту разом з ілюстративним матеріалом і списком літератури.

3. Обсяг огляду літератури не повинен перебільшувати 8 с. разом із списком літератури, в якому має бути не більше 30 джерел, що вийшли у світ протягом останніх 5-ти років.

4. Кількість формул та індексів слід максимально обмежувати, літери грецького і латинського алфавітів виносити на поле і обводити грецькі — червоним, а латинські — синім олівцем.

5. Статті мають бути максимально стислими, у висновках окремим пунктом слід відбивати значення роботи для практичної фармації.

При недодержанні зазначених вимог редакція буде повернати авторам статті не розглядаючи.

РЕДАКЦІЯ

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,
НАДРУКОВАНИХ У «ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ»
ЗА 1992 РІК**

- Абелян В. А. 4 (25)
 Амосов Н. С. 4 (54), 5—6 (24)
 Ангелуца П. О. 1 (23)
 Андреева Г. А. 3 (59)
 Андріюк О. М. 3 (91)
 Арзамасцев О. П. 1 (76)
 Артемченко С. С. 2 (74)
 Ахметходжаєва Н. М. 3 (92)
 Ахтanova Н. К. 4 (54)
- Багрій О. К. 3 (92), 4 (90), 5—6 (86)
 Балабан Н. П. 2 (45)
 Баранова А. О. 5—6 (50)
 Баранова Н. В. 2 (74)
 Басма Е. М. 5—6 (57)
 Бездітко Н. В. 2 (37)
 Безкоровайний В. І. 4 (7)
 Безугла О. П. 5—6 (40)
 Безуглій П. О. 4 (43)
 Беленічев І. Ф. 5—6 (38)
 Бензель Л. В. 2 (64)
 Берегова О. Г. 4 (61)
 Березняков І. Г. 4 (72, 75)
 Беряк Р. О. 5—6 (87)
 Бейкін С. Г. 1 (78), 3 (74)
 Бідниченко Ю. І. 3 (73)
 Білобрин С. О. 3 (35)
 Білоус Л. І. 2 (29), 4 (22)
 Бірюк І. А. 2 (57)
 Білюкова Т. О. 3 (59)
 Блавацька О. Б. 1 (68), 4 (77)
 Богданов А. М. 3 (84)
 Бойко А. Л. 2 (79)
 Бойко О. Є. 3 (68)
 Борзунов Є. Є. 1 (56), 3 (65), 4 (69)
 Бригіда Н. В. 4 (43)
 Брюзгінова Л. П. 1 (32)
 Бубенчикова В. М. 1 (87), 3 (83), 4 (71)
 Бублик М. П. 4 (80)
 Бударін Л. І. 4 (73)
 Бурба О. Н. 2 (50)
 Буряк В. П. 3 (53)
 Бушуева І. В. 3 (65)
- Василенко Л. Ю. 5—6 (84)
 Васильєва Л. Г. 1 (20)
 Васюк С. О. 3 (53)
 Великий Д. Л. 2 (53)
 Венгер П. І. 3 (38)
 Вікторов О. П. 1 (23), 4 (30), 5—6 (74)
 Вишневська Л. І. 5—6 (53)
 Вишневський О. В. 1 (61)
 Вовк Н. Б. 5—6 (45)
 Волкова Т. І. 2 (45)
 Воловик В. Г. 1 (31)
 Волох Д. С. 1 (3, 46)
- Гайовий В. П. 5—6 (76)
 Ганіткевич М. І. 1 (58), 2 (34)
 Гапоненко Я. С. 1 (78), 3 (74)
 Георгієвський В. П. 1 (32), 2 (12), 4 (4),
 5—6 (10, 14)
 Герасимчук Т. В. 2 (75), 4 (87)
 Герман В. М. 4 (39)
 Гладищев В. В. 1 (64), 2 (70)
 Гладун Я. Д. 2 (87)
 Глебова Л. М. 4 (17)
 Глубоков С. Г. 5—6 (19)
 Головкін В. О. 1 (64), 4 (61)
 Голопихо Л. І. 4 (30)
 Городецька З. В. 3 (81)
 Грінченко В. А. 5—6 (20)
- Грибик Є. М. 3 (68)
 Гриценко О. М. 2 (85), 3 (38), 5—6 (15)
 Гром О. Л. 4 (58)
 Грошовий Т. А. 1 (72), 2 (8), 3 (65),
 5—6 (59)
 Грубник І. М. 2 (58), 3 (55, 80)
 Губський І. М. 1 (43), 5—6 (88)
 Гугнін В. М. 1 (78), 3 (74)
 Гудзенко О. П. 2 (62)
 Гулак Р. Ф. 2 (67)
 Гунько В. Г. 5—6 (50)
 Гусакова Л. В. 1 (64), 2 (70)
 Гутман Р. І. 4 (17)
- Данельянц В. А. 3 (72)
 Дащевський А. М. 4 (69)
 Дегтярьова Т. В. 5—6 (84)
 Демченко В. О. (72), 5—6 (59)
 Денисов М. Д. 4 (79)
 Дихтяров С. І. 1 (32), 4 (9, 25),
 5—6 (14)
 Дмитрієва С. А. 2 (50)
 Дмитрієвський Д. І. 4 (15)
 Долганенко Л. Г. 4 (80)
 Долиніна І. Д. 1 (16)
 Драник Л. І. 4 (80)
 Дроговоз С. М. 2 (37), 3 (93), 4 (36, 43)
 5—6 (35)
 Дуєва О. В. 4 (61)
 Дьоготь А. В. 5—6 (24)
- Євсєєв Р. М. 5—6 (11)
 Єгоров І. А. 4 (85).
- Жарко Т. Р. 5—6 (20)
 Жданов Р. І. 5—6 (40)
 Жовтяк В. М. 5—6 (13)
- Загорій В. О. 4 (79)
 Загоровська Л. Т. 1 (43), 2 (21), 4 (11),
 5—6 (88)
 Захарченко Г. А. 1 (20)
 Зініхіна В. І. 4 (58)
 Зімениковський Б. С. 1 (41, 58), 2 (34),
 4 (5)
 Зінченко А. А. 4 (51)
 Зінченко Л. І. 5—6 (84)
 Зоря Б. П. 2 (57), 5—6 (67)
 Зупанець І. А. 2 (37), 4 (36)
- Іванов Л. В. 5—6 (40)
 Ігольникова О. П. 3 (92)
- Кабачна А. В. 2 (53)
 Кабачний П. І. 3 (81)
 Казакова В. С. 5—6 (19, 84)
 Казарінов М. О. 3 (65), 4 (8)
 Калашников В. П. 4 (64), 5—6 (68)
 Калошина Н. О. 2 (50)
 Каленюк Т. Г. 1 (41, 81), 2 (90)
 Касьяненко В. А. 3 (84)
 Касьяненко В. В. 3 (84)
 Кеудон Распхон 3 (80)
 Киричок Л. М. 5—6 (45)
 Клименко І. Н. 2 (41)
 Ключко Г. К. 3 (16)
 Кобильник І. В. 3 (68)
 Кобзар А. Я. 3 (38), 5—6 (15)
 Коваленко Н. В. 4 (22)
 Коваленко В. І. 5—6 (11)
 Коваленко С. І. 5—6 (38)

- Ковальов І. П. 3 (72), 4 (71, 80)
 Ковалъчук Т. В. 4 (87)
 Кожакіна І. П. 3 (65)
 Козирєва А. О. 4 (90), 5—6 (86)
 Козлова І. Г. 2 (62), 3 (87)
 Колесник Ю. А. 4 (54)
 Коломоєць І. І. 3 (73)
 Колтун П. С. 3 (91), 4 (90), 5—6 (86)
 Комаріця І. Д. 4 (39)
 Комісаренко М. Ф. 5—6 (24)
 Кондратюк В. И. 1 (93), 5—6 (3, 8)
 Коритнюк Р. С. 1 (56), 2 (79)
 Корнієвський Ю. І. 5—6 (24)
 Кравченко Т. М. 1 (64), 2 (70),
 Красильникова В. І. 3 (38)
 Краснопольський Ю. М. 1 (49), 2 (60)
 Краснiansкий Г. М. 3 (84)
 Крученко І. П. 5—6 (3)
 Кручинкина С. А. 5—6 (24)
 Кубрак З. В. 1 (79)
 Кузьменко С. А. 2 (66)
 Кукас Г. І. 4 (61)
 Куріянов-Ашин Е. Г. 2 (45),
 5—6 (50)
 Курик М. В. 3 (38)

 Лебеда А. П. 1 (25, 28), 3 (42)
 Левицька О. Р. 4 (58)
 Литвиненко В. І. 1 (31, 87), 3 (83),
 4 (7, 54, 72), 5—6 (24)
 Литовченко Р. Г. 1 (18)
 Лукашова С. М. 2 (28)
 Лук'янчук В. Д. 2 (62), 3 (59)
 Любін В. Й. 1 (72), 3 (65), 5—6 (59)
 Ляпунов М. О. 5—6 (40)

 Магерамова А. В. 4 (17)
 Мазулін О. В. 2 (50)
 Мазур І. А. 5—6 (38)
 Макаревич І. Х. 4 (10)
 Маковецький В. П. 2 (62)
 Максименко Т. І. 2 (41)
 Максимович Я. А. 3 (68)
 Максютіна Н. П. 1 (85)
 Макуріна Г. І. 2 (70)
 Мальцев В. І. 5—6 (3)
 Манджиладзе Т. Ю. 5—6 (71)
 Маркова О. В. 1 (72), 5—6 (59)
 Медведовський А. О. 2 (75), 4 (87)
 Мельник Н. С. 4 (79)
 Мензелев Р. Ф. 1 (49), 2 (60)
 Минка А. Ф. 3 (49), 4 (64)
 Мисевра Л. М. 4 (17)
 Мнушко З. М. 1 (91), 2 (82),
 5—6 (81)
 Мозуль В. І. 2 (50)
 Мороз С. М. 1 (23)
 Морозова І. М. 2 (21)
 Москаленко Л. Г. 1 (37, 43), 2 (21),
 4 (11), 5—6 (88)
 Московець Н. С. 3 (95 некролог)
 Мохорт М. А. 5—6 (45)
 Мужановський Е. Б. 4 (67)
 Музальова Н. В. 4 (48)
 Музика Т. Ф. 4 (17)
 Муравйов І. О. 4 (48), 5—6 (71)
 Мусієнко Н. М. 5—6 (81)

 Некрошус О. С. 1 (76)
 Немченко А. С. 2 (24), 3 (31), 4 (15)
 Нечай Р. Є. 3 (78), 5—6 (73)
 Новикевич А. М. 4 (58)
 Носкова Л. А. 4 (17)

 Оболенцева Г. В. 1 (32), 5—6 (14)
 Овчинникова М. М. 1 (95)
- Огородник В. В. 5—6 (88)
 Огурцов В. В. 4 (64)
 Омельченко О. Г. 1 (18), 3 (3), 4 (17)
 Онер Б. 1 (88)
 Павлюк Ю. В. 2 (8), 5—6 (11, 13)
 Павлюченко О. О. 3 (35)
 Парновський Б. Л. 1 (9, 41), 2 (88),
 4 (19)
 Пашнєв П. Д. 2 (58), 3 (55), 3 (80)
 Пашнєв Р. О. 3 (55, 80)
 Педаш В. Ф. 3 (55)
 Перевозченко І. І. 5—6 (15)
 Перцев І. М. 1 (46), 4 (11, 19),
 5—6 (45, 50)
 Петренко В. В. 2 (57, 74), 3 (53) 5—6
 (67)
 Печаєв В. К. 2 (8)
 Пешехонова Л. А. 2 (67)
 Пільсько Г. Т. 2 (67)
 Пилипчук Л. Б. 1 (85)
 Плющ С. І. 2 (37)
 Подколзіна Р. І. 4 (15)
 Подолець Т. Т. 5—6 (74)
 Полук І. І. 1 (83)
 Покотило Л. М. 4 (17)
 Пономаренко М. С. 1 (43, 56), 2 (21, 89),
 4 (11, 19), 5—6 (88)
 Попов А. І. 5—6 (56)
 Попов Д. В. 1 (23)
 Попова В. І. 1 (79)
 Попова Т. Д. 1 (13)
 Попова Т. Г. 5—6 (68)
 Попова Н. В. 1 (31), 3 (83)
 Попова Т. П. 1 (31, 87), 3 (83),
 4 (54, 71)
 Понцелуєва Л. А. 2 (45), 5—6 (50)
 Предко В. С. 1 (43, 56), 4 (19)
 Прошуніна Д. В. 1 (61)

 Ранхель Санчес. 4 (43)
 Распутняк С. Г. 5—6 (3)
 Резніченко А. А. 4 (51)
 Риженко І. М. 4 (86)
 Рогова Є. А. 1 (78)
 Роговська Л. Я. 2 (64)
 Росик Г. Г. 4 (51)
 Руденко В. П. 3 (62)
 Руленко І. А. 4 (54)
 Румянцева Ж. М. 3 (43)
 Русскіх С. Л. 3 (74)
 Ручкін В. Є. 4 (54)

 Савченко Н. В. 1 (54)
 Савченкова Л. В. 2 (62)
 Садівський В. М. 2 (74), 5—6 (67)
 Сало М. П. 3 (8)
 Сальникова С. І. 5—6 (35)
 Самілова Р. Д. 1 (83)
 Саушкина А. С. 2 (41)
 Сахарчук І. І. 4 (73)
 Свєчнікова А. Н. 3 (92)
 Свінчук В. С. 5—6 (69)
 Семенішин Є. М. 3 (68)
 Семенов А. М. 2 (37)
 Сеньків Н. П. 3 (49)
 Сербін А. Г. 3 (62)
 Серединська Н. М. 5—6 (45)
 Сеникова І. Г. 1 (49), 2 (60)
 Січна Н. І. 4 (22)
 Силка Л. І. 1 (46)
 Синяк В. В. 3 (11)
 Синяк Р. С. 5—6 (38)
 Слишков В. С. 4 (43)
 Соболевський В. П. 4 (92)
 Сопельник І. М. 2 (24)
 Слесівцева З. С. 5—6 (84)

- Спіженко Ю. П. 1 (3)
 Спіридонов В. Н. 5—6 (14)
 Стеблюк П. М. 5—6 (38)
 Столлярчук О. О. 5—6 (76)
 Стоянович С. С. 2 (50)
 Суходуб Л. Ф. 3 (84)
 Сухомлинов О. К. 5—6 (88)
 Сухомлинова І. О. 5—6 (88)
 Сиркевич О. Р. 3 (65)
- Тазі Анас 2 (82)
 Талашова С. В. 5—6 (24)
 Тарасюк В. В. 5—6 (81)
 Терещук С. І. 4 (58)
 Тішкін В. С. 4 (61)
 Тихонов О. І. 2 (69), 5—6 (53)
 Ткаченко Н. М. 3 (62)
 Ткачук Г. В. 4 (90)
 Тодорова В. І. 3 (38)
 Толочко В. М. 2 (90)
 Тржечінський С. Д. 5—6 (24)
 Троцький В. І. 3 (68)
 Тюкавкіна Н. С. 4 (54)
- Устянич Є. П. 5—6 (63)
- Фартушний А. Ф. 4 (67)
 Федечко І. М. 1 (58), 2 (34)
 Федущак Н. К. 1 (81)
 Федущак А. Л. 1 (81)
 Флейш Н. Л. 1 (61)
 Френкель Л. А. 5—6 (14)
 Фурса М. С. 5—6 (24)
- Хамайко В. О. 2 (79)
 Хоменко В. Я. 2 (8)
 Христенко Л. А. 5—6 (84)
 Царевська М. М. 3 (59)
-
- Цаль О. Я. 2 (64)
 Цимбал Л. В. 5—6 (40)
- Чабан І. Г. 4 (39)
 Чекман І. С. 1 (83), 2 (66), 4 (73, 84),
 5—6 (29, 76)
- Червін А. І. 2 (67)
 Червоненко Н. М. 2 (29)
 Чередищенко В. Д. 2 (17)
 Черних В. П. 1 (91), 3 (19), 5—6 (3)
 Черниш В. С. 3 (14)
 Черниш Л. Я. 3 (72)
 Чміхало Н. В. 3 (31)
 Чорнуха В. М. 2 (24), 3 (31)
 Чопик І. І. 1 (81)
 Чорнобай В. Г. 3 (81)
 Чувілін В. В. 2 (28), 3 (65)
 Чуешов В. І. 2 (58), 3 (55, 80)
- Швагер І. Г. 5—6 (84)
 Швець В. І. 1 (49), 2 (60)
 Шевченко Л. Д. 4 (19), 5—6 (19, 84)
 Шкадова А. І. 5—6 (68)
 Шпильовий О. М. 1 (95)
 Шостенко Ю. В. 3 (72)
 Штефан Л. М. 4 (43)
 Шумейко В. М. 5—6 (80)
 Шумило Т. В. 1 (56)
- Щербак О. В. 5—6 (74)
 Щербина О. М. 2 (41), 3 (76)
- Юрченко В. В. 2 (21)
 Юцковський А. Д. 2 (70)
- Яворська Л. П. 3 (49)
 Яковleva Л. В. 2 (37)
 Янішевська Н. О. 5—6 (15)
 Ярних Т. Г. 5—6 (53)
 Ячевська Т. В. 2 (67)

ШАНОВНІ ДРУЗІ

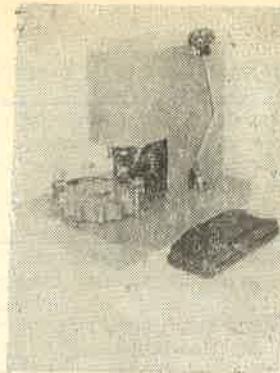
ОСКІЛЬКИ ЦЕЙ НОМЕР ЖУРНАЛУ є ОСТАННІМ У 1992 РОЦІ, ЗАЗДАЛЕГІДЬ ВІТАЄМО ВАС З НОВИМ, 1993 РОКОМ!

ЗИЧИМО ВАМ ЩАСТЯ, ЗДОРОВ'Я И УСПІХІВ.

РЕДАКЦІЯ

Содержание

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВАМИ — ОБЩАЯ ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ, ПРАКТИКИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ. Мальцев В. И., Кондратюк В. И., Черных В. П., Распутняк С. Г., Крученко И. Ф.. Состояние и перспективы обеспечения населения Украины лекарственными средствами. 3. Кондратюк В. И. Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины создан. 8. Георгиевский В. П. О создании Фармакопейного комитета Министерства здравоохранения Украины. 10. О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ УКРАИНЫ. Павлюк Ю. В., Евсеева Р. Н., Коваленко В. И. Задачи и функции ассоциации «Витафарм» — производителей натуральной продукции для здравоохранения и лекарственных средств. 11. Павлюк Ю. В., Жовтятюк В. Н. О мерах по созданию предприятий по производству вакцин в Украине. 13. К ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ ПРОБЛЕМЕ ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ. Оболенцева Г. В., Френкель Л. А., Георгиевский В. П., Дихтярев С. И., Спиридовов В. Н. Флавонидные препараты с антирадиационным действием. 14. ФИТОТЕРАПИЯ — ВРЕМЯ ВОЗРОЖДЕНИЯ. Грищенко Е. Н., Перецовченко И. И., Кобзарь А. Я., Янишевская Н. А. Фитопрофилактическое и фитотерапевтическое обслуживание населения: реальность и перспективы. 15. Шевченко Л. Д., Козакова В. С., Глубоков С. Г. Применение лекарственных растений при лечении геморроя. 19. ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНУЮ ПРАКТИКУ. Граниченко В. А., Жарко Т. Р. Актуальные проблемы внедрения новых лекарств. 20. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ. Фурса Н. С., Талашова С. В., Кручинкина С. А., Литвиненко В. И., Комисаренко Н. Ф., Аммосов О. С., Деготь А. В., Тржецинский С. Д., Корниевский Ю. И. Некоторые аспекты химических исследований соединений первичного и вторичного обмена видов семейства валериановых. 24. Чекман И. С. Кардиотонические лекарственные средства. 29. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Сальникова С. И., Дроговоз С. М. Оптимизация поиска синтетических гепатопротекторов. 35. Коваленко С. И., Синяк Р. С., Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Стеблюк П. Н. Антиоксидантная и противомикробная активность илиденгидразидов (3,4-дигидро-4-оксохиназолил-3)- α -пропионовой кислоты. 38. Ляпунов Н. А., Иванов Л. В., Безуглая Е. П., Жданов Р. И., Цымбал Л. В. Исследование агрегатов поверхностно-активных веществ (ПАВ) методом спиральных зондов. 40. Мохорт Н. А., Вовк Н. Б., Перецов И. М., Киричок Л. Н., Серединская Н. М. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази с мефенамина натриевой солью. 45. Гунько В. Г., Перецов И. М., Куприянов-Ашин Е. Г., Поцелуева Л. А., Баранова А. А. Разработка состава и технологии мазей бактериальной рибонуклеазы (биназы) и их биофармацевтическое исследование. 50. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Вишневская Л. И. Изучение физико-химических и технологических свойств фенольного гидрофильтрального препарата прополиса. 53. Попов А. И. Элементный состав травы зверобоя. 56. ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ. Маркова В. Е., Грошевой Т. А., Любин В. И., Демченко В. О. Оптимизация технологий производства таблеток. 59. Устянич Е. П. К оптимизации капсулирования таблеток двояковыпуклой формы. 63. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Зоря Б. П., Петренко В. В., Садовский В. М., Басма Э. М. Спектрофотометрическое определение некоторых аминокислот по реакции с аллоксаном. 67. Калашников В. П., Шкадова А. И., Попова Т. Г. Фотоколориметрическое определение аминазина и этаперазина в лекарственных формах. 68. Свищук В. С. Количественное определение кефзола в биологических жидкостях. 69. Муравьев И. А., Манджиголадзе Г. Ю. О стандартизации грудного эликсира по содержанию глицирризиновой кислоты. 71. Нечай Р. Е. Механизм эффективности ацетилцистеина и таурина при отравлении хлорсодержащими ядами. 73. НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ. ИЗ ОПЫТА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ. Викторов А. П., Щербак А. В., Подолец Т. Т. Использование эссенциала у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом и поражением гепато-билиарной системы. 74. Чекман И. С., Столлярчук А. А., Гаевый В. П. Экспериментально-клиническая характеристика препарата «Феникарбен». 76. НЕКРОЛОГ. Памяти Марии Семеновны Шрайбер. 79. В ЛАБОРАТОРИЯХ УЧЕНЫХ. Шумейко В. Н. Перспективы использования биокисных металло-силикатных соединений в химико-фармацевтической промышленности Украины. 80. ФАРМАЦИЯ ЗА РУБЕЖОМ. Мусиенко Н. М., Мищук З. М., Тарацюк В. В. Основы создания фармацевтического рынка за рубежом. 81. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКИМ РАБОТНИКАМ. Дихтярева Т. В., Казакова В. С., Спесивцева З. С., Христенко Л. А., Швагер И. Г., Шевченко Л. Д., Василенко Л. Ю., Зинченко Л. И. Отвечаем на вопросы практических работников. 84. Колтун П. С., Козырева А. А., Баэри А. К. Анализ парацетамола в смеси с ацетилсалicyловой кислотой (кофеином-бензоатом натрия в условиях аптеки). 86. ЮБИЛЕИ. 87. РЕЦЕНЗИИ. 88. Авторский указатель статей, опубликованных в «Фармацевтическому журналу» за 1992 год. 92.



НОВИНКА

*До уваги керівників ВО „Фармація“, аптек,
лабораторій, станцій переливання крові,
фармацевтичних фабрик!*

ЗАПОРІЗЬКА АКЦІОНЕРНА ІНОВАЦІЙНА ФІРМА «ІНОФОНД»

ПРОПОНУЄ

МАШИНУ ЗАКАТУВАЛЬНУ ЗМ-1

Машини закатувальна настільна малогабаритна ЗМ-1 призначена для механізованого закупорювання алюмінієвими кришками скляніх флаконів по 10 і 20 мл, що містять різні лікарські форми, ветеринарні препарати, кров.

Машини закатувальні високорентабельні, відповідають сучасним вимогам дизайну і реально забезпечують «виживання» аптек, лабораторій, фармацевтичних підприємств за умов ринкової економіки. Витрати на їх придбання окупаються протягом 3—6 тижнів.

ТЕХНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Продуктивність шт./год — 1200

Споживана потужність (220 В, 50 Гц), кват — 0,06

Габаритні розміри, мм — 400×250×350

Маса, кг — не більше 9

Ціна договірна. Машину можна придбати в кредит з доплатою з розрахунку 5 % на місяць від сум відстроченого платежу.

Фірма гарантує безвідмовну роботу машини протягом одного року і гарантійне обслуговування!

З пропозиціями для замовлень звертатися на адресу:

330105, м. Запоріжжя, вул. Брянська, 15.
Телефони 2-94-71, 2-94-40, 33-25-40.

АІФ «ІНОФОНД»



ГЕРМЕД

**ТОРГОВЕЛЬНЕ ТОВАРИСТВО
мбХ ГЕРМЕД,**

яке знаходиться у Берліні,
відоме на міжнародному
фармацевтичному ринку.
В основному воно підтримує
давні ділові стосунки
із східноєвропейськими
партнерами.

Основними постачальниками
Торговельного товариства
є підприємства по виробництву
лікарських засобів
нових Федеральних земель.

Крім проведення маркетингу
на східноєвропейському ринку,
фірма пропонує
такий асортимент продуктів:

- ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВАКЦИНА І ДІАГНОСТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛЮДЕЙ І ТВАРИН
- ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДІОЧІ, ДОПОМОЖНІ ТА БАЗОВІ РЕЧОВИННИ
- ПЕРЕВ'ЯЗОЧНІ ЗАСОБИ, ПЛАСТИРИ ТА МЕДИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ХВОРIMI
- ЗАСОБИ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ЗДОРОВ'ЯМ ТА ОСОБИСТОЮ ГІГІЄНИ

**Торговельне товариство
мбХ ГЕРМЕД**

Бруно-Баут-Штр. 4
Д-1185 Берлін
Телефон: 6742 240
Телефакс: 6742 225/226
Телекс: 112522

Представництво в Києві:

252195, Київ,
вул. Командарма
Каменева, 4а
Телефон: 296 18 67
Телефакс: 296 18 42

**Представництво
в Мінську:**

220 050, Мінськ,
вул. К. Маркса, 16
Телефон: 274 912
Телефакс: 275 303

**Представництво
в Москві:**

117 313, Москва,
Ленінський проспект, 95 А
Телефон: 132 44 00
Телефакс: 936 26 38
Телекс: 414 500

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ЦЕНТР ФАРМАЦІЇ

І крб. 30 к.

Індекс
74522



САНДОЗ ФАРМА Лтд., Швейцарія,

одна з найбільших фармацевтичних компаній світу,
що займається виробництвом лікарських препаратів,

ПРОПОНУЄ

НА УКРАЇНСЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

ТАКІ ПРЕПАРАТИ:

ЕСТУЛІК П-8-242 № 01121

Гуанфацин гідрохлорид
Таблетки по 1 мг

Препарат для лікування гіпертонії

ТАВЕГІЛ П-8-242 № 00046

Клемастин у формі кислої
фумаратної солі

Таблетки по 1 мг, сироп 0,1 мг/мл,
ампули 2 мл по 1 мг/мл

Для лікування алергії та явищ свербежу

ПАРЛОДЕЛ П-8-242 № 00616

Бромокріптин у формі мезилату
Таблетки по 2,5 мг

Стимулятор дофамінових рецепторів,
інгібітор секреції пролактину. Успішно
застосовується при безплідності у жінок

СИРДАЛУД П-8-242 № 002399

Тизанідин у формі гідрохлориду
Таблетки по 2, 4, 6 мг

Релаксант, що діє на скелетні м'язи

СИНТОЦІНОН П-8-242 № 01990

Синтетичний окситоцин для
стимуляції скорочень матки

Ампули по 1 М.О./мл

Для ведення пологів

ЗАДІТЕН П-8-242 № 00945

Кетотифен у формі кислої
фумаратної солі

Таблетки по 1 мг, сироп 0,2 мг/мл,
капсули по 1 мг

Препарат для лікування алергії
і профілактики астми

НАВОБАН П-8-242 № 002454

Антагоніст 5-HT₃ рецепторів

Капсули або ампули по 5 мл, що
містять 5 мг тропісертрону

Препарат для профілактики нудоти
і блювоти при хіміотерапії пухлин.
Не викликає екстрапірамідних побічних
ефектів

НУТРИСАН П-8-242 № 02203

Містить 10 основних вітамінів
і 5 важливих мінералів

Полівітамінний мінеральний препарат

САНДИМУН П-8-242 № 01187,

П-8-242 № 002398

Циклоспорин

Пероральний розчин по 100 мг/мл,
капсули по 25, 50 і 100 мг,
концентрат для внутрішньовенного
введення по 50 мг/мл циклоспорину
містить поліоксіетильовану
рицинову олію і 33 % спирту
Імуносупресивний препарат

Фірма САНДОЗ ФАРМА Лтд. також виробляє і готова поставити
такі препарати: віскальдікс, віскен, лепонекс, мелерил, міакальцік,
сандоглобулін, сандопарт, торекан, ломір, метергін, орасан, леукомаск.

Наша адреса в Москві: 121002, Москва, вул. Весніна, 24, тел. 241-58-61,
факс. 241-78-43, телекс 41-33-80