

ISSN 0367 – 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3
1993

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. І. АБРАМОВА (головний редактор), А. Л. БОЛКО, Є. Є. БОРЗУНОВ, В. О. БОРИЩУК, В. Г. ВАРЧЕНКО, О. П. ВІКТОРОВ, В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ (заступник головного редактора), О. М. ГРИЦЕНКО, Т. А. ГРОШОВНИЙ, Ю. І. ГУБСЬКИЙ, О. П. ГУДЗЕНКО, С. І. ДИХТИЯРЬОВ, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, О. І. КЛІМОВ НО, В. І. ЛІТВІНЕНКО, М. О. ЛОЗИНСЬКИЙ, О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО, В. В. ПАВЛЮК, І. М. ПЕРЦЕВ, М. С. ПОНОМАРЕНКО (заступник головного редактора), Т. Д. ПОПОВА, К. М. СИТИНК, А. В. СТЕФАНОВ, О. І. ТИХОНОВ, В. П. ЧЕРНИХ (заступник головного редактора), Н. І. ШАРИКІНА.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. Г. БАБЯК, Р. О. БЕРЯК, Я. А. БУРКОВСЬКИЙ, О. І. ГРИЗОДУБ, І. М. ГУБСЬКИЙ, С. М. ДРОГОВОЗ, М. О. КАЗАРІНОВ, Т. Г. КАЛЕНЮК, Ю. Л. КИРСЕВ, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРНІНЮК, Л. О. КОСТЕНКО, В. П. КРАМАРЕНКО, В. В. КУЗЬМЕНКО, А. П. ЛОБОДА, О. І. ЛУНК, М. О. ЛЯПУНОВ, Н. П. МАКСЮБ, ТІНА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Н. В. МАСЛОВА, Є. Ф. ПАКРИШ, М. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, О. А. ПАХОМОВА, В. В. ПЕТРЕНКО, В. І. ПРОКОПІШИН, М. А. ЛІТОШЕНКО, Л. О. СЕМІКІНА, В. П. СТРИП, А. Я. СЯТИНЯ, А. І. ТАТАРСЬКА, Ф. П. ТРІНУС, І. С. ЧЕКМАН, А. В. ЧУБЕНКО, З. М. ШЕХОВЦОВА.

СПОНСОРИ ЦЬОГО НОМЕРА ЖУРНАЛУ

Аптека № 27 м. Києва (зав. В. В. СЕМЕНЮК), міжлікарняна аптека № 62 м. Києва (зав. С. Л. ТКАЧЕНКО), Українська фармацевтична академія (ректор проф. В. П. ЧЕРНИХ), Львівський державний медичний інститут (проректор академік Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ), концерн «Укрмедбіопром» (генер. дир. О. Ф. КРАМАР), Харківське обласне виробниче об'єднання «Фармація» (генер. дир. О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО), Івано-Франківське обласне виробниче об'єднання «Фармація» (генер. дир. Б. О. ЗОРИН), Одеське обласне виробниче об'єднання «Фармація» (генер. дир. Е. О. ЖАЛКО), Кіровоградська обласна державна корпорація (О. Н. СТАДНИК).

ВЕЛЬМИШАНОВНІ ГЕНЕРАЛЪНІ ДИРЕКТОРИ І ЗАВІДУЮЧІ АПТЕКАМИ!

Як видно з вищеприведеного тексту, на допомогу журналу прийшли лише окремі керівники фармацевтичних установ, за що ім глибоко вдячні читачі «Фармацевтичного журналу».

Однак у зв'язку з інфляцією і далішим зростанням цін на всі види редакційно-видавничої роботи під загрозою знаходитьться випуск чергових номерів.

Сподіваємся, що Ви, вирішуючи складні питання в забезпеченії населення ліками, винайдете можливість приділити увагу республіканському науково-практичному «Фармацевтичному журналу», який протягом багатьох років висвітлює життя системи і докладає зусиль, щоб все нове прогресивне своєчасно довести до всіх фармацевтичних працівників України, і підтримаєте його фінансовий стан грошовою допомогою.

Наша адреса: 252054, Київ, вул. Чкалова, 65, видавництво «Здоров'я». Р/р 363501 в УСБ Печерського р-ну м. Києва.
МФО 322090. Для покриття витрат по виданню «Фармацевтичного журналу».



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3

Двомісячний
науково-практичний журнал
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ — ЧЕРВЕНЬ

1993 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

ДЕРЖАВНІ СТРУКТУРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ В УКРАЇНІ АКАДЕМІЯ НАУК ТЕХНОЛОГІЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ УКРАЇНИ	3
Кашперська В. М. Про створення в Україні Державної інспекції по контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я і концептуальні основи її діяльності	5
Варченко В. Г. «Укрфітотерапія» запрошує до співробітництва	11
Літошенко М. А. Хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця» та його виробничі програми	14
ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ В ПЕРЕХІДНИЙ ПЕРІОД ДО РИНКУ	
Омельченко О. Г. Організація лікарського забезпечення населення у Харківському обласному ВО «Фармація» за нових економічних умов	18
ФІТОТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ	
Дрозд Г. А. Проблеми фіtotерапевтичних кадрів	27
МЕНЕДЖМЕНТ. МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ	
Мнушко З. М., Бовкун Л. П., Хіменко С. В. Про формування ринку вітамінних препаратів	30
ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	
Блавацька О. Б., Знаєвська А. В., Парновський Б. Л. Методичний підхід до розрахунків «taxa laborum» очних крапель	33
ДИСКУСІЯ	
Гром О. Л., Зіменковський Б. С., Сятиня М. Л., Громовик Б. П. Шляхи вдосконалення системи управління медикаментозним забезпеченням населення та лікувально-профілактичних закладів	37
ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ	
Зареченський М. А., Петухова І. Ю., Гайдукевич О. М. Іоноселективні електроди як індикаторні при потенціометричному титруванні лікарських препаратів	40
Ярош О. К. Інгібітори енкефаліназ як потенційні обезболюючі препарати	44
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ	
Болотов В. В., Айчеу Беріхе Адхане, Карпушина С. А. Порівняльна оцінка методів виділення дезоксигеганіну з біологічного матеріалу	49
Сєннікова І. Г., Мезін І. О., Темірова Ю. П., Швець В. І., Краснопольський Ю. М. Виділення й очистка тестикулярної гіалуронідази	53
Царевська М. М., Савченкова Л. В., Білюкова Т. А., Гудзенко О. П. Кінетика мембранистичної проникності саліцилової та ацетилсаліцилової кислот та їх комбінацій з іншими лікарськими засобами	56
Руденко В. П., Сербін А. Г. Будова листка та генеративних органів злинки канадської	60
Гром О. Л., Громовик Б. П., Грицишин І. М. Аналіз інформаційного потоку з фармакогнозії	63

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКІВ

Левін М. Г., Асмолова Н. М., Гризодуб О. І., Лотвин Б. М., Курілкіна І. В.,
Казарінова З. М., Ємельянов В. І., Георгієвський В. П. Визначення морфіну, ко-
діїну, тебаїну, наркотину і промедолу у стічних водах і повітрі робочої зони ви-
робництва ін'єкційних лікарських засобів

67

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Мандриченко Б. Ю., Мазур І. А., Ткаченко Г. І., Бровко С. В., Стеблюк П. М. Синтез та біологічна активність 2,4-дизаміщених-6-метилпіримідину	72
Калашников В. П., Попова Т. Г., Шкадова А. І. Фотоелектроколориметрич- не визначення фаліміту в лікарських формах	74
Кубрак З. В., Попова В. І. Визначення етацину у крові та сечі	76
Фартушний А. Ф., Сергєєва О. Е., Квасов Е. В. Визначення но-шипи, анальгі- ну та деяких опіатів при окремій та сумісній їх наявності у біологічному матеріалі	78
Яссер Мохамед Сайд Абдель Гані Мохамед, Борзунов С. С., Алі Хасан Нада. Приготування і дослідження мікрокапсульованих препаратів фенігідину	80
Кузьменко С. А. Вплив таурину на метаболічні процеси у крові людини, інку- бованою з отрутою блідої поганки	82
Чекман І. С., Ніженковська І. В., Полякова І. Ф., Самарський В. А., Осад- ча С. М. Дослідження комплексутворення азотовмісних лікарських засобів з гру- пи антагоністів кальцію з амінокислотами та глукозаміном	84

НОВИНИ МЕДИЦИННИ ТА ФАРМАЦІИ З ДОСВІДУ КЛІНІЧНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Новікова С. М., Богацька Л. Н., Федірко М. І., Котко Д. М., Коркушко О. В. Вплив сполучного використання есенціале та адебіту на показники ліпідного та ліпопротеїдного обмінів у хворих на ІХС похилого та старечого віку	86
--	----

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНИМ ПРАЦІВНИКАМ

Колтун П. С., Завійська Л. Б., Гуменюк Л. А. Аналіз антисептичної рідини	89
НЕКРОЛОГИ	91
РЕЦЕНЗІЇ	92

Свідоцтво про реєстрацію КП № 112 від 30 жовтня 1990 р.

У ч р е д и т е л и: Министерство здравоохранения Украины, Украинская
фармацевтическая академия, Государственный научный центр лекарст-
венных средств, объединение «Укрфармация», концерн «Укрмед-
биопром».

Фармацевтический журнал № 3, май—июнь 1993. Двухмесячный научно-
практический журнал. Основан в 1928 г. (На украинском языке). Главный редактор
О. И. Абрамова. Киев, Издательство «Здоров'я», 252054, Киев, ул. Чкалова, 65.
Адрес редакции: 252032 Киев, Коминтерна, 16. Киевская книжная типография научной
литературы, 252030 Киев, Богдана Хмельницкого, 19.

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

Здано до набору 16.04.93. Підписано до друку 12.07.93. Формат 70×108/16. Папір друк. № 2. Вис.
друк. Ум.-друк. арк. 8,4. Ум. фарбо-відб. 8,49. Обл.-вид. арк. 9,35. Тираж 4902* пр. Зам. 3-639.

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

АКАДЕМІЯ НАУК ТЕХНОЛОГІЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ УКРАЇНИ

Постанова № 45

20 січня 1993 р.

Відповідно до статей 3.4, 5.6, 5.12 Статуту АНТКУ, зареєстрованого Міністерством юстиції України 25.07.1991 р., № 112, перереєстрованого 02.12.1992 р., використовуючи надані мені повноваження, з урахуванням рейтинга за поданими документами, присвоїти в. о. голови Відділення фармакотехнології Тихонову Олександру Івановичу звання дійсного члена (академіка) АНТКУ.

Президент

Г. Е. КАНЕВЕЦЬ

УДК 615.15:92 (Тихонов)

ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ ТИХОНОВ

Дійсний член Академії наук технологічної кібернетики України, проректор по науково-дослідній роботі Української фармацевтичної академії, заслужений діяч науки і техніки України, винахідник СРСР, доктор фармацевтичних наук, професор, завідуючий кафедрою аптечної технології ліків.

О. І. Тихонов народився в 1938 р. у м. Харкові. У 1961 р. закінчив Харківський фармацевтичний інститут. З 1961 р. працював асистентом кафедри аптечної технології ліків Запорізького медінституту, а з 1978 р.—доцентом цієї кафедри. В 1969 р. захистив кандидатську дисертацію. З 1982 р. працює в Українській фармацевтичній академії доцентом, потім завідуючим кафедрою аптечної технології ліків, проректором по науковій роботі. У 1983 р. захистив докторську дисертацію на тему: «Розробка технології і дослідження лікарських форм з фенольними сполуками прополісу».



Основним науковим напрямом діяльності О. І. Тихонова є розробка теоретичних основ створення складів і технології лікарських препаратів проти променевої, протизапальної, антимікробної, противірусної, репаративної, біостимулюючої дії для лікування променевих дерматитів, виразково-некротичних уражень шкіри, слизових оболонок організму на основі біологічно-активних субстанцій продуктів бджільництва та інших речовин природного і синтетичного походження. За період своєї діяльності О. І. Тихонов досягнув значних успіхів у створенні нових лікарських засобів: розробив 22 лікарських препарати, з яких шість дозволені до промислового виробництва, освоєний промисловий випуск п'яти препаратів (очні краплі «Пропонікс», «Настойка прополісу», «Фенольний гідрофобний препарат прополісу», «Феноль-прополісу», гідрофільний препарат прополісу), аерозоль «Пропомізоль», проходять клінічні випробування і завершенні доклінічні випробування п'яти із семи препаратів відповідно.

Академік О. І. Тихонов створив новий науковий напрям в галузі лікознавства, вперше створив наукову школу по розробці і впровадженню у практичну медицину нових вітчизняних високоефективних лікарських препаратів на основі біологічно-активних стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва, в результаті чого ним підготовлено 6 докторів і 21 кандидат наук.

О. І. Тихонов є автором більш як 300 друкованих робіт, серед яких підручник, довідник, 7 монографій, 13 авторських свідоцтв на винахід, 6 патентів на лікарські препарати.

Наукові досягнення О. І. Тихонова відмічені преміями, дипломами головних виставочних комітетів Росії та України, експонувалися на виставках досягнень народного господарства України і нагороджені 12 золотими, срібними і бронзовими медалями.

О. І. Тихонов є членом спеціалізованої ради по захисту докторських і кандидатських дисертацій при Українській фармацевтичній академії, головою спецради по захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальністю 14.00.25 — фармакологія — медичні, фармацевтичні, біологічні науки.

О. І. Тихонов досвідчений, висококваліфікований педагог, який вміло поєднує науково-педагогічну і виховну роботу. Читає курс «Аптечна технологія ліків» для студентів III курсу.

О. І. Тихонов проводить велику громадську роботу. Він бере активну участь у діяльності республіканських проблемних комісій «Фармація», «Фармакологія», Фармакологічного та Фармакопейного комітетів Міністерства охорони здоров'я України, є членом редколегії «Фармацевтичного журналу».

ДОРОГІ ДРУЗІ!

Коли цей номер журналу було вже заверстано, редакція довідалася про присвоєння звання дійсного члена АН технологічної кібернетики України завідучому кафедрою мікробіології Української фармацевтичної академії проф. І. Л. ДИКОМУ, звання члена-кореспондента АН технологічної кібернетики України провідним вченим Української фармацевтичної академії — завідующим кафедрами: фармакології — проф. С. М. ДРОГОВОЗ, патології — проф. А. І. БЕРЕЗНЯКОВІЙ, фізичної хімії — проф. В. І. КАБАЧНОМУ, заводської технології ліків проф. В. І. ЧУЄШОВУ, організації та економіки фармації проф. Д. І. ДМИТРІЄВСЬКОМУ.

Щиро вітаємо цю славну кагорту наших вчених з присвоєнням високих звань і зичимо їм здоров'я і дальших творчих успіхів.

Щиро вітаємо колектив Української фармацевтичної академії та її ректора проф. В. П. ЧЕРНИХ з визнанням високого рейтингу академії як провідного учбового та науково-закладу в галузі фармації в Україні.

УДК 615.15:92 (КАШПЕРСЬКА)

ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇВНА КАШПЕРСЬКА

У 1964 р. закінчила П'ятигорський фармацевтичний інститут. Свою фармацевтичну діяльність розпочала заступником завідувача аптекою м. Архангельська. З 1969 до 1978 р. працювала молодшим науковим співробітником в аптечному відділі Київського НДІ фармакології і токсикології, з 1977 р.— в лабораторії НОП і управління Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я України спочатку головним спеціалістом, потім— завідувачою відділом.

У 1986 р. захищила кандидатську дисертацію. У 1989 р. її було призначено начальником Лабораторії НОП і управління, а з 1990 р.— директором Українського науково-дослідного центру фармації. Наказом міністра охорони здоров'я України від 15.09.92 р. № 134 В. М. Кащперську призначено Головою Державної інспекції по контролю якості лікарських засобів МОЗ України.



УДК 614.27

**В. М. КАШПЕРСЬКА, канд. фармац. наук,
голова Держ. інспекції по контролю якості лік. засобів**

**ПРО СТВОРЕННЯ В УКРАЇНІ ДЕРЖАВНОЇ ІНСПЕКЦІЇ ПО КОНТРОЛЮ
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
І КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ Й ДІЯЛЬНОСТІ**

*Держ. інспекція по контролю якості лік. засобів
М-ва охорони здоров'я України*

Наказом міністра охорони здоров'я України від 15.09.92 р. № 134 на базі Українського науково-дослідного центру фармації створено Державну інспекцію по контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України.

Функції Державної інспекції визначені затвердженим Положенням, основними з них є:

— контроль за виконанням підприємствами, організаціями та установами незалежно від їх відомчої підпорядкованості та форм власності вимог державних і галузевих стандартів, фармакопейних статей, технічних умов, виробничих регламентів, технологічних інструкцій та іншої нормативно-технічної документації (НТД) на лікарські засоби,

— здійснення попереднього і вибіркового наступного контролю якості лікарських засобів, що виготовляються вітчизняними підприємствами, організаціями та установами незалежно від їх відомчої підпорядкованості і форм власності, а також зарубіжних препаратів,

— контроль за забезпеченням відповідними міністерствами й установами прийняття заходів щодо усунення порушень та недоліків під час перевірок якості лікарських засобів,

— здійснення організаційно-методичного керівництва з питань проведення державного контролю за якістю лікарських засобів,

- організація проведення аналізу якості ліків і на підставі висновків щодо одержаних результатів видання розпоряджень про продовження строку їх реалізації,
- забезпечення організації арбітражного аналізу вітчизняних лікарських засобів, якщо виникають суперечності між споживачами та постачальниками незалежно від їх відомої підпорядкованості і форм власності, а також зарубіжних препаратів,
- контроль за проведенням аналітичної експертизи фармацевтичної продукції за партіями (серіями) і виданням атестатів (сертифікатів) якості на право реалізації в Україні лікарських засобів,
- участь у розгляданні пропозицій іnofірм і підготовці експертних висновків про доцільність підписання контрактів щодо поставки в Україну лікарських засобів,
- участь у розробці законодавчих актів, інструктивно-методичних матеріалів, що забезпечують контроль якості лікарських засобів національного виробництва,
- формування основних концептуальних підходів і напрямків здійснення державного контролю якості лікарських засобів,
- участь у визначені пріоритетності концепцій, програм та пропозицій, що подаються науковими установами для включення їх до тематичних планів робіт науково-дослідних, проектно-конструкторських установ та організацій з питань контролю якості ліків,
- експертна оцінка планів стандартизації, проектів державних та галузевих стандартів, фармакопейних статей і технічних умов, а також іншої нормативно-технічної документації на лікарські засоби,
- організація розглядання листів, заяв, скарг і прийняття громадян з питань, що входять до компетенції Держінспекції,
- участь у підвищенні кваліфікації фахівців, які працюють у галузі контролю якості ліків та ін.

При формуванні державної системи контролю якості ліків було передбачено, що контролем охоплюються всі етапи проходження медикаментів: від розробки, стандартизації і затвердження нормативно-технічної документації до освоєння виробництвом і серійного випуску, реєстрації і входження в ринок, закупівлі за імпортом, виготовлення в аптеках та інших установах, зберігання і реалізації.

Така необхідність зумовлена насамперед недоліками контролю минуліх років, коли ідеологія контрольних функцій формувалася за умов жорсткої централізації і виключала можливість впливати на якість ліків на стадії їх розробки і створення, затвердження нормативно-технічної документації, промислового освоєння, закупівлі за імпортом.

Контроль за якістю ліків здійснювався начебто *post factum* — вже після дозволу на їх закупівлю і виробництво. Він мав вигляд технічної операції перевірки ліків на відповідність показникам нормативно-технічної документації, навіть якщо в ній вимоги до якості не закладалися достатньо високими. Все це доповнювалось низьким рівнем матеріальної бази, застарілим обладнанням і недоліками виробничих технологій. Тому, хоч у контрольній сфері в Україні було зайнято близько 2,5 тис. спеціалістів, а частота перевірок була більш ніж достатньою, якість ліків дедалі знижувалась. За останніх п'ять років, наприклад, рівень браку промислових медикаментів збільшився в 10 разів. Особливо часто заборонялись до випуску і реалізації лікарські засоби у формі таблеток, мазей, розчинів. Не були винятком і ліки для дітей.

Серед тих, що бракувалися, найбільшу питому вагу займали ін'єкційні розчини, в тому числі інфузійні, які не відповідали таким найважливішим для цих форм показникам, як стерильність, пірогенність, механічні домішки. Могла бути крашою і якість ліків, що закуповуються за імпортом, а також виготовляються в аптеках.

У даний час ступінь ризику попадання на ринок недоброкісних

медикаментів зростає. Це певною мірою пов'язано з неблагополучністю екології, а, головне, з появою недержавних структур — постачальників і виробників лікарських засобів: комерційних підприємств, збутових фірм, кооперативів та ін.

З'являється необхідність у створенні надійних бар'єрів на шляху випуску і реалізації недоброкісних ліків, а, крім того, і в уdosконаленні самого порядку їх розробки, виробництва, контролю якості.

Таких вимог не забезпечує інструктивна база контролю, створена раніше, в союзних умовах. Орієнтована на систему державного постачання, при якій мали місце централізована заявка на виробництво і закупівлю ліків, централізований розподіл фондів і відпуск медикаментів лише з державних аптечних установ, вона забезпечувала контроль якості реалізацією його по трьох основних напрямках: внутрішньовиробничому, державному і відомчому. При цьому на останній (відомчий контроль) покладалась найбільша частка контрольних функцій.

Саме цей напрям сьогодні втрачає силу. Його роль повністю виключається умовами ринку, що затверджуються, коли право на виробництво, закупівлю, постачання і реалізацію медикаментів набувають поряд з державними приватні структури. З утратою ролі відомчого контролю абсолютизується значення державного контролю. Ставляється також нові вимоги і до інструктивної бази. Тепер вона повинна бути єдиною для державних і приватних структур і ставити до ліків, що виробляються і реалізуються, єдині вимоги.

Розробкою нової інструктивної бази займається Держіспекція. Вона повинна стати тією правовою основою, яка дасть можливість контролювати діяльність підприємств і установ, а також якість ліків з урахуванням сучасних умов ринку і поки єдиного у цьому плані закону — про захист прав споживача на одержання якісної продукції.

Разом із створенням нормативної бази відпрацьовується структура контролю і формується система контрольних органів. При цьому до уваги беруться як завдання самого контролю, так і наявні в державі можливості для їх реалізації.

Не викликає сумніву той факт, що обсяг роботи по контролю якості ліків значно збільшується. Якщо в минулі роки за імпортом в межах відпрацьованої заявки закупувалось не більше 1200—1500 назв ліків, то сьогодні не виключається можливість надходження на ринок України кожного з більш як трьох тисяч зареєстрованих препаратів. Велику участь у цьому вже беруть комерційні структури, що закуповують ліки, які, будучи раніше зареєстрованими, централізовано не закуповувались. Комерційні закупки мають дрібний і дрібносерійний характер, що зумовлює не тільки об'ємність контрольних функцій, а й необхідність розширення інформаційної бази, створення банку нормативної документації, за якою можна перевіряти ліки на якість по всіх зареєстрованих назвах і формах.

Таке збільшення обсягу роботи накладається на дуже обмежену матеріальну базу. Для її зміцнення в державі поки відсутні кошти, як і для створення нових контрольних структур. Отже, виходити слід з того, що є, використовуючи матеріальну базу вже працюючих в Україні контрольних установ і насамперед обласних контрольно-аналітических лабораторій, а також можливості науково-дослідних інститутів, діяльність яких пов'язана із створенням і вивченням лікарських засобів. Такими насамперед є Державний науковий центр лікарських засобів, Український науково-дослідний інститут фармакології і токсикології, Українська фармацевтична академія. Кожна з цих установ, використовуючи певною мірою наявну матеріальну базу в контролі якості специфічних препаратів і грунтуючись у цьому на договірних відносинах з установами, що постачають і реалізують фармацевтичну продукцію, допоможе налагодити роботу складного механізму державної системи контролю якості медикаментів без великого капіталовкладення.

Участь обласних контрольно-аналітичних лабораторій у контролі повинна зводитися не тільки до надання матеріальної бази для аналізу якості ліків, а й до безпосереднього виконання таких необхідних на місцях контрольних функцій, зокрема, за додержанням фармацевтичними підприємствами, аптечними установами і підприємницькими структурами вимог виробничого і державного контролю, забезпеченням комерційними структурами поставок і реалізації лікарських засобів лише проконтрольованих за показниками якості.

Виконання таких функцій вимагає для контрольно-аналітичних лабораторій відповідної правової основи, тобто наділення їх статусом територіальних контрольно-аналітичних лабораторій Державної інспекції по контролю якості лікарських засобів.

Це питання було розглянуто Міністерством охорони здоров'я на робочій нараді по формуванню державної системи контролю якості ліків, у роботі якої взяли участь заступник міністра охорони здоров'я України В. І. Мальцев, керівники НВО «Укрфармація», Фармакопейного і Фармакологічного комітетів, Української фармацевтичної академії, Українського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології, Державної інспекції по контролю якості ліків. Наказом Міністерства охорони здоров'я № 71 від 08.04.93 контрольно-аналітичним лабораторіям були надані функції державного контролю якості ліків, а для підведення під здійснення цих функцій правової основи передбачено надання лабораторіям статусу самостійних юридичних осіб з одночасним узгодженням і вирішенням з обласними, міськими держадміністраціями питання перетворення їх в обласні, міські держінспекції по контролю якості ліків, які за родом діяльності підпорядковуватимуться Державній інспекції по контролю якості лікарських засобів МОЗ України. Для постановки діяльності контрольно-аналітичних лабораторій у такому статусі Держінспекції доручено розробити типовий статут, на основі якого розроблятимуться статути територіальних Держінспекцій на місцях.

При створенні державної системи контролю якості визначальним став і такий фактор, як надання контролю максимальної оперативності. Якщо раніше це було пов'язано лише з необхідністю швидкого дозведення до споживача ліків, що надходили на склади, то тепер — не з меншою необхідністю оперативного розв'язання питань контрактування лікарської продукції. Сьогодні це набуває особливої важливості, оскільки централізоване складання контрактів по заздалегідь поданій заявці лишилося в минулому. На зміну прийшла зумовлена дефіцитом ліків і грошей потреба в оперативному вирішенні договірних відносин з постачальниками з урахуванням їх пропозицій щодо ліків та цін, надання кредитів та ін.

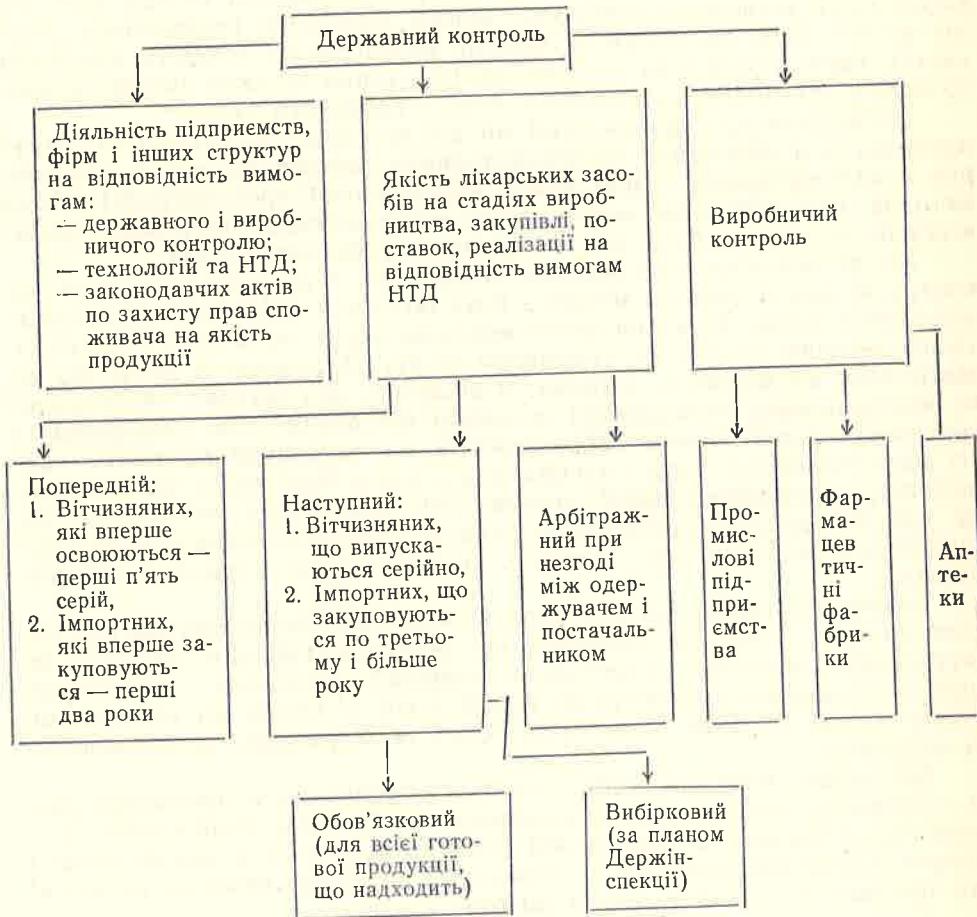
Для забезпечення оперативності у проведенні аналізу якості ліків вітчизняного і зарубіжного виробництва наказом Міністерства охорони здоров'я від 05.01.93 р. № 3 на базі Українського науково-дослідного інституту фармакології і токсикології створена Державна лабораторія аналізу лікарських засобів, на яку покладені функції експертного і робочого органу Держінспекції. Її основні завдання полягають у проведенні оперативної експертизи якості вітчизняних і зарубіжних медикаментів, які не тільки випускаються серійно, а й передбачаються до закупівлі, участь за дорученням Держінспекції у роботі комісій по перевірці діяльності підприємств, проведення арбітражного аналізу тощо.

Таким чином, у формуванні концепції і створенні самої системи контролю якості ліків основними вихідними моментами є умови сього-дення: розвиток ринку і зв'язана з ним необхідність в єдиних вимогах до структур державного і приватного секторів, відсутність коштів на закупівлю ліків і зумовлена ним необхідність в оперативній експертизі ліків для складання договорів на їх поставку по кредитах, що відкриється, дефіцит бюджету і необхідність створення контролю на наяв-

ній матеріальній базі. Схема системи контролю якості ліків наведена нижче.

Як видно із схеми, в межах державного контролю перевіряється виконання промисловими підприємствами й аптечними установами діючих документів, регламентуючих порядок контролю, виробництва, зберігання і реалізації медикаментів. Крім того, проводиться безпосередній аналіз лікарських засобів на відповідність їх закладеним у нормативно-технічній документації показникам якості. Державний контроль здійснюється Держінспекцією як самостійно, так і разом з Державною лабораторією аналізу лікарських засобів, Державним науковим центром лікарських засобів, науково-методологічною лабораторією аналізу лікарських засобів Української фармацевтичної академії, лабораторіями інших науково-дослідних інститутів, територіальними Держінспекціями, відділами технічного контролю промислових підприємств.

Схема контролю якості лікарських засобів



Завдання внутрішньовиробничого контролю полягають у забезпеченні проведення підприємствами і установами-виробниками поточного аналізу якості лікарської продукції у процесі її виготовлення, зберігання і відпуску. Цей контроль у промислових підприємствах здійснюється відділами технічного контролю, в аптеках — спеціалістами, що є в їх штаті, а при відсутності таких — територіальними Держінспекціями на основі договірних відносин.

Виконання кожною установою контролючих функцій повинно бути спрямовано насамперед на захист прав споживача на одержання лікарської продукції, яка б відповідала нормативній документації, а,

крім того, на формування в Україні ринку високоякісних зарубіжних і вітчизняних медикаментів.

Сьогодні наша держава формує національну фармацевтичну промисловість. Перед ученими і виробниками стоїть завдання по створенню високоефективних і конкурентноспроможних ліків. При цьому цілком очевидна першочергова потреба підвищення рівня самих нормативно-технічних документів.

Міністерством охорони здоров'я разом з Державним комітетом стандартизації, метрології і сертифікації вживаються заходи щодо посилення контролю за станом нормативно-технічної документації. Зокрема, доручено базовим організаціям по стандартизації і метрології — Державному науковому центру лікарських засобів (для промислових підприємств) і Українському науково-дослідному центру фармації (для фармацевтичних підприємств і установ) переглянути нормативно-технічну документацію по виробництву і контролю якості ліків і привести її у відповідність з діючими вимогами, в тому числі в частині стандартизації і метрології.

У забезпеченні високої якості лікарських засобів велику роль відіграє сама технологія контролю: якими методами провадиться аналіз якості ліків, наскільки ці методи забезпечують точність контролю якості, якою мірою вони доступні до виконання за умов наявної в контролючих установах матеріальної бази і кадрового складу.

Досвід показує, що сьогодні ми ще не маємо достатньої кількості приладів для виконання інструментальних методів аналізу і насамперед з застосуванням газорідинної тонкошарової хроматографії. Мало методик для контролю якості багатокомпонентних лікарських форм, відсутня методична база для контролю гомеопатичних ліків.

Усі ці недоліки посилюються зниженням в останній час уваги до контролю якості ліків на місцях з боку обласних ВО «Фармація» і безпосередньо аптек. Причина цього великою мірою полягає у гонитві за заощадженням коштів на утримання штату. А головне в тому, що до цього часу на місцях і, зокрема, в обласних об'єднаннях «Фармація» не відпрацьовані господарські договірні відносини між аптеками і контрольно-аналітичними лабораторіями на виконання контролю якості виготовлюваних ліків і насамперед з таких його видів, як бактеріологічний, радіаційний, який аптеки самі виконувати не можуть. Це ще раз потверджує необхідність надання контрольно-аналітичним лабораторіям самостійного статусу територіальних структур Держінспекції.

Беручи до уваги, що контроль якості і вміння користуватися сучасними його методами залежить від рівня кваліфікації спеціалістів, актуальним лишається розв'язання кадрової проблеми, піднесення престижу спеціалістів контролю якості ліків. У цьому ми покладаємо велику надію на вузи і в першу чергу на Українську фармацевтичну академію.

Безумовно, наведені вище проблеми повинністати предметом уваги і спільніх зусиль усіх зацікавлених спеціалістів. Розв'язання їх у комплексі з державним контролем повинно забезпечити виробництво і відпуск населенню ліків, що відповідають не тільки вимогам вітчизняних документів, а і рівню якості світових зразків.

Надійшла в редакцію 18.03.93.

'ВІТАЛІЙ ГРИГОРОВИЧ ВАРЧЕНКО

Народився 1950 р. Трудову діяльність розпочав 1973 р. на посаді завідувача відділом центрального аптечного складу Київського обласного аптечного управління після закінчення Харківського фармацевтичного інституту і служби в армії. З 1974 по 1991 рр. працював в Головному аптечному управлінні Міністерства охорони здоров'я України спочатку інспектором організаційно-фармацевтичного відділу, потім головним інспектором відділу організації постачання і торгівлі медичними товарами.

У січні 1991 р. В. Г. Варченка було призначено генеральним директором Українського державно-акціонерного консорціуму «Укрфітотерапія».



УДК 614.27

В. Г. ВАРЧЕНКО, генер. дир. консорціуму «Укрфітотерапія»

«УКРФІТОТЕРАПІЯ» ЗАПРОШУЄ ДО СПІВРОБІТНИЦТВА

Консорціум «Укрфітотерапія»

Координуючи роботу з питань вирошування, заготівлі, розподілу лікарської рослинної сировини в Україні здійснює порівняно недавно створений державно-акціонерний консорціум «Укрфітотерапія». Засновниками консорціуму виступили міністерства охорони здоров'я, лісового господарства України, Центральний республіканський ботанічний сад АН України, Республіканський акціонерно-комерційний агропромбанк «Україна». Пізніше, відповідно до постанови Кабінету міністрів України від 28 грудня 1991 р. № 380 «Про збільшення виробництва лікарської рослинної сировини та препаратів з неї» до складу консорціуму ввійшли 12 спеціалізованих господарств по вирошуванню лікарської рослинної сировини, Житомирський завод по її переробці (нині це Головне підприємство України по переробці лікарської рослинної сировини), Кримська науково-дослідна станція лікарських рослин.

Головна мета створення консорціуму — здійснення єдиної виробничої, технічної та економічної політики його учасників для повнішого забезпечення населення України лікарськими засобами з рослинної сировини.

Згідно з затвердженим статутом консорціум до повного переходу на ринкові відносини виконує функції фондоодержувача з матеріально-технічних ресурсів та готової продукції, розповсюджуваними у централізованому порядку. За погодженням з господарствами, які входять до його складу, консорціум виходить до уряду України з пропозиціями про державне замовлення на лікарську рослинну сировину, здійснє розподіл сировини в рахунок держзамовлення, а також розподіл дикорослих видів, заготівля яких доводиться як планове завдання до структурних підрозділів Укоопспілки.

Підводячи перші підсумки роботи консорціуму, необхідно відмітити, що, незважаючи на кризову ситуацію, розрив зв'язків, складності у матеріально-технічному забезпеченні, вдалося зберегти структуру, яка спеціалізується на вирошуванні лікарських рослин. Держава вишукала можливість і надала необхідну допомогу в розвитку галузі — на будівництво, придбання техніки для 12-ти господарств «Укрфітотерапії» в 1992 році виділено більше 180 млн. крб. Частково компенсовані витрати коштів у зв'язку з подорожчанням паливно-мастильних та інших матеріалів, сільгоспмашин (у цілому по консорціуму це становило 158,3 млн. крб.). Вжиті заходи дозволили господарствам «Укрфітотерапії», Головному підприємству по переробці лікарської рослинної сировини

закінчти рік з позитивним балансом (прибуток становить 238 млн. крб., у тому числі від лікарських рослин — 69,0 млн. крб.). З 12-ти господарств тільки радгосп «КУК» Закарпатської області від лікарських рослин має збитки на суму 2 млн. крб.

Постановою уряду в 1992 р. створена Троянівська науково-дослідна станція лікарських рослин у Кіровоградській області, її опорний пункт в радгоспі «Староушицький» на Хмельниччині. З ними ми пов'язуємо надії на поліпшення забезпечення господарств «Укрфітотерапії», фермерів і окремих громадян, які вирощують лікарські рослини, насінням та садильтним матеріалом.

За умов погіршення екологічного стану, здійснення жорстких природоохоронних заходів обсяги заготівель дикорослої сировини постійно будуть зменшуватися, що потребує розширення площ під їх культивовані види. У складних умовах минулого року радгоспи «Радуга» (республіка Крим), «Дружба» (Полтавська область), «Староушицький» (Хмельницька область), Кримська науково-дослідна станція розпочали вирощування і зібрали перший урожай сировини та насіння цмину італійського, звіробою, які раніше не культивувались. На Головному підприємстві України по переробці лікарської рослинної сировини монтується лінія по виробництву таблеток, що дасть можливість одержувати принципово нову продукцію, більш раціонально використовувати сировину. Консорціум завершує розробку технології кріогенного подрібнення лікарських рослин, у стадії доробки дослідні зразки обладнання. Здійснено необхідну дослідну роботу і підготовлено проект нормативно-технічної документації на препарати з ехінацеї пурпурової, яка зарекомендувала себе хорошим імуномодулятором.

На розгляді у Фармакопейному комітеті Міністерства охорони здоров'я України проект фармакопейної статті на настойку сухих кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової. Дослідження виконані Українським НДІ фармакології і токсикології на замовлення консорціуму «Укрфітотерапія». Київським інститутом удосконалення лікарів вивчається можливість використання наземної частини (суцвіття, листя та стебла) ехінацеї пурпурової, застосування лікарських форм ехінацеї в гомеопатії.

Поряд з цим основне завдання консорціуму «Укрфітотерапія» — забезпечення медичної промисловості лікарською рослинною сировиною — у 1992 р. не виконано. При плані 5615 т одержано 3614 т сировини, що майже на 2 тис. т менше середньорічних заготівель 1990—1991 років. Головним підприємством України по переробці лікарських рослин розфасовано і відправлено в аптечну мережу 23 млн. уп. лікарських засобів з неї проти 40 млн. упаковок у 1990 р. Таке становище викликає тривогу і потребує здійснення відповідних практичних заходів.

Ми розуміємо, що спричинили це кризова ситуація 1992 р., вкрай несприятливі погодні умови, відсутність паливно-мастильних матеріалів (внаслідок відсутності дизельного палива та паливного мазуту для сушіння втрачено близько 30 % вирощених лікарських рослин), засобів захисту рослин. Причин багато. Через несприятливі погодні умови в радгоспах «Перемога», «Монастириський», «Хмельницький», «Староушицький» рослини загинули на площі близько 700 гектарів.

Але і за умови виконання планів поставки потреба в лікарській сировині задовільняється недостатньо. Вона становить близько 18 тис. т рослинної сировини в сухому стані на рік. Сьогодні ця потреба задовільняється на рівні 35 %. Причини цього — збіднілі природні ресурси через хижакське ставлення до заготівель дикорослих лікарських рослин, скорочення посівів лікарських культур в останні роки, недостатня робота по введенню в культуру нових видів, які раніше не вирощувались в умовах України, відсутність сильних фермерських господарств, які б займалися лікарським рослинництвом. Доречно згадати, що в довобіні роки в колгоспах і радгоспах України площа під лікарськими культурами становила близько 40 тисяч гектарів, а тепер — усього 6 тисяч.

Сьогодні ми всі зіткнулися з такою проблемою: де брати сировину, яка не вирощується і не заготовляється в Україні? Розірвані міждержавні

зв'язки, багато підприємств медичної промисловості втратили своїх традиційних постачальників.

Консорціум ще на початку 1992 р. звернувся у відповідні координаційні структури держав колишнього Союзу з пропозицією налагодити взаємовигідне співробітництво. На жаль, не всі відгукнулися на нашу пропозицію. Та й сировинного резерву для забезпечення взаємних поставок у консорціуму вкрай недостатньо. Тому перспективними напрямками своєї діяльності вважаємо: розширення площ лікарських рослин, що культивуються; разом з науково-дослідними закладами роботу по підвищенню їх врожайності, освоєнню в культурі багатьох вкрай необхідних нам видів лікарських рослин, розширенню асортименту лікарських засобів з рослинної та іншої природної сировини.

Уряд України, відповідні органи державного управління з розумінням ставляться до потреб галузі. В 1992 р. спеціалізовані господарства «Укрфітотерапії» включені до агропромислового комплексу України, на них поширюються відновідні пільги згідно з діючим законодавством. На розвиток матеріально-технічної бази підприємств «Укрфітотерапії» у 1993 р. передбачено виділити близько 450 млн. крб. централізованих капіталовкладень.

Вирішенні питання про звільнення від податку на прибуток господарств, що вирощують сировину для медичної промисловості. На постійному контролі рішення Президії Верховної Ради України, яким передбачено не планувати державне замовлення на виробництво сільськогосподарської продукції на площі угідь, зайнятих лікарськими рослинами.

Державне замовлення на лікарську рослинну сировину, що доведено господарствам України на 1993 рік, на 50 т перевищує державне замовлення минулого року. Але ще важливіше те, що вперше за поданням консорціуму та погодженням з господарствами затверджено замовлення на сировину з лікарських рослин, які до цього не вирощувались у культурі, наприклад звіробій, цмин.

Існує незгальна потреба в розробці комплексної державної програми розвитку сировинної бази лікарських рослин на Україні. Разом з Інститутом лікарських рослин «Укрфітотерапія» виступила замовником такої програми, яка має координувати зусилля всіх зацікавлених відомств, вчених, виробничиків у вирішенні вкрай важливої проблеми — задоволення потреби медичної промисловості України в лікарській рослинній сировині, населення, лікувальних закладів — в лікарських засобах на основі природної сировини.

З цього приводу на базі Інституту лікарських рослин Української Академії аграрних наук відбулися дві координаційні наради. Визначені головні установи по розробці програми. Це Державний науковий центр лікарських засобів (м. Харків), консорціум «Укрфітотерапія», Інститут лікарських рослин УААН, Інститут ботаніки ім. Н. Г. Холодного АН України, Український НДІ фармакології і токсикології. Програма має включати розділи:

- розвиток виробництва, створення та освоєння випуску нових фіто препаратів на основі дослідження складу лікарських рослин та вивчення досвіду пародної медицини;
- розробка та впровадження комплексних систем збільшення виробництва лікарської рослинної сировини;
- основи раціонального використання та відновлення природних ресурсів лікарських рослин в Україні.

Консорціум запрошує до співробітництва науково-дослідні, лікувально-профілактичні заклади, сільськогосподарські підприємства, організації, кооперативи, громадян. Пропонуємо на договірних умовах вести заточівлю та вирощувати лікарські рослини. Запрошуємо вчених, агрономів, інженерів взяти участь у вдосконаленні технологій вирощування, збирання, сушіння та переробки природної сировини.

Адреса консорціуму: 252135, м. Київ, пров. Тбіліський, 4/10
Телефони: 271-06-88, 271-06-45, факс (044) 271-06-88
Надійшла в редакцію 03.02.93



Народився 1932 р. в с. Ковалівці, Васильківського району Київської області. У 1957 р. закінчив Київський політехнічний інститут. Спеціальність за освітою: прилади управління і контролю хімічних виробництв технології органічного синтезу. З 1958 по 1964 рр. працював начальником зміни Київського заводу медичних препаратів, звідки перейшов на партійну роботу. З 1973 по 1976 рр.—директор Київського вітамінного заводу. З 1976 р. працює генеральним директором Орендного київського виробничого хіміко-фармацевтичного об'єднання «Дарниця» концерну «Укрмедбіопром».

УДК 615.45

M. A. ЛІТОШЕНКО, генер. дир. хіміко-фармац. об-ння «Дарниця»

ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБ'ЄДНАННЯ «ДАРНИЦЯ» ТА ЙОГО ВИРОБНИЧА ПРОГРАМА

Xіміко-фармац. об-ння «Дарниця»

Київське орендне виробниче хіміко-фармацевтичне об'єднання «Дарниця» спеціалізується на випуску готових лікарських форм і вітамінів для потреб охорони здоров'я і ветеринарії. До складу об'єднання входять чотири заводи: три з них— у Києві (Дарницький та Борщагівський хіміко-фармацевтичні заводи, Завод вітамінних препаратів), четвертий— Монастирищенський хіміко-фармацевтичний завод у Черкаській області.

Підприємствами об'єднання в 1992 р. вироблено більше 100 назв лікарських препаратів, у тому числі у вигляді ампул— 20 назв, у вигляді таблеток, драже, рідких— близько 70, синтетичних вітамінів— 5 та ін. Обсяг виробництва медикаментів в ампулах становив понад 360 млн. шт., готових лікарських засобів— близько 420 млн. уп.— усього більш як на 2 млрд. крб. (у діючих цінах); у 1993 р. передбачено випустити лікарських засобів на 10,6 млрд. крб.

Розподіл препаратів, що випускаються об'єднанням, за фармакологічною дією наведений в таблиці.

У 1992 р. колективом об'єднання освоєний випуск ампульованих розчинів анальгіну 50 % по 2,0, сибазону 0,5 % по 2,0, вітаміну B_{12} 200 мкг по 1,0, піридоксину гідрохлориду (B_6) 5 % по 1,0, новокаїну 2 % по 2,0, еуфіліну 2,4 % по 5,0, магнію сульфату 25 % по 2,0, таблеток «Аскопар» № 50, «Декаметоксин» № 20, дібазолу по 0,02 № 10, папаверину по 0,04 № 10, «Цитрамон» № 10, «Папазол» № 10, драже діазоліну по 0,05 № 20, настойок глоду, собачої кропиви, нагідок по 25 мл, подорожника по 25 мл, олії обліпихової по 50 мл, сиропу солодкового кореня по 300 г, екстракту солодкового кореня густого по 300 г, екстракту солодкового кореня з цукром молочним по 10 г (7,5 г + 2,5 г), кореня солодких по 50 г, гематогену по 50 г, ентеросорбенту СКН по 5 г, глини білої по 10 г.

У 1993 р. об'єднання планує випуск таблеток відеїну-З по 2 000 МО і 5 000 МО Дз— засобу для профілактики і лікування Д-гіповітамінозів, кісткових патологій.

Відеїн-З— препарат вітаміну Дз (холікальциферолу) являє собою комплекс відхехолу з білком молока казеїном. Затверджено нормативно-технічну документацію і завдання на проектування виробництва відеїну-З.

© М. А. Літошенко, 1993

Препарат застосовується для профілактики і лікування рахіту і рахітоподібних захворювань у дітей, при остеопатіях різного генезу, при кісткових захворюваннях у ортопедо-травматологічних хворих.

Добова доза вітаміну Д₃ становить від 2000 до 5000 МО. З лікувальною метою препарат призначають по 2000—5000 МО на добу протягом 30—45 днів.

Препарати, що випускаються об'єднанням «Дарниця»

По групах фармакологічної дії	Назва препаратів
Серцево-судинні	Дібазол, кордіамін, АТФ, платифіліну гідротартрат, панаверину гідрохлорид, еуфілін 24 %, валідол
Аналгетичні, жарознижувальні і протизапальні	Аналгін, ацетилсаліцилова кислота, цитрамон, аскофен, «Аскопар», ібупрофен, парацетамол
Нейролептичні і психотропні	Трифтазин, пірацетам, етаперазин
Протипухлини	Фторурацил
Протитуберкульозні	Ізоніазид
Міорелаксанти і анестезійні	Дитилін, новокаїн
Кровозупинні	Котарніну хлорид, вікасол
Гормональні	Гарлодел
Антибіотики	Левоміцетин, ампіциліну тригідрат, ампіцилін по 0,25 і 0,5 з розчинником, оксацилін по 0,25 і 0,5 з розчинником, карбеніцилін, левоміцетину сукцинат, цефазолін, біцилін-1 і 3 з розчинниками та ін.
Вітамінні препарати	Вітамін С у драже і в таблетках, вітаміни А, Д ₃ , «Ревіт», «Декамевіт» у драже, вітамін В ₁₂ , нікотінова кислота в ампулах
Препарати інших груп	Антистріумін, калію йодид, сульфадиметоксин, дофамін, нітроксолін, глукоза, 5 % розчин йоду
Для потреб ветеринарії	Кайод, кобальту хлорид, вітамін Е, масляний розчин, вітамін Д ₃ , відеїн, тривітамін АД ₃ Е, грануки Е та ін.

На основі парацетамолу (замість фенацетину) об'єднання готовиться до виробництва таблеток «Цитропак» (парацетамолу 0,18 г, ацетилсаліцилової кислоти 0,24 г, кислоти лимонної 0,02 г, кофеїну 0,03 г), таблеток, що містять парацетамолу 0,3 г, кофеїну 0,05 г, таблеток типу «Седальгін» (парацетамолу і кислоти ацетилсаліцилової по 0,2 г, кофеїну 0,05 г, кодеїну 0,01 г, фенобарбіталу 0,025 г) та ін.

Об'єднання провадить активну зовнішньоекономічну діяльність. Воно поставляє свою продукцію у країни СНД, Польшу, Болгарію, Угорщину, Чехію, Словакію та ін., співробітничаче з провідними фармацевтичними фірмами капіталістичних країн — Німеччини, Франції, Англії, Ізраїлю, Єгипту, Індії, працює над створенням спільних виробництв медикаментів, наприклад, разом з Францією виробляє вітамін Е.

Через порушення економічних зв'язків з промисловістю країн СНД, особливо Росією, об'єднання «Дарниця» у 1992 р. і в пешому кварталі 1993 р. випустило менше продукції, ніж передбачалось. Однак за цих умов політ аптечної мережі України повністю задоволений в тих медичних препаратах, що виробляються підприємством.

Причиною зриву поставок була не відсутність сировини і готової продукції, а затримка платежів один одному. Якщо в недалекому минулому строк оборотності оборотних коштів становив 10 днів, то в 1992 р. він досяг 164 днів. Цікаво, що більшість покупців в Україні та інших республіках платили вчасно, максимум у два тижні, а гроши ходили і продовжують ходити між Центральним банком Росії і Національним банком України. Звичайно, ми переконані, що ці гроши використовуються ними через комерційні банки на недержавні, комерційні структури, часто без будь-якої гарантії.

Сьогодні ситуація значно погіршалась у зв'язку з виходом України з «рублевої» зони. Дається візнаки відсутність закону нашої дер-

жави про валютне рублеве регулювання, а рублі конче потрібні, якщо врахувати, що «Дарниця» одержує до 90 % сировини з Росії.

У чому ж ми бачимо вихід з кризи? Насамперед у стабілізації взаємовідносин з медичними підприємствами Росії, у регулюванні рівнів і видів виробництва на договірних засадах, в розвитку власних виробництв лікарських субстанцій на хімічних підприємствах, у тому числі і через конверсію, у впровадженні безвідходних технологій на діючих підприємствах, у випуску конкурентоспроможних препаратів.

Природно, моментального повороту не може бути. До того існує багато факторів, які негативно впливають на розвиток економіки, зокрема, медичної індустрії: це — лібералізація цін, квоти, ліцензії, заоборони, контракти.

Розділення держав привело і підштовхнуло медичну промисловість до розвитку, вірніше до дублювання багатьох видів виробництва, на що витрачаються величезні кошти, часто нерозумно, через політичні амбіції. У 1992 і 1993 роках «Росфармація» купує у медичній промисловості України близько 100 препаратів, «Укрфармація» змушені купувати у Росії більше 1000 назв ліків. Отже, якщо концерн «Укрмедбіопром» і Міністерство охорони здоров'я України дотримуватимуться тенденції організації самостійного виробництва таких препаратів, то це приведе нас до величезних незправданих витрат. Адже і Україна, і Росія, і інші країни СНД продовжують потребувати і за можливістю купувати тисячу назв медичних препаратів далекого зарубіжжя. Ось на вирішення цієї проблеми треба спрямувати інвестиційну і наукову політику фармацевтичної індустрії України.

А тим часом кожне підприємство «Укрмедбіопрому», образно кажучи, вариться у власному соку, тобто використовує свій прибуток на власні потреби, що не розв'язує зазначеної вище проблеми.

7,2 млрд. купонів, що обіцяє уряд України «Укрмедбіопрому» на 1993 р., поки не виділені.

Об'єднання «Дарниця» особливо відчуває порушення в економічних зв'язках, оскільки воно в числі інших медичних підприємств України було спеціалізовано й орієнтовано на виробництво готових лікарських засобів з субстанцій, що виробляються в основному в Росії.

Організувати виробництво сировини в умовах Києва і раніше було важко, а тим більше тепер. Необхідно було вишукувати нові форми. Прийнята орієнтація на науку. Є програма розробки технологій ряду субстанцій і освоєння їх в інститутах та на хімічних заводах країни. В нашому об'єднанні будеться корпус сорбентів з дослідним виробництвом, діє мале підприємство по розробці нових технологій сорбентів.

З січня 1993 р. промисловість переведена на передоплату. Це важливий і правильний захід. Але виявилось, що ми до нього не готові. Для «Дарниці», наприклад, це означає, що треба збільшити оборотні фонди у 16 разів, склади для сировини і готової продукції, транспортні засоби, потужності по відвантаженню і, нарешті, валюту в карбованцях також у 16 разів. Очевидно, що до цього слід переходити поступово — у міру з'явлення прибутку, що йде на розширення виробництва. Беручи до уваги таку неготовність, уряд відтягнув строк виконання декрету про передоплату до 1 липня 1993 р., і поки вийшли уточнюючи документи ми втратили два місяці: продукція не відвантажувалася за карбованці і ми були позбавлені можливості своєчасно придбати необхідну сировину. Звідси — зменшення обсягу продукції у натурі.

І найголовніше — гальмування зарплати, що в декреті названо «становленням бази», — листопад 1990 і 1992 років. Просто сказати: підвищуйте обсяг і збільшуйте оплату праці! Але ж для збереження її попереднього рівня (не кажучи, що девальвація становить понад 30 % у місяць) ми змушені залазити у власну кишеню, виплачувати у кредит, сплачуючи триразовий податок. І все одно ця зарплата не

встигає за девальвацією. Усі заощадження трудящих з'їдає інфляція.

Прагматизм і цілеспрямованість окремих керівників викликає більше довір'я, ніж сміливість інших. Але на практиці виходить так, і це очевидно, притаманне перехідному періоду, що хто зумів одержати у держави більше, той має більше, хто одержав менше, лишається несправедливо обділеним. Більше того, комерційні структури взагалі звільнені від обмеження фонду споживання. Зрозуміло, що цей захід є економічною підготовою до переходу до позадержавної структури. Але що легкота для малих, то важче для великих підприємств.

Свобода підприємництва на внутрішньому і зовнішньому ринках, незалежна банківська система, приватна власність на нерухоме майно, приватизація державних підприємств, економічна самостійність регіонів — ці та інші закріплені в законах основи ринкового господарювання вже надали українській економіці нові риси.

Об'єднання другий рік на оренді. За цей період придбано нового обладнання на 31 млн. крб., яке можна буде розподілити по особистих рахунках членів колективу, продовжується будівництво двох житлових будинків на 268 квартир госпособом.

Слід відмітити, що погіршення обстановки у країні, кризисні явища в економіці спонукали колектив проявляти більше ініціативи. Вже у 1991 р. було впроваджено 5 нових препаратів, хоч їх обсяг у загальному випуску становив 1,4 %, але в 1992 р. їх стало 8,5 %, а кількість вперше виготовлених медичних препаратів у цехах об'єднання зросла до 26 назв.

Як уже зазначалось, одним з резервів розвитку виробництва є зовнішні джерела економічного існування. Залучення іноземного капіталу в розумних межах виправдало себе. Але цей процес з різних причин йде дуже повільно. Слід відмітити два фактори: ненавченість кадрів і недосконалість законів. Що, наприклад, виходить з закупівлею готових ліків і субстанцій для них? Уряд для першої групи затвердив пільговий коефіцієнт використання валюти за рахунок бюджету 0,13, а для субстанцій — 0,62. Звідси чисто зовнішній ефект: аптеки зацікавлені у закупівлі готових форм імпортних препаратів. Виготовлення ж їх з субстанцій, якщо взяти до уваги, що у собівартості слід оцінювати сировину за комерційним курсом валютної одиниці, а вона, природно, буде вище майже у п'ять разів, не влаштовує покупця — аптеку. Адже і в першому і в другому випадках має місце дотація держави. Таким чином, придбання готових лікарських форм у порівнянні з сировиною є марнотратством.

Незважаючи на поглиблена економічної кризи, виробничі показники об'єднання, хоч і повільно, все ж поліпшуються. Так, у I кварталі 1993 р. обсяг товарної продукції в ампульному виробництві збільшився майже вдвое, вітамінному — у 2,4 раза.

Зміна тенденції до поліпшення дає підставу вважати, що Україна буде максимально забезпечена ліками.

Надійшла в редакцію 29.03.93.

ШАНОВНІ АВТОРИ!

При надсиланні статей до редакції «Фармацевтичного журналу» просимо обов'язково зазначати:

- 1) УДК до статті.
- 2) Посади, вчені звання і домашні адреси авторів.

РЕДАКЦІЯ

ПРОБЛЕМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІвні В ПЕРЕХІДНИЙ ПЕРІОД ДО РИНКУ

УДК 614.27

О. Г. ОМЕЛЬЧЕНКО, генер. дир. Харків. обл. вироб. об-ва «Фармація»

ОРГАНІЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ У ХАРКІВСЬКОМУ ОБЛАСНОМУ ВО «ФАРМАЦІЯ» ЗА НОВИХ ЕКОНОМІЧНИХ УМОВ

Харків. вироб. об-ва «Фармація»

Важливою подією для всіх аптечних працівників країни стало заснування у 1992 р. Української фармацевтичної академії. Не перебільшуючи, можна сказати, що це знаменує новий етап у розвитку фармації. Оцінені по заслугах не тільки досягнення Харківського фармацевтичного інституту, на базі якого вона створена, а і визнана важливість фармацевтичної науки.

Але є ще і практична фармація, яка реалізує наукові досягнення у життя і, яка, на жаль, не може похвалитися визнанням важливості фармацевтичної діяльності, її ролі в охороні здоров'я населення країни. Адже 80—90 % усіх лікарських призначень, спрямованих на збереження і відновлення здоров'я, пов'язано з застосуванням лікарських засобів, виготовлених фармацевтичними підприємствами, аптеками. І від практичної фармації залежить, наскільки якісно лікарі зможуть проводити лікування хворих тими або іншими ліками.

Аптечна служба — дуже специфічна галузь людської діяльності, зв'язана насамперед з охороною здоров'я хворого. Зв'язок фармації з медициною бачать усі, нас зв'язує багатовікова історія. Про це свідчить і наше підпорядкування Міністерству охорони здоров'я. Однак уже багато років аптечна служба за класифікацією галузей народного господарства віднесена до торгівлі, підпорядковується охороні здоров'я і при цьому залежить від фармацевтичної промисловості. До цього часу вона не має свого статусу. Беззастережне перенесення у фармацевтичну практику законів ринкових відносин висвітлило всю парадоксальність такого стану. У розвинутих країнах (США, Німеччина та ін.) вважається, що фармацевти повинні належним чином постачати населення лікарськими засобами, тим самим надавати допомогу по охороні здоров'я як окремо взятій людині, так і всьому суспільству. На жаль, в Україні за нових економічних умов аптека, аптечні працівники змушені піклуватися не стільки про поліпшення лікарського забезпечення, скільки про виживання аптечних установ.

Питання парадоксального становища аптечної служби неодноразово обговорювалось у пресі і вченими, і практичними працівниками, порушувалося нами у ряді офіційних листів в урядові органи. Лише неувагою до проблем аптечної служби і нерозумінням її значення в охороні здоров'я можна пояснити те, що на аптеки не поширюються пільги, надані лікувальним закладам. Негативно відбувається на роботі аптечної служби те, що в постанову Кабінету міністрів та Національного банку України від 02.11.92 р. № 605 «Про порядок розрахунків за товарні поставки з держав — республік колишнього Союзу РСР» у перелік товарів і сировини першої необхідності, що підлягають першочерговій оплаті, не були включені лікарські засоби, хоч проблема лікарського забезпечення не менша, а може, навіть більша, ніж продовольча.

На фармацевтичних підприємствах України виробляється лише близько 20 % необхідних ліків, серед яких відсутні життєво необхідні протипухлинні, протидіабетичні, наркозні засоби та ін., які доводиться закуповувати за рубежем. Республіки колишнього Союзу тепер

© О. Г. Омельченко, 1993

для нас «ближнє зарубіжжя», а там знаходиться 80 % постачальників лікарських препаратів і 85 % постачальників сировини для фармацевтичної промисловості України. Провести взаємні розрахунки з ними й одержати необхідні населенню ліки стало проблемою. У 1992 р. перераховані постачальникам Росії, Прибалтики, Білорусії 90 млн. крб. не були зараховані на їх банківські рахунки. Протягом семи місяців хтось ними користувався, а повернені вони нам були лише у кінці року без урахування інфляції і кредитування. Через неправильне оформлення Національним банком документів, виявлене при взаємо-заликах у розрахунках з країнами СНД, 17 млн. крб. були повернені лише у січні 1993 р., тобто вже цього року наші оборотні кошти були відвернені.

«Вага» грошей постійно падає, а ми зобов'язані вже тепер зробити розрахунки з постачальниками з застосуванням коефіцієнта переведення на дату перерахування. Національний банк повинен все ж таки враховувати соціальну значущість лікарських засобів, таких необхідних для збереження здоров'я населення.

Аптечна служба перебуває в дуже важкому фінансовому стані, можна сказати на грани краху (повного відриву від охорони здоров'я і перетворення у торгову точку, втрати свого значення). Специфіку аптечної служби не було взято до уваги при розробці Декретів «Про податок на добавлену вартість» і «Про податок на прибуток підприємств і організацій». Введення в дію постанови Кабінету міністрів від 28.12.92 р. № 715 викликало подальше зростання цін на ліки (в 4—5 разів) і робить їх недоступними для соціально незахищених верств населення, які є основним контингентом споживачів лікарських засобів. Це — інваліди, чорнобильці, діти, люди похилого віку. Отже, лікарські препарати і вироби медициного призначення повинні бути звільнені від податку на добавлену вартість.

Не маючи оборотних коштів, аптечна служба не може розв'язувати питання якісного лікарського забезпечення.

Складалося таке становище, коли аптека вимушена брати необхідні ліки в кількостях піврічної потреби, оскільки знає заздалегідь, що завод лишається без сировини і більше препарат не випускатиметься. Адже не можна лишити хворого без препарату, не кажучи вже про резерви медикаментів, які аптеки зобов'язані мати (спалах захворюваності, аварії, катастрофи та ін.). Це затримує реалізацію товару. Але товар у нас особливий на відміну від торговельних установ, де можна і треба продати якомога швидше. Наші оборотні кошти постійно відвertaються і необхідно завжди їх поповнювати.

Питання поповнення оборотних коштів, очевидно, було б розв'язано, якби аптечні установи звільнили від податку з прибутку, одержаного від реалізації лікарських засобів. Однак Декрет про податок на прибуток підприємств і організацій ніяких пільг щодо оподаткування для аптечних установ не передбачає.

Найважливішим фактором, що впливає на економіку аптечної служби, а отже, і на виконання її функцій як установи охорони здоров'я, є ціна на лікарські препарати. Каменем спотkanня лишається ціноутворення. Це складне питання, над яким замислються всі — і країни з високим рівнем цін (Німеччина, Данія, Голландія), із середнім (Англія), і з низьким (Бельгія, Франція, Італія та ін.). З ним найтісніше зв'язана реалізація медикаментів. Ціна має бути доступною. Не повинна існувати медицина першого сорту — для багатих і другого — для бідних. Питання ціноутворення виникло не сьогодні, адже використовувана нами «такса лаборум» була введена у XVIII ст. спочатку з метою запобігти надмірному росту цін.

Порядок формування роздрібних цін викликає турботу у всіх, оскільки сьогодні вони формуються від відпускних цін постачальника. Вартість же одних медикаментів, що поставляються фармацевтичними заводами, зросла в 20—25 разів, інших — більш як у 100 разів. Отже, ціна, за якою відпускається препарат з аптеки, буде ще вищою з ураху-

ванням витрат аптеки, яка ніяких пільг по оренді, сигналізації, воді, енергоносіях, транспортних витратах не має. З болем у серці при кожній новій поставці препаратів відмічаємо різке збільшення роздрібних цін, які важким тягарем лягають на плечі наших малозаможних споживачів.

Населення України звикло до низьких цін на ліки, навіть імпортні. Але ліки мають коштувати стільки, скільки вони коштують, тобто в ціну повинна включатися вартість усіх працевитрат при випуску препарату: сировини (часто імпортної), теплоенергоресурсів, контролю якості тощо. Реальна вартість ліків приводить споживання у відповідність з реальною потребою. При низькій ціні споживання завищене, а при високій — препарати осідають, що негативно відбувається і на роботі постачальників лікарських засобів.

Оскільки роздрібна ціна формується від оптової, то, очевидно, на самперед остання має бути знижена. Може, повинні бути якісь пільги фармацевтичним підприємствам як установам охорони здоров'я. Ціни виготовлювача на препарат слід ретельно контролювати. Тепер кожний завод має на один і той же препарат свою ціну. Майже в усіх країнах існує державний процес погодження цін на лікарські засоби і відшкодування їх вартості через страхові лікарняні каси. Вирішуючи проблему принципу формування цін, слід розв'язувати і питання соціального захисту населення (ніяк не можна віднести до заходів соціального захисту населення введення акцизного збору на спирт без усяких пільг для приготування ліків. Ціна 1 кг 2 % йоду зросла відразу у 20 разів, ціна настойки валеріані по 40 мл збільшилась з 32 до 286 крб.).

На 255 назв препаратів установлена фіксована ціна і на покриття витрат від їх реалізації виділяються кошти з бюджету. Звичайно, це захищає населення від високих цін. Але на сьогодні даний перелік вимагає перегляду з орієнтацією на можливість забезпечення України препаратами, більшість з яких є для нас «імпортними», оскільки виробляються у країнах СНД (фенігідин, рибоксин, нітрогліцерин, леспофлан та ін.), або централізоване забезпечення наявності цих препаратів, щоб хворі дійсно відчули піклування про себе.

Фіксовані ціни — це добре для хворого. Але розрахунки по них дедалі погіршують і без того важкий фінансовий стан аптек. Адже гроші з бюджету ми одержуємо у наступний після реалізації медикаментів місяць. Отже, знов оборотні кошти відвертаються на 2—3 тижні. І це при введеній повсюдно передоплаті. Товар уходить, а грошей на придбання необхідних препаратів немає.

В економічно важких умовах ми, не забиваючи про призначення аптечної служби, вирішуємо питання лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів області. Все частіше доводиться стикатися з фінансовими утрудненнями. Фармацевтичні підприємства працюють не стабільно — відбувається відсутність сировиної бази. Сьогодні вони можуть дати препарат в кількості річної потреби, але у нас немає грошей, завтра — у нас є гроші, але немає препарату через відсутність сировини. Вперше за багато років спільнотої роботи фармацевтичні підприємства при складанні договорів не оговорюють строки поставки (не підкріплюють договори специфікаціями переліку ліків і поквартального відвантаження), оскільки самі не знають, коли виготовлять той або інший препарат і чи буде у них взагалі сировина.

Слід відмітити, що Харківщина знаходиться у кращому стані, ніж інші області України. Харків — місто з високим промисловим і науковим потенціалом, у тому числі і фармацевтичним. Це центр фармації. У нас працює перша в Україні і на всій території СНД Українська фармацевтична академія (колишній Харківський фармацевтичний інститут), яка готує кадри для фармацевтичної галузі країни. У Харкові знаходиться і Державний науковий центр лікарських засобів (колишній Всесоюзний НДІ хімії і технології лікарських засобів), що

створює нові лікарські препарати, які нароблюються на його Дослідному заводі. Крім того, у Харкові є ще три заводи, що випускають фармацевтичну продукцію,— «Здоров'я», «Біолек» (колишній Завод бакпрепаратів), «Червона зірка». Всі вони за можливістю допомагають нам боротися з лікарським дефіцитом.

Тісний діловий контакт з постачальниками фармацевтичних препаратів міста дає можливість одержувати від них надпланову продукцію, розв'язувати питання нароблювання тих лікарських засобів, які не вдається придбати за межами України, одержувати нові препарати.

Дослідний завод ДНЦЛЗ (директор М. М. Тимченко), оперативно перебудовуючи виробництво, допомагає зменшити дефіцит навіть таких лікарських препаратів, які раніше не вироблялися вітчизняною промисловістю. Так, у 1992 р. при катастрофічному становищі з протиастматичними аерозолями (всі вони імпортного виробництва і не були закуплені через відсутність валюти) завод освоїв випуск сальбутамолу, чим надав допомогу багатьом астматикам Харківської області.

В аптечну мережу надходять нові розробки наших вчених: очні і вушні краплі декаметоксину, які успішно замінюють і імпортний софрідекс, і вітчизняні краплі з левоміцетином. У 1992 р. при відсутності імпортних крапель офтан-катахрому, віта-йодуролу, сенкаталіну та ін., застосовуваних при катаркті, за нашим замовленням заводом було розширене виробництво очних крапель «Тауфон». У результаті областя одержала в 1992 р. понад 100 тис. упаковок тауфону проти 5 тис. упаковок у 1991 р. Завдяки цьому заводу лікувально-профілактичні заклади Харківщини у 1992 р. при відсутності імпортних ін'єкційних кортикостероїдних препаратів були забезпечені гідрокортизоном для ін'єкцій.

Виробництво ін'єкційного гідрокортизону освоїло і підприємство «Біолек» (Завод бакпрепаратів, директор Ю. П. Теміров). Зазначений завод задовільнив давніше прохання аптечних працівників і почав у 1992 р. нароблювання найдефіцитнішої лідази, розширив виробництво інтерферону, освоїв випуск біфідумбактерину. Біфідумбактерин і лактобактерин, що випускаються заводом, допомогли лікарям успішно боротися з дисбактеріозами, особливо в дитячій практиці.

Істотний внесок в обсяг реалізованих лікарських засобів вносить і фармацевтична фірма «Здоров'я» (директор В. А. Заболотний), яка виробляє понад 100 назив медикаментів, у тому числі анальгетики (есапалгін, анальгін), противіразкові (плантаглюцид, ліквіритон, калефлон), ферментні (силібор) та ін. На жаль, сьогодні через відсутність сировини на фірмі не працює цех перев'язочних матеріалів, цех по виробництву антибіотиків.

Продовжується наше співробітництво і з хіміко-фармацевтичним заводом «Червона зірка» (директор В. М. Федоров). В аптеки вперше надійшли вироблені на цьому заводі мазі «Еспол», «Левосин», а також «Фталазол». Свого часу цей завод був одним з найбільших постачальників анальгетичних і сульфаніламідних препаратів. Харківщина ніколи не знала проблем з анальгіном, амідоліном, стрептоцидом, норсульфазолом та іншими препаратами даної групи. На жаль, з екологічних міркувань виробництво цих лікарських засобів було припинено, цехи по їх нароблюванню закриті. Тепер завод випускає не стільки лікарські препарати, скільки парфюмерно-косметичну продукцію. Можна було б зрозуміти виробничників (ім треба виживати), якби не йшлося про ліки, необхідні хворим людям. У цей час за завданням обласної державної адміністрації керівництво обласного управління охорони здоров'я разом з аптечною службою, заводом «Червона зірка» і Первомайським хімкомбінатом вирішує питання щодо організації випуску сульфаніламідних препаратів на хімічному комбінаті. Принципової згоди досягнуто. Тепер питання за технічною документацією, обладнанням, площами, а також за одним

з компонентів субстанції (решта йде як побічний продукт хімічного виробництва). Якщо ці питання дістанутьного розв'язання, то буде вирішена і проблема забезпечення області сульфаніламідними препаратами.

Неабияку позитивну роль у тому, що в цей найважчий період наші аптеки не лишилися з пустими полицями, відіграла наявність сучасних складських приміщень, що забезпечують приймання і збереження великої кількості товарів. У той час як інші регіони, у тому числі Москва, не могли приняти велику масу товару, що надходила (вагони і контейнери не розвантажувались по півроку) і змушені були звільнитися від запасів препаратів, ми мали можливість купити ці медичні товари і розмістити їх на своїх складських площах. 1990—1991 роки були «ударними» щодо масової закупівлі імпортних препаратів (до 50%). Забезпечивши раціональне використання наявних запасів медикаментів, ми змогли прожити весь 1992 р. Асортимент медикаментів в аптеках навіть сьогодні стабільно обчислюється кількома сотнями назв лікарських засобів.

Аптеки області, особливо лікарняні, для зменшення лікарського дефіциту стали буквально підмінати фармацевтичну промисловість, перетворюватись в маленькі підприємства по виробництву складних інфузійних (стерильних розчинів) і найпростіших необхідних ліків, а також по розфасовці препаратів, бо постачальники свою продукцією надсилають у балонах, мішках, барабанах.

Ще більше уваги приділялось засобам фітотерапії. Аптечні працівники, вирощуючи лікарські рослини і збираючи дикорослу сировину, намагалися забезпечити нею фітовідділи і власну фармацевтичну фабрику. Фабрика розширила асортимент продукції, що випускається. У номенклатурі з'явилися корвалол, valeokromen, настойка прополісу та ін.

У ситуації, що склалася, ми працюємо як «група швидкого реагування», без кінця гасимо «гарячі точки» то в одній, то в другій фармацевтичній групі препаратів, постійно шукаємо постачальників необхідних лікарських засобів. Ліки розподіляються з коліс, з машин. Прикро, що безладдя в економіці завдає народному господарству великої шкоди. Постачальники страждають від надлишку продукції, яку не можуть відправити без передоплати, а аптечна служба — через її відсутність, але ми не маємо змоги провести передоплату. Все це змусило шукати вихід з цього становища і займатися не властивою для аптечної служби роботою по проведенню бартерних угод.

Ми не втратили зв'язків з колишніми постачальниками — підприємствами Росії, Білорусії, Прибалтики та ін. Але у зв'язку з неможливістю перерахування грошей для одержання медикаментів ми повинні в Україні перерахувати гроші тому підприємству, боржником якого є наш постачальник. Так, Санкт-Петербурзький хіміко-фармацевтичний завод дав нам «Інгаліпт» і «Фторотан», а ми за нього розрахувались з ВО «Стома». За вітамінні препарати виробництва Белгородського вітамінного заводу гроші було перераховано Первомайському хімкомбінату і Кримському бромному заводу, за продукцію, одержану з Курська, довелося перерахувати гроші Ізюмському оптико-механічному заводу, Білопільському радгоспу «Перемога», Львівському хіміко-фармацевтичному заводу і т. д.

Скільки паперової писанини, скільки банківських операцій і скільки при цьому може бути помилок! І все тільки тому, що ліки не ввійшли до Переліку товарів першої необхідності.

Проблематичні і бартерні угоди. Адже об'єднання не має своєї продукції для бартеру. Отже, треба знайти підприємство, що зможе дати свою продукцію для бартеру, яка б влаштувала постачальника лікарських засобів. Наприклад, завод «ХЕЛЗ» дав мотори, а рильт «Олайнфарм» виручив нас пірацетамом в ампулах, рибоксином в ампулах, ампулами глюконату кальцію. Пензенський завод медичних

препаратів дав антибіотики і життєво необхідні кровозамінники навіть по цінах 1991 р., але ... за цукор.

Обмінюючись продукцією харківських заводів, що випускають лікарські препарати, з ВО «Росфармація», нам вдалося забезпечити область навіть імпортними препаратами, хоч і в невеликих кількостях.

Такий стан у розрахунках і у взаємовідносинах між фармацевтичною промисловістю й аптечною службою нікого не влаштовує. Міністерство охорони здоров'я України робить спробу якось вийти з цього становища. В листопаді 1992 р. у Києві заступником міністра охорони здоров'я В. І. Мальцевим було проведено міждержавну нараду з виробниками лікарських препаратів, керівниками фармацевтичних підприємств і аптечної служби України та Росії. Вона показала, що як би нас політики не розтаскували в різні боки, економіка повинна бути єдиною і стабільною.

Фармацевтична індустрія обох держав, хоч і слабко, але розвивалася разом і сьогодні розірвати ці зв'язки неможливо. Є взаємні інтереси України і Росії по лікарських поставках. Так, Росія зацікавлена у поставках більш як 100 лікарських препаратів, з них близько 30 дуже необхідних виробляється в Україні. Рівною мірою й Україна зацікавлена у російських поставках. На нараді панував дух єдності, взаєморозуміння і відповідальності за лікарське забезпечення народів обох самостійних держав і з'явилася надія, що здоровий глузд переможе і фінансова плутанина у взаєморозрахунках закінчиться, отже, будуть і необхідні ліки.

1992 р. був першим роком нашої роботи за умов ринкових відносин, до чого не були готові ні фармацевтична промисловість, ні аптечна служба. Але навіть при відсутності централізованих поставок ми змогли напряму закупити лікарські засоби на 1,5 млрд. крб., а реалізація їх населенню і лікувально-профілактичним закладам області становила понад 900 млн. крб. Можливо, ці цифри могли бути і вище, на жаль, безладдя панує не тільки у фінансових розрахунках, але і у виробництві лікарських препаратів.

Аптечна служба поставлена в умови, при яких неможливо спланувати стабільне рівномірне медикаментозне забезпечення. Іноді кілька постачальників пропонують один і той самий препарат, а через піврівну його не виробляє ніхто.

При відсутності сировинної бази жоден із заводів України і СНД не може дати інформацію про перспективи нароблювання тих або інших препаратів.

Корисно було б, щоб на державному рівні здійснювався контроль за випуском життєво необхідних лікарських засобів фармацевтичними підприємствами України. Для цього необхідно розробити Перелік основних назв препаратів, які постійно і стабільно повинні бути в аптеках і лікувальних закладах для забезпечення лікувально-діагностичного процесу. Виробництво цих препаратів треба розміщувати на заводах за умов держзамовлення (навіть за умов необхідних дотацій) і вже коли завод є фармацевтичним підприємством, то він повинен працювати на охорону здоров'я, дбати про її потреби і випускати необхідну медичну продукцію.

Впритул займаючись питаннями лікарського забезпечення на регіональному рівні, ми намагаємося розв'язати цю проблему разом з Державним науковим центром лікарських засобів, Українською фармацевтичною академією і зазначеними вище фармацевтичними підприємствами області. На рівні обласної Державної адміністрації за активною участю представника Президента України в Харківській області і начальника управління охорони здоров'я розробляється обласна програма «Ліки».

Визначений перелік життєво необхідних препаратів і погоджений з управлінням охорони здоров'я області. Спочатку у списку було 255 назв, які не випускаються фармацевтичними підприємствами Ук-

райни. Після багаторазового обговорення списку з точки зору життєвої важливості лікарських засобів і неможливості їх заміни перелік було скорочено. Потім його було пророблено з заводами з точки зору можливості організації випуску препаратів (наявність сировини, технологій). У результаті виявилось, що заводи зможуть організовувати нароблювання 24 назв препаратів. На решту вимагається валюта і рублі. Якби така робота була проведена на рівні концерну «Укрмедбіопром» з усіма фармацевтичними підприємствами, то, очевидно, в Україні можна було б розширити номенклатуру препаратів, що випускаються, і зменшити залежність від країн СНД, більш чітко визначити, які препарати слід закуповувати в інофірм.

Від закупівлі препаратів за рубежем ми не зможемо відмовитися. Навіть не тому, що нині переживаємо лікарську кризу. Жодна країна у світі з високорозвиненою фармацевтичною промисловістю не задовольняє потреби охорони здоров'я лише препаратами власного виробництва і зовсім не тому, що не має для цього можливостей. Є ще питання світового ринку ліків. Контакти з інофірмами необхідно підтримувати.

У нас майже два роки не було централізованих закупівель імпортних ліків. Як уже згадувалось, «ударною» щодо поставок імпортних препаратів була перша половина 1991 р. (поставки за 1990 р.). Після цього уряд на закупівлю медикаментів не виділив валюти (виділення 8 млн. доларів на придбання ліків, про що ми довідалися з преси, лишилося на папері). Запропоновано вирішувати всі питання медикаментозного забезпечення на місцях.

Нині НВО «Укрфармація» склало контракти з фармацевтичними фірмами США, Канади, Німеччини, Індії, Польщі, Болгарії. Поки відчуваємо дієвість двох контрактів — стали надходити препарати Німеччини і Польщі. Але навіть при існуванні централізованих поставок нам необхідно цим питанням займатися і на регіональному рівні. Так, з невідомих причин немає контракту з нашим давнім партнером і найближчим сусідом — Угорчиною, чій препарати відрізняються високою ефективністю і не потребують реклами. Багато угорських препаратів не мають аналогів і без них важко обйтися (но-шпа, лібексин, кавіnton, юмекс та ін.). Якщо раніше но-шпа була у багатьох домашніх аптечках, то тепер без неї лишилися навіть бригади кардіологічної швидкої допомоги (вітчизняний папаверин не є рівноцінним замінником і, на жаль, в кардіології не може замінити но-шпу. Немає заміни і юмексу. Всі спеціалісти добре знають, як складно перевести хворого з одного протисудорожного препарату на інший).

Таких прикладів можна навести багато. Адже в попередні роки угорські препарати становили 40 % усіх закуповуваних за рубежем лікарських засобів. Зовнішньо торговельна фірма «Медімпекс», що здійснює експорт продукції фармацевтичних підприємств Угорщини, готова співробітничати з нами. Але поки контракту немає і нам розв'язувати питання забезпечення хворих життєво необхідними ліками доводиться своїми силами (ми закупили такі препарати, як но-шпа в ампулах, кавіnton у таблетках і в ампулах, преднізолон в ампулах та ін. на 200 млн. крб. і 166 тис. американських доларів).

Ще на початку 1992 р. керівники Харківського ВО «Фармація» з листом представника Президента України у Харківській області побували у директорів усіх підприємств та інститутів, що мають валіту, з проханням зробити вклад валюти в аптечну службу на придбання імпортних ліків. Однак ніхто на це прохання не відгукнувся.

Після наших спільніх з керівництвом органів охорони здоров'я звернень до обласної державної адміністрації представник Президента України у Харківській області ще у жовтні 1992 р. прийняв розпорядження про виділення за рахунок резерву адміністрації конкурентноспроможної продукції (цукор, спирт зерновий, насіння соняшника) для республіканських бартерних угод по придбанню лікарських

засобів за рубежем. Правда, республіканська фірма «Украгробізнес» до цього часу не склала бартерних угод.

Слід відмітити, що фармацевтичні інофірми займаються лише нароблюванням і реалізацією медикаментів. У бартерних угодах їх цікавить тільки сировина — ліс, сечовина, вугілля і т. д. і, щоб здійснити угоду, слід знайти ще і посередницьку фірму.

У роботі з інофірмами, звичайно, ми відчуваємо підтримку з боку обласної державної адміністрації і питання закупівлі зарубіжних препаратів частково розв'язуємо на місцях. Самостійно закупили у Болгарії препарати на 400 млн. крб., чим було знято напругу у забезпечені бронхолітином, карсилом, анальгіном та ін.

Визнаючи, що в окремих випадках закупівлю препаратів за рубежем можна здійснювати на місцях, все ж таки вважаємо, що їх придбання повинно проводитися централізовано. Лікарський препарат — це не предмет широкого споживання, а свого роду «стратегічна сировина», особливо якщо врахувати, що при сучасному рівні розвитку фармакології це в основному високоактивні біохімічні сполуки.

Які препарати зареєстровані, дозволені до медичного застосування в Україні, нам відомо. Орієнтуємося на дані Фармакологічного комітету Міністерства охорони здоров'я колишнього СРСР. Повідомлень про реєстрацію препаратів Фармакологічним комітетом МОЗ України в об'єднання не надходило.

Централізовані закупівлі насамперед гарантують безпечностю застосованих препаратів. При таких закупівлях буде обов'язково врахована кон'юнктура ринку. Крім того, ціна препаратів, що закупуються великими партіями, нижча, ніж малими. Очевидно, при централізованих закупівлях легше домогтися пільгової конвертації карбованця. Це робить вартість імпортного препарату в 3—4 рази нижче.

Те, що сьогодні відбувається у придбанні та реалізації імпортних препаратів, не відповідає ніяким нормам. Навіть окремі головні лікарі лікувально-профілактичних закладів прагнуть самостійно, минаючи аптеку, закуповувати імпортні ліки. Це розпороще бюджетні асигнування, але мені здається, що у лікарів не менше турбот по лікувальному процесу, ніж в аптечних працівників по лікарському забезпеченню, що є їх прямою функцією. Функції лікаря і фармацевта були давно визначені і чітко розмежовані: лікар повинен лікувати, а аптечний працівник займатися виготовленням ліків і забезпечувати ними хворих.

За умов гострого дефіциту лікарських засобів комерційні структури швидко зробили з них прибуткову статтю бізнесу. Ліки завозяться всіма, але не контролюються ніким. Такого ганебного явища, як торгівля ліками на ринку, немає в жодній країні (хіба тільки в інших республіках колишнього Союзу). Всі наші намагання подолати це виявились марними, хоч нами разом з працівниками УВС неодноразово проводилися рейди на базарах міста. Торгівля медикаментами на базарах продовжується, незважаючи на розпорядження облвиконкому № 61 від 10.02.92 р. і розпорядження представника Президента України у Харківській області № 214 від 20.07.92 р., що забороняють приватним особам продаж медикаментів і лікарських рослин. Однак становище не змінилося. Розгул спекуляції набрав величезного розмаху. З'явилася багато комерційних структур. Це малі підприємства, різні фірми і кооперативи. Збільшуючи ціни на ліки в тисячу разів, вони одержують величезні прибутки. Їх діяльність ніким не контролюється. Випуск їх продукції (часто непотрібної) з органами охорони здоров'я, об'єднанням «Фармація» не погоджується. Ліки завозяться, приймаються від населення. Міністерство охорони здоров'я України видає ліцензію на відкриття комерційної аптеки в місті, особливо не замислюючись про наслідки її безконтрольної діяльності. У порушення всіх наказів Міністерства охорони здоров'я СРСР, які діють до вхіду наказів Міністерства охорони здоров'я України, Норм і Правил фармацевтичної діяльності ліки приймаються від населення для наступної реалізації, вони можуть бути не тільки неякісними через за-

кінчення строків придатності або недодержання правил їх зберігання в домашніх умовах, але й інфікованими, що не полегшить стану хворих, а скоріше навпаки погіршить його (жоден магазин не прийме назад від населення натільну білизну, дитячу іграшку, а тут йдеється про ліки).

Лікарські засоби, що продаються цією аптекою, ніким не перевіряються, умови зберігання не додержуються.

Над будь-якими структурами, що займаються фармацевтичною діяльністю (виробництвом, реалізацією ліків), в усіх розвинутих країнах здійснюється державний контроль. І вже коли ми відійшли від соціалістичних принципів і рівняємося на Захід, де нагромаджений передовий досвід, то і треба вчитися на їх досвіді. У США, наприклад, прийшли до висновку про необхідність контролю за цінами на лікарські засоби, а також націоналізації виробництва і розподілу лікарських засобів. У ряді європейських країн також частково проведені такі заходи. Наприклад, у Швеції аптеки більше не перебувають у приватній власності і уряд здійснює ретельний контроль за розподілом лікарських засобів.

Висновок з вищепередного однозначний — організація лікарської допомоги населенню повинна залишитися під контролем і опікою держави. Для цього владні структури повинні, на нашу думку, прийняти відповідний документ, що визначає правовий статус як НВО «Укрфармація», так і його структур по горизонталі у регіонах.

На жаль, існує цілий комплекс проблем, розв'язання яких залежить лише від НВО «Укрфармація». Насамперед йдеється про приведення у відповідність з новим законодавством України діючих до цього часу в аптечній мережі застарілих наказів МОЗ СРСР, що регламентують порядок обліку і планування. Так, наказом МОЗ СРСР від 31.03.89 р. № 213 передбачаються у складі статті витрат обігу «Інші витрати» відрахування на утримання апарату управління, аптечних складів і т. д. Але вже більше року не існує на місцях відокремлені апарати управління і аптечних складів. Вони реорганізовані у самостійний суб'єкт господарювання, прибутки якого формуються за рахунок націнки на покупну вартість товарів, що відпускаються в аптечну мережу. Цілком зрозуміло, що така націнка повинна відбиватися у звітах аптек як складова частина затрат по придбанню товарів. Однак незрозуміла настирливість бухгалтерії НВО «Укрфармація» стосовно додержання наказу МОЗ СРСР № 213, за яким слід ураховувати націнки, виплачені постачальнику — об'єднанню «Фармація», у складі валового прибутку, начебто одержаного аптекою, а потім одночасно синесати всю суму цих націнок на витрати товарообороту, незважаючи на обсяг реалізації товару. Таке становище приводить до штучного завищення валового прибутку аптеки і, природно, до необґрунтованого завищення суми нарахування податку на добавлену вартість. Одночасно штучно знижується прибуток, одержаний у результаті реалізації товарів у звітному періоді, що також загрожує санкціями з боку податкових інспекцій.

Вважаємо, що для усунення цих непорозумінь слід розширити існуючий порядок відбиття в обліку націнок, сплачених республіканським базам, а також віднесеніх на аптечну мережу.

Переорієнтація економіки на ринкові відносини і зв'язані з цим зміни умов господарської діяльності вимагає серйозної структурної перебудови аптечної служби. На жаль, з цілого ряду причин, можливо об'єктивних, НВО «Укрфармація» ще не очолило і не скординувала цю роботу. Обласні виробничі об'єднання «Фармація» змушені були вирішувати питання реорганізації аптечної служби регіону стосовно до нового законодавства на свій розсуд.

Здебільшого великі аптеки, які одержали статус юридичної особи і права підприємства, передбачені Законом України «Про підприємства», стали засновниками якісно нових об'єднань «Фармація». З органів управління аптечної служби вони юридично перетворились у

добровільні господарські об'єднання самостійних аптек-підприємств. Негативні наслідки такої реорганізації ми бачимо вже сьогодні, а майбутнє неважко спрогнозувати. Порушені струнка єдина система лікарської допомоги населенню. Зникла можливість утворення централізованих фондів розвитку аптечної мережі, зміцнення її матеріально-технічної бази, згортається виробництво й обсяги закупівлі технологічного обладнання.

Ненослідовність законодавчої політики щодо власності і власника, а також відсутність єдиного підходу до чіткого визначення правового статусу аптечної служби України призвело до того, що в кожній області на місці раніше існуючих достатньо життєстійких структур — аптекоуправлінь, потім об'єднань «Фармація» засновані найрізноманітніші об'єднання, підприємства, фірми, асоціації, комунальні господарства та ін.

І тепер, коли одним з першочергових напрямів політики уряду України в економічній реформі на даному етапі є відродження централізованого управління державним сектором економіки і коли законодавчо розв'язане питання: хто власник і хто повинен управляти, настав час на урядовому рівні розв'язати питання і надати «Фармації» визначений організаційно-правовий статус.

Структура «Фармації» по горизонталі повинна мати весь обсяг повноважень по централізованому управлінню аптечною мережею незалежно від форми власності, вона має бути цілісною і неділимою з відлагодженим протягом десятків років механізмом лікарського за- безпечення і контролю якості в кожному регіоні.

Сподіваємось, що і у нас коли-небудь зрозуміють, що насамперед фармація покликана служити потребам суспільства як професія, що забезпечує застосування лікарських засобів для досягнення оптимального терапевтичного ефекту (так визначають її у США Національні організації — Американська фармацевтична асоціація і Американська асоціація фармацевтичних коледжів).

Надійшла в редакцію 01.04.93.

ФІТОТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД ЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ

УДК 615.32:614.27

Г. А. ДРОЗД, канд. фармац. наук, доц.

ПРОБЛЕМИ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ КАДРІВ

Курськ. мед. ін-т

Небезпідставно до наших часів людство зберігало зацікавленість до лікарських рослин. В останні роки авторитет фітотерапії швидкими темпами зростав завдяки розвитку мережі фітобарів та широкому виданню літератури. Здебільшого силою руху була комерція. Ми по-діляємо турботу проф. О. М. Гриценко з співавт. (1) щодо спаду інтересу до фітотерапії. Маючи власний досвід у цьому напрямку (2), ви-кладемо свої погляди з цього приводу.

У наш час фітотерапія ніяк не може зростати, бо відсутні справжні кадри. Нема навіть такої науки, як фітотерапія. Розглянемо це питання докладніше.

За сучасними уявленнями наука — це сфера дослідницької діяль-ності, спрямована на одержання нових результатів (3). Це означає, що

спеціаліст з фітотерапії повинен користуватися не якось добіркою готових прописів, а створювати їх залежно від конкретної ситуації з урахуванням усіх можливих факторів (2). Само собою зрозуміло, що такий фахівець повинен добре знати властивості всіх лікарських рослин, дозволених до використання в медицині. Близче всіх наук до цього знаходиться фармакогнозія, та вона вивчає лише загальну частину відомостей. Саме тому ми поділяємо думку проф. О. М. Гриценко з співавт. (1) про необхідність виділення клінічної фармакогнозії в окремий предмет (2). У такому разі загальна фармакогнозія, крім відомостей про вимоги до сировини, хімічного складу та ін., повинна підготувати слухачів до засвоєння клінічної. Мета досягається з'ясуванням зв'язків між діючими речовинами та їх фармакологічними властивостями. Наступне вивчення клінічної фармакогнозії дасть можливість опанувати принципи патогенетичного лікування та профілактики захворювань (2). Таким чином, ми з'ясували, що у вузькому розумінні, фітотерапія є поєднання загальної та клінічної фармакогнозії.

Доцільно обґрунтувати базову освіту слухачів для спеціалізації з фітотерапії. Це може бути освіта лікаря або провізора (2). Трохи спростуємо розгляд і не будемо торкатися методології даної науки, бо це окрім розмова. Як відомо, кожна спеціальність умовно складається з двох частин, одна з яких є постійною і становить еталон порівняння, а друга — мінливіва, на рішенні якої потрібно зосередити інтелектуальні можливості. Наприклад, для лікаря постійною частиною є нормальній стан здоров'я людини, а свої розумові зусилля він спрямовує на пошук відхилень, котрі потрібно вилучити та віддиференціювати для встановлення діагнозу. У той же час для фітотерапевта постійною частиною є діагноз, бо він відомий з медичної картки. В даному випадку інтелектуальні можливості потрібні для вибору особистого патогенетичного лікування сировиною лікарських рослин та фітопрепаратами. Розглянемо, чого не вистачає та що зайве у базовій освіті лікаря та провізора для виконання професійних обов'язків фітотерапевта.

Оскільки лікар не вивчав ботаніки, йому важко буде засвоїти фармакогнозію, він також не володіє технологією приготування лікарських форм з рослинної сировини. За браком знань з хімічних дисциплін йому буде важко знайти взаємозв'язки між діючими речовинами та фармакологічними властивостями. Зайвим у лікаря буде більшість знань з клінічних предметів, бо потреби досліджувати хворого з метою встановлення діагнозу немає. Провізору не вистачатиме знань про хвороби, але в певному обсязі: етіологія, патогенез, перебіг, клінічна біохімія та дещо інше. З фармакогнозії потрібна додатково лише її частина. У той же час базова освіта не містить нічого зайвого. Таке порівняння дає підставу зробити висновок, що фітотерапевтів доцільніше готувати на основі вищої фармацевтичної освіти, про що свідчить і наш досвід (2). Безумовно, це зовсім не означає, що лікар не може опанувати фітотерапію, але ж працювати йому буде набагато важче.

В останні роки йде становлення нової спеціальності: клінічної фармації. Студенти цього факультету вивчають усі фармацевтичні предмети та ще й усі основні клінічні дисципліни. Для спеціалізації з фітотерапії це є ідеальна базова освіта, бо їм потрібна лише клінічна фармакогнозія, що можна реалізувати під час навчання перерозподілом годин. Бракує лише відсутності потрібного статусу.

З нашого досвіду для підготовки на задовільному рівні фітотерапевта з провізора потрібно до 400 годин, а з лікаря — в 1,5—2 рази більше. Це спрямовує вирішення проблеми кадрів на навчальні заклади з використанням факультативів та спеціалізації. У той же час нам не зрозуміло, як і чому навчають слухачів на численних комерційних курсах з фітотерапії за 48—75 годин.

Черговим питанням стає статус фітотерапевта. Досить незвичайна

ситуація: фітотерапія в якомусь вигляді існує, але такої посади в переліку по Міністерству охорони здоров'я нема. Деякі керівники лікувальних закладів не вважають за можливе дозволяти власну практику особам з фармацевтичною освітою, що пройшли спеціалізацію. З наведеного вище зрозуміло, що такий погляд є суб'єктивним, бо фітотерапевт не є терапевтом. Наприклад, фізіотерапевт теж не досліджує хворого, не встановлює діагнозу, бо він відомий, як фітотерапевт, з амбулаторної картки. В обох випадках кожен лише лікує хворих своїми засобами, а наслідки з'ясовує той лікар, що визначав хворобу. До того ж обидва спеціалісти лікують не тільки внутрішні, тобто терапевтичні, хвороби, але й деякі шкірні, урологічні, гінекологічні, хірургічні та інші хронічні захворювання.

Повертаючись до теми дослідження, треба відзначити, що фітотерапія знаходиться на межі двох спеціальностей: лікаря та провізора. Доцільність базової освіти вирішила лише майбутнє. Головне, щоб медична громадськість зрозуміла потребу в терміновій підготовці кадрів для зародження фітотерапії як науки. Деякі автори, щоб спростити конфліктну ситуацію, пропонують змінити назив посади «фітотерапевт» на інші, зокрема «фітолог» (1). Ми не поділяємо такої думки, бо це не змінить ставлення як до самих фахівців, так і до програм їхньої підготовки. Проблему кадрів, як і становлення самої фітотерапії, може вирішити лише рішуче втручання Міністерства охорони здоров'я та медичного товариства. Майбутнє сучасної медицини не обійтися без фітотерапії, про що свідчать і рекомендації ВООЗ: 75 % усіх хворих уже сьогодні повинні лікуватися травами. У нас же фітотерапією займаються або особи без усякої освіти, або ті, хто прослухав двотижневі курси. Безумовно, є окремі фахівці, що досягли непоганих результатів. Але щоб мережа фітобарів ґрутовно займалася хворими, в кожному з них повинен бути спеціаліст, спроможний дати кваліфіковану консультацію та вести організаційну роботу. В такому випадку фітоцентри не будуть зазнавати збитків та не потребуватимуть дотацій, як це вважають проф. О. М. Гриценко з співавторами (1). Наш досвід свідчить, що в таких умовах сколихнеться науковий пошук нових засобів лікування, насамперед хронічних та рецидивуючих хвороб. Фітотерапія має добре перспективи з боку здешевлення для хворих вартості лікування.

1. Гриценко О. М., Переозвиченко І. І., Кобзар А. Я. та ін. // Фармац. журн.— 1992.— № 5—6.— С. 15—19.
2. Дрозд Г. А., Горбачева Л. А. // Современные проблемы подготовки медицинских кадров: Тез. Всесоюз. науч.-метод. конф.— М., 1990.— Ч. 1.— С. 47—48.
3. Крутов В. И., Грушко Й. М., Попов В. В. и др. // Основы научных исследований.— М.: Выш. шк., 1989.— 400 с.

Надійшла в редакцію 19.01.93.

Г. А. Дрозд

ПРОБЛЕМЫ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КАДРОВ

Несмотря на возрастающий интерес к лекарственным растениям, до настоящего времени нет ни науки фитотерапии, ни настоящих специалистов. Фитотерапия находится на стыке двух специальностей: врачебной и фармацевтической. На основе анализа делается вывод о целесообразности осуществлять специализацию по фитотерапии на базе высшего фармацевтического образования.

Необходимо узаконить статус фитотерапевта и тем открыть путь для решения проблемы фитотерапевтических кадров, что сделает сеть фитоцентров рентабельной, уделит стоимость лечения, стимулирует поиск новых способов лечения хронических и рецидивирующих заболеваний.

УДК 339.175:615.356

З. М. МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., Л. П. БОВКУН, С. В. ХІМЕНКО,
канд. фармац. наук

ПРО ФОРМУВАННЯ РИНКУ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Укр. фармац. академія

Останнім часом у зв'язку з погіршенням екологічної обстановки спостерігається зростання споживання населенням, особливо дитячим, вітамінних та інших загальнозмісіючих засобів.

Встановлено, що загальна захворюваність вища у дітей, які проживають у промислових районах з хімічним виробництвом з інтенсивним рухом транспорту, внаслідок зниження опору організму. Про це свідчать численні медичні дослідження. Вони, зокрема, показали, що здорові дітей дошкільного віку (до шести років), які мешкають в умовах забруднення ковітря викидами хімічних виробництв, значно відрізняються від здоров'я їх ровесників, які не зазнали впливу шкідливих речовин. Поширеність усіх захворювань вище майже на одну третину в порівнянні з контрольною групою, у т. ч. захворювань органів дихання гострих — на 12 %, хронічних — у 2,2, раза, захворювань ендокринної системи, порушення обміну речовин — на дві третини, захворювань органів травлення — майже втроє. Спостерігається високий рівень алергічних та генетичних патологій. Міжнародною комісією по радіологічному захисту доведено, що сприйнятливість до впливу радіонуклідів помітно зменшується з віком і є найвищою для немовлят віком три місяці (11, 14).

Вітаміни зайняли важливе місце в охороні здоров'я як профілактичні та лікувальні препарати. Зважаючи на різnobічний вплив на організм і пізыку токсичність, застосування вітамінних препаратів та їх синтетичних аналогів набуває широкого розповсюдження в педіатричній практиці. Це зумовлюється насамперед тим, що вітаміни на відміну від інших груп лікарських засобів є природними регуляторами процесів тканинного метаболізму.

Потреба організму дитини у вітамінах відносно вища, ніж дорослого, внаслідок напруженості процесів обміну, пов'язаних з інтенсивним ростом та розвитком дитини. У певні періоди життя дитини (інтенсивний ріст, прорізування зубів, період статевого дозрівання) потреба організму в окремих вітамінах підвищується, що спричиняє відносний гіповітаміноз. У дітей полігіповітаміноз настає значно швидше, ніж у дорослих (6).

Дослідженнями встановлено, що вітамінна недостатність підвищує радіочутливість людини і обтяжує хід променевого ураження. Дефіцит будь-якого вітаміну, а тим більше їх сукупна недостатність, порушуючи активність залежних від них ферментативних процесів та фізіологічних функцій, серйозно ускладнюватиме хід репаративних процесів, особливо в радіочутливих системах: кровотворій тканині, шлунково-кишковому тракті, імунній системі, шкірі (10).

Численні масові обстеження різних груп населення свідчать про значну поширеність, особливо у зимово-весняний період, гіповітамінозних станів, зумовлених недостатнім надходженням вітамінів з їжею. Негативний вплив вітамінного дефіциту на стійкість організму до випромінювання, посилення цього дефіциту, викликаного іонізуючою радіацією, є важкою основою для широкого профілактичного застосування полівітамінних препаратів серед контингентів, що зазнають ризику опромінювання в разі аварії, та використання цих препаратів у комплексній терапії променевої хвороби. Руйнування вітамінів та по-

рушення їх утилізації при дії опромінювання підвищує потребу у вітамінах і вимагає їх застосування в дозах, які перевищують добову потребу здорової людини, що сприяє збереженню в організмі резервів вітамінів і добре впливає на загальний стан (5).

Неважаючи на те, що в теперішній час розширився арсенал вітамінів як за рахунок створення більш ефективних лікарських форм, так і за рахунок впровадження у педіатричну практику нових препаратів, відчувається явна їх недостатність. Роботи по створенню спеціальних дитячих лікарських форм, що максимально враховують особливості віку дитини, не задовольняють потреби педіатрії.

Потреба у вітамінах нестабільна і змінюється з явною тенденцією до зростання. Вивчення споживання вітамінних препаратів проводилося рядом дослідників (2, 3, 4, 7, 9, 13). Так, був проведений аналіз споживання основних фармакотерапевтичних груп (3), у результаті чого прогнозувалося незначне зменшення питомої ваги групи вітамінів у порівнянні з іншими групами лікарських засобів. У роботах 2, 4 відмічено, що з усієї сукупності фармакотерапевтичних груп препаратів на вітаміни припадає 8,9 %, на антибіотики — 17,3 %, серцеві засоби — 12,8 %, анальгетики — 12,2 %. У фармакотерапії хворих, що перенесли інфаркт, частота призначень вітамінних препаратів серед інших груп лікарських засобів становить у середньому 23,55 % (9), займаючи восьме місце. До вітамінів, які найчастіше використовуються у цьому випадку, належать аскорбінова кислота (5,81 %), кокарбоксилаза (6,71 %), піридоксину гідрохлорид (13,65 %), тіаміну бромід (11,78 %). У процесі аналізу лікарського забезпечення спеціалізованих дитячих гастроenterологічних відділень інтенсивність застосування вітамінів розглядається у вигляді емпіричного коефіцієнта, який дорівнює для тіаміну броміду 0,652, піридоксину гідрохлориду — 0,637, ретинолу ацетату — 0,700, аскорбінової кислоти — 0,475 (13). У терапії пульмонологічних захворювань (7) група вітамінів займає четвертий ранг за частотою призначення. Вітамінні препарати за ступенем призначення розподіляються таким чином: піридоксину гідрохлорид 5 % по 1 мл та аскорбінова кислота 5 % по 2 мл — третій ранг (10—25 % частоти призначенень); тіаміну бромід 100 мкг, аскорбінова кислота 5 % по 1 мл, кокарбоксилаза — п'ятий ранг (1—5 %); ціанокобаламін 100 мкг, вікасол 1 % по 1 мл, аскорутин по 0,05 г за частотою призначення (до 1 %) відповідають шостому рангу.

При вивченні лікарської терапії у психіатричних та неврологічних дитячих відділеннях лікарень на підставі листів призначенів історій хвороби було відмічено, що інтенсивність споживання вітамінів становить 14,12 % від загальної сукупності препаратів. Найчастіше застосовуються тіаміну бромід 6 % по 1 мл, піридоксину гідрохлорид 5 % по 1 мл, аскорбінова кислота 5 % по 1 мл і драже «Ревіт» по 0,05 г. Дослідження амбулаторної дитячої рецептури спеціалізованих аптек показало, що на групу вітамінів припадає 7,19 % (це п'яте місце після антибіотиків, антисептиків, антигістамінних, сульфаніламідів).

Аналіз застосовуваних препаратів свідчить про те, що в дитячій практиці, як правило, використовуються лікарські форми для дорослих. Це призводить до неточності дозування, незручності вживання, нерациональних витрат лікарських засобів.

Широке використання вітамінних препаратів зумовлює необхідність вивчення стану та перспектив формування їх ринку. За літературними даними за рубежем виробництво та споживання вітамінів постійно зростає і займає одне з провідних місць у загальному випуску продукції фармацевтичної промисловості. Так, у США у 1990 р. відвантаження вітамінів збільшилось з 2538,5 до 2617,5 млн. дол. (на 3,1 %), в Японії — з 267,28 до 282,52 млрд. ієн (на 5,7 %).

Ринок вітамінних препаратів в Україні знаходиться у стадії формування. Сучасний розвиток системи постачання передбачає використання горизонтальних зв'язків між виробниками і торговельними підприємствами, що має важливе значення за умов недостатнього забез-

печення лікарськими засобами. Поряд з іншими розпочаті поставки вітамінних препаратів по прямих зв'язках (ліпоєва кислота по 0,025 г в таблетках, таблетки тіаміну хлориду і тіаміну броміду, кальцію пангамату по 0,05 г).

У загальному обсязі виробництва продукції фармацевтичної промисловості колишнього Союзу вітаміни та вітамінні препарати мають найбільшу питому вагу — 20 %. За останні три роки відмічається середній приріст 7,68 %. Серед більш як 20 фармацевтичних заводів, що виробляють вітаміни, в Україні розташовано сім (в м. Умані ВО «Вітаміни», в Одесі ХФО ім. 60-річчя СРСР, ВО «Дарниця» в Києві та ін.). Найбільшими постачальниками вітамінних препаратів у Росії є ВО «Біовітаміни» (м. Белгород), ХФО «Октябрь» (м. С.-Петербург), ВО «Алтайвітаміни» (м. Більськ), ВО «Марбіофарм» (м. Йошкар-Ола), ВО «Башбіофарм» (м. Уфа) та інші. Постачальниками імпортних препаратів є Югославія («Оліговіт», «Дуовіт», «Піковіт», «Відайлін-М», «Тигазон»), ФРН («Таксофіт»), Голландія («Оламін»), Швейцарія («Супрадин»), Австрія («Юнікан М»), Бельгія («Юнікан», «Дуовіт»). Випуск продукції вітамінних заводів не відповідає потребам охорони здоров'я. При цьому обсяг виробництва вітамінів в ампулах становить 21,8 % від обсягу замовлення, а виробництво таблетованих форм вітамінів — 40,6 % від замовленої кількості.

Нами проаналізована динаміка потреби у вітамінах за 1985—1991 роки. Загальний коефіцієнт зростання становить 1,32, середньорічний темп зростання — 1,14. Значне збільшення замовлень відмічено в останні два роки, що може бути пояснено зміною екологічної обстановки, зростанням популярності вітамінних препаратів серед населення, більш широким використанням у профілактичних цілях.

Застосування вітамінних препаратів при різних захворюваннях а також для профілактики та загальнозміцнюючої дії утруднює використання відомих методів (1, 8, 12) визначення поточної та перспективної потреби у препаратах, що є необхідним у період становлення республіканської хіміко-фармацевтичної промисловості, розвитку маліх підприємств. На нашу думку, ці розрахунки повинні базуватися на використанні методів типологічного групування та стандартного розподілу їмовірностей у сполученні з експертною оцінкою, чому і присвячені наші подальші дослідження.

1. Бичков М. Б., Егорова М. К., Емцева Т. А. и др. // Фармация.— 1988.— Т. 37, № 1.— С. 17—19.
2. Дремова Н. Б., Кобзарь Л. В. // Там же.— 1977.— Т. 26, № 6.— С. 27—29.
3. Кащерская В. Н. Исследования по совершенствованию управления лекарственным обеспечением аптекальных учреждений на областном и республиканском уровнях: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Х., 1987.— 24 с.
4. Кобзарь Л. В. Организационные и методические принципы планирования и управления лекарственным снабжением в СССР: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.— М., 1986.— 24 с.
5. Кондрусев А. И., Спиричев В. Б., Чертков К. С. и др. // Хим.-фармац. журн.— 1990.— Т. 24, № 1.— С. 4—12.
6. Лукьяннова Е. М. Витамины в педиатрии.— К.: Здоров'я, 1984.— 128 с.
7. Минушко З. М. // Фармац. журн.— 1987.— № 5.— С. 51—53.
8. Панченко Е. И., Кобзарь Л. В. // Фармация.— 1983.— Т. 32, № 1.— С. 11—15.
9. Райлайте Р. И. Совершенствование лекарственного обеспечения постинфарктных больных на всех этапах реабилитации: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— М., 1984.— 24 с.
10. Спиричев В. Б. // Вопр. питання.— 1984.— № 1.— С. 3.
11. Фасцевский Н. И., Крицук Т. А., Маргун О. В. Социальные и экономические проблемы экологии и состояния здоровья населения.— К.: УкрНИИНТИ Госплана Украины, 1991.— 44 с. (Экономика: Обзор. информ. Сер. Труд; Вип. 2).
12. Ферстер Э., Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа.— М.: Финансы и статистика, 1983.— 302 с.
13. Филиппова Н. В. Организация лекарственного обеспечения специализированных детских гастроэнтерологических отделений: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— М., 1982.— 24 с.
14. Шандала М. Г., Костовецкий Я. И., Булгаков В. В. Охрана и оздоровление окружающей среды в условиях научно-технической революции.— К.: Здоров'я, 1982.— 224 с.

Надійшла в редакцію 29.06.92.

З. Н. Мнушко, Л. П. Бовкун, С. В. Хименко

О ФОРМИРОВАНИИ РЫНКА ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Наблюдается увеличение потребления населением (особенно детским) витаминных и других общеукрепляющих препаратов, что вызвано ухудшением экологической и радиологической обстановки. Несмотря на расширение ассортимента, ощущается явная недостаточность специальных детских лекарственных форм. Анализ лекарственной терапии детских отделений лечебных учреждений и амбулаторной детской рецептуры специализированных аптек показал, что часто используются лекарственные формы для взрослых, дающие неточность дозирования, неудобство использования. Рынок лекарственных препаратов, в т. ч. витаминов, только формируется и требует поиска методов анализа и планирования потребления и спроса на лекарственные средства. Для этого предлагаются использование методов типологической группировки и стандартного распределения вероятностей в сочетании с экспертной оценкой.

Z. N. Mnushko, L. P. Bovkun, S. V. Khimenko

FORMING A MARKET OF VITAMIN AGENTS

SUMMARY

The authors analyzed the dynamics of consuming vitamin agents in pediatrics in 1985—1991 and propose methods of typological grouping and standard distribution of probabilities for determination of current and perspective requirements of the market in vitamins.

ЦІНОУТВОРЕННЯ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

(В порядку обговорення)

УДК 614.27

*О. Б. БЛАВАЦЬКА, провізор, А. В. ЗНАЕВСЬКА, канд. фармац. наук,
Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРАХУНКІВ «TAXA LABORUM»

ОЧНИХ КРАПЕЛЬ

Львів. мед. ін-т

Принциповим питанням в діяльності аптечних установ є розрахунки «taxa laborum» (вартості виготовлення ЛФ), які об'єктивно оцінювали б затрати праці, часу, енергії у процесі реалізації фахових знань фармацевтів.

Система «т. 1.» відновлена в Україні з 1992 р. і у даний час продовжує удосконалюватись. Основні дослідження у цій галузі були проведенні А. С. Немченко, яка розробила методичні вказівки, що охоплюють розрахунки «т. 1.» для різних лікарських форм екстреморального та серійного виготовлення. Проте рекомендації А. С. Немченко носять загальний характер і для складних лікарських форм потребують суттєвої деталізації.

Метою нашої роботи було розглянути в дискусійному плані, базуясь на технологічній схемі, питання «т. 1.» за приготування очних крапель, які мають значну питому вагу в екстреморальній рецептурі аптек і при таксуванні яких є багато проблем і розбіжностей.

Труднощі виникають особливо тоді, коли виготовлення очних крапель за індивідуальними прописами потребує використання напівфабрикатів і концентратів. (Останні, як правило, застосовують у випадках, коли лікарські препарати вписані в кількостях, які не можна точно відважити на ручних терезах: для отруйних і сильнодіючих — менше 0,05 г, для препаратів загального списку — менше 0,03 г).

Нарахування тарифу за виготовлення очних крапель залежить від технології схеми приготування.

Виходячи з технології приготування ми виділили 5 варіантів нарахування «т. 1»:

- 1) за аналогією з іншими лікарськими формами (за загальними правилами),
- 2) при необхідності приготування подвійної дози (якщо лікарські речовини вписані в кількості 0,015—0,025 г),
- 3) при необхідності використання напівфабрикату, яким, як правило, є розчин рибофлавіну,
- 4) при необхідності використання концентрованих розчинів лікарських препаратів (якщо вони вписані в кількості, менший 0,015 г),
- 5) у випадках, коли необхідне використання і напівфабрикатів, і концентрованих розчинів.

Деякі тарифи за виготовлення ліків та інші операції (дані по Львівському ВО «Фармація» від 1 січня 1993 р.)

Операції	Вартість виконання, крб.	
	індивідуально	серійно
1. Приготування двокомпонентного пропису: очні краплі (мазі) розчини для ін'екцій	75 150	38 62 (об'єм до 50 мл)
2. Додавання кожного наступного компонента	9	6
3. Відповідальність за роботу з отруйними і наркотичними речовинами	12	10

Розглянемо детально кожний з варіантів, для ілюстрації яких наведемо конкретні розрахунки, що ґрунтуються на даних, затверджених по Львівському ВО «Фармація».

Варіант 1. Нарахування тарифу «т. 1» за аналогією з іншими лікарськими формами (за загальними правилами).

Пропис 1

Розчину калію йодиду 3 % — 10,0

Ці краплі двокомпонентні, тому входимо з тарифу за індивідуальне приготування двокомпонентних очних крапель, тобто «т. 1» становить 75 крб. (табл.).

Пропис 2

Розчину пілокарпіну гідрохлориду 1 % — 10,0

Краплі потребують ізотонування (натрію хлоридом). Отже, вони вміщують три компоненти. Крім того, пілокарпіну гідрохлорид належить до списку А. Тому при нарахуванні «т. 1» до тарифу за індивідуальне приготування двокомпонентних очних крапель додається тариф за введення кожного наступного компонента і тариф за відповідальність при роботі з отруйними речовинами:

$$\text{«T.1»} = 75 \text{ крб.} + (9 \text{ крб.} \times 1 \text{ комп.}) + 12 \text{ крб.} = 96 \text{ крб.}$$

Варіант 2. Нарахування тарифу «т. 1» при необхідності приготування подвійної дози. Це стосується випадків, коли одинарну дозу неможливо точно відважити. Причому якщо рецепт не є типовим, то обидві дози можна реалізувати одному хворому за умови розфасування крапель у два флакони, укупорені «під обкатку», стерильного приготування, що дозволяє їх тривале зберігання (до 1 міс.)

Пропис 3

Розчину левоміцетину 0,25 % — 10,0

Вартість приготування однієї дози визначається таким чином: до тарифу за виготовлення двокомпонентних очних крапель (незалежно від об'єму), який становить 75 крб., додається тариф за введення третього компонента (натрію хлорид як ізотонуючий агент) — 9 крб., після чого одержану суму слід поділити на 2:

$$\text{«T.1.}» = (75+9) : 2 = 42 \text{ крб.}$$

Отже, два флакони коштуватимуть лише 84 крб.

Варіант 3. Нарахування тарифу «t. 1.» при необхідності використання напівфабрикату.

Пропис 4

Розчину рибофлавіну 0,02 % — 10,0
Кислоти аскорбінової 0,1
Калію йодиду 0,2

З точки зору технології ліків необхідно приготувати окремо 0,02 % розчин рибофлавіну як напівфабрикат (серійне виготовлення). Готують напівфабрикат в асептичних умовах, розфасовують, як правило, по 10 мл і стерилізують. Тому тариф за приготування напівфабрикату прирівнюється до тарифу за виготовлення ін'єкційних розчинів до 50 мл. Отже, при розрахунку вартості «t. 1.» за приготування цих очних крапель необхідно врахувати вартість виготовлення розчину рибофлавіну (серійне виготовлення розчину для ін'єкцій в об'ємі 50 мл), і вартість додавання двох компонентів (індивідуально), тому що пропис чотирикомпонентний. Отже, «t. 1.» становитиме

$$62 \text{ крб.} + (9 \text{ крб.} \times 2) = 80 \text{ крб.}$$

Варіант 4. Нарахування тарифу «t. 1.» при необхідності використання концентрованих розчинів.

Пропис 5

Тіаміну броміду
Кислоти нікотинової по 0,002
Магнію сульфату 0,03
Калію йодиду 0,15
Води очищеної 10,0

Краплі потребують ізотонування, отже, компонентів буде 6.

Технологія цих очних крапель потребує приготування концентрованих розчинів нікотинової кислоти 0,1 % і тіаміну броміду 0,2 % (можливі й інші варіанти концентрацій).

Вартість виготовлення 1 мл концентрату залежить від мінімальної кількості його приготування. На нашу думку, вартість виготовлення концентратів треба прирівняти до вартості індивідуального виготовлення розчинів для ін'єкцій. Для спрощення розрахунків рекомендуємо готовувати одинаковий об'єм концентрованих розчинів (50 мл), виходячи з мінімальної наважки сильнодіючого препарату (у нашому випадку 50 мл).

Отже, вартість виготовлення 1 мл концентрату становитиме:

$$150 \text{ крб.} : 50 \text{ мл} = 3 \text{ крб./мл.}$$

Таким чином, «taxa laborum» за виготовлення цих очних крапель становитиме:

$$75 \text{ крб.} + (9 \text{ крб.} \times 4 \text{ комп.}) + (3 \text{ крб.} \times 3 \text{ мл}) = 120 \text{ крб.}$$

Тобто, при розрахунках в «t. 1.» повинен увійти тариф за виготовлення концентрованого розчину і тариф за введення кожного наступного компонента. Причому тариф за додавання концентратів береться незалежно від тарифу за додавання кожного наступного компонента після двох (аналогічно як і тариф за роботу з отруйними речовинами).

Варіант 5. Нарахування «t. 1.» при комбінованому використанні напівфабрикатів і концентрованих розчинів (а також у поєднанні із подвоєнням дози).

Пропис 6

Розчину глюкози 5 % — 10,0
Кислоти нікотинової 0,001
Кислоти аскорбінової 0,02
Розчину цитралю 1 % крапл. IV

Краплі п'ятикомпонентні. У цьому випадку при індивідуальному виготовленні використовуються два концентрованих розчини: нікотинової кислоти 1 % і аскорбінової кислоти 2 %. Можливий варіант комбінування приготування подвійної дози з використанням лише одного концентрованого розчину нікотинової кислоти 0,1 %. «Таха лабогем» нараховуватиметься залежно від способу приготування.

У разі використання двох концентрованих розчинів «т. I.» складається з тарифу за приготування двокомпонентних очних крапель, тарифу за додавання 2 мл концентрованих розчинів; тарифу за індивідуальне додавання трьох компонентів і становитиме:

$$75 \text{ крб.} + (3 \text{ крб.} \times 2 \text{ мл}) + (9 \text{ крб.} \times 3 \text{ комп.}) = 108 \text{ крб.}$$

У випадку виготовлення подвійної дози «т. I.» нараховується таким чином:

$$\frac{(75 \text{ крб.} \times 2 \text{ фл.}) + (3 \text{ крб.} \times 1 \text{ мл}) + (9 \text{ крб.} \times 3 \text{ комп.})}{2} = \frac{180}{2} = 90 \text{ крб.}$$

Пропис 7

Розчину рибофлавіну 0,02 % — 10,0
Кислоти аскорбінової 0,02
Глюкози 0,2

Ці очні краплі потребують ізотонування (натрію хлоридом), отже, пропис містить п'ять компонентів.

Для цього пропису можливий лише варіант виготовлення подвійної дози на основі напівфабрикату — розчину рибофлавіну 0,02 %, оскільки використання концентрованого розчину аскорбінової кислоти 2 % приведе до збільшення об'єму. «Т. I.» за виготовлення однієї дози становитиме:

$$\frac{(62 \text{ крб.} \times 2 \text{ фл.}) + (9 \text{ крб.} \times 3 \text{ комп.})}{2} = \frac{151}{2} = 75,5 \text{ крб.}$$

Пропис 8

Розчину рибофлавіну 0,01 % — 10,0
Кислоти нікотинової 0,001
Кислоти аскорбінової 0,02
Глюкози 0,5
Розчину цитралю 1 % — 0,01

Краплі шестикомпонентні. Для їх приготування використовуємо напівфабрикат 0,02 % розчин рибофлавіну (5 мл) і концентровані розчини 0,1 % нікотинової кислоти, 2 % аскорбінової кислоти по 1 мл. Тому вартість «т. I.» складається з вартості за виготовлення 1 фл. напівфабрикату і 2 мл концентрованих розчинів і тарифу за індивідуальне додавання чотирьох компонентів.

Отже, «т. I.» становитиме:

$$62 \text{ крб.} + (3 \text{ крб.} \times 2 \text{ мл}) + (9 \text{ крб.} \times 4 \text{ комп.}) = 104 \text{ крб.}$$

Пропис 9

Розчину рибофлавіну 0,01 % — 10,0
Тіаміну броміду 0,004
Кислоти аскорбінової 0,02
Кальцію хлориду 0,03
Калію йодиду 0,3

Краплі вміщують шість компонентів. Виходячи зі складників, можливі два варіанти приготування: подвійна доза на основі напівфабрикату з використанням двох концентрованих розчинів (1 % розчин кальцію хлориду і 0,2 % розчину тіаміну броміду) або приготування на основі напівфабрикату з використанням трьох концентрованих розчинів, причому необхідно подвоїти концентрації тіаміну броміду, щоб не перевищити заданий об'єм (тобто використати 1 % розчин кальцію хлориду, 2 % розчин аскорбінової кислоти і 0,4 % розчин тіаміну броміду). На нашу думку, більш доцільній варіант з приготуванням подвійної дози. При цьому необхідно використати лише один флакон напівфабрикату, 6 мл концентрату кальцію хлориду 1 % і 4 мл 0,2 % розчину тіаміну броміду.

У цьому випадку «т. 1.» становитиме:

$$\frac{(62 \text{ крб.} \times 1 \text{ фл.}) + (3 \text{ крб.} \times 10 \text{ мл}) + (9 \text{ крб.} \times 4 \text{ комп.})}{2} = \frac{128}{2} = 64 \text{ крб.}$$

Висновок

У практичному плані для розрахунків «taxa laborum» в аптеках необхідно визначити, до якого з п'яти вищеперелічених варіантів повинен бути віднесений рецептурний пропис на очні краплі, одержаний для екстемпорального виготовлення. Номенклатуру концентрованих розчинів аптеки можуть встановлювати самі, виходячи із своєї конкретної рецептури і керуючись вимогами чинних наказів. Принцип розрахунків «taxa laborum» не залежить від конкретних тарифів у даному регіоні.

Просимо спеціалістів з технології ліків, організації та економіки фармації, аптечних працівників висловити свою точку зору на визначення «taxa laborum» за виготовлення очних крапель.

Надійшла в редакцію 31.03.93.

ДИСКУСІЯ

Шановні читачі!

Просимо взяти участь в обговоренні питань що порушуються в нижченаведеній статті і свої пропозиції щодо цього висловити в наступних номерах журналу.

УДК 614.27

О. Л. ГРОМ, канд. фармац. наук, доц., Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, акад. АНТК України,
М. Л. СЯТИНЯ, Б. П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук

ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯМ НАСЕЛЕННЯ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ

Львів. мед. ін-т

За останні роки склався кризовий стан у забезпеченні населення та лікувально-профілактичних закладів України медикаментами та виробами медичної техніки, що пояснюється рядом причин. Серед них: різке зменшення поставок у зв'язку з порушенням економічних відносин з постачальниками, які здебільшого знаходяться за межами України; невідповідність матеріально-технічної бази хіміко-фармацевтичних підприємств сучасним вимогам до виробництва ліків. Проте основною причиною різкого погрішення стану медикаментозного забезпе-

© Колектив авторів, 1993

чення є неефективність існуючої системи управління виробництвом і реалізацією медикаментів.

З огляду на вищевикладене в порядку дискусії пропонуємо опрацьований нами концептуальний підхід до реорганізації існуючої системи забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів медикаментами та виробами медичної техніки.

Аналіз організаційної структури медикаментозного забезпечення у країнах з високим рівнем економічного розвитку показує, що у більшості з них функції правового регулювання в галузі лікарських засобів здійснюють державні органи, а функції виробництва та реалізації медикаментів та виробів медичної техніки — приватні фірми та аптечні установи.

За аналогією з успішно діючими за кордоном організаційними структурами і з урахуванням специфіки соціально-економічного розвитку України Міністерство охорони здоров'я, як основний замовник та споживач медикаментів, медичної апаратури і техніки, організує у своїй структурі Державну інспекцію по контролю якості лікарських засобів, комісію з медичної техніки, Фармакопейний комітет, Фармакологічний комітет, до складу якого входить комісія з імунологічних засобів, які на державному рівні повинні регулювати питання апробації, реєстрації, впровадження, стандартизації та оцінки якості лікарських засобів у процесі виробництва, реалізації та споживання, затверджувати НТД на вироби медичної техніки, контролювати якість цих виробів, координувати наукові дослідження з розробки нових виробів медичної техніки.

Оскільки якість препаратів і виробів медичного призначення зазивається на стадіях їх розробки, створення і затвердження нормативних документів, на нашу думку, ці структури доцільно ввести до складу Держінспекції по контролю якості лікарських засобів (схема 1).

Схема 1

Організаційна структура державного контролю якості лікарських засобів і виробів медичної техніки



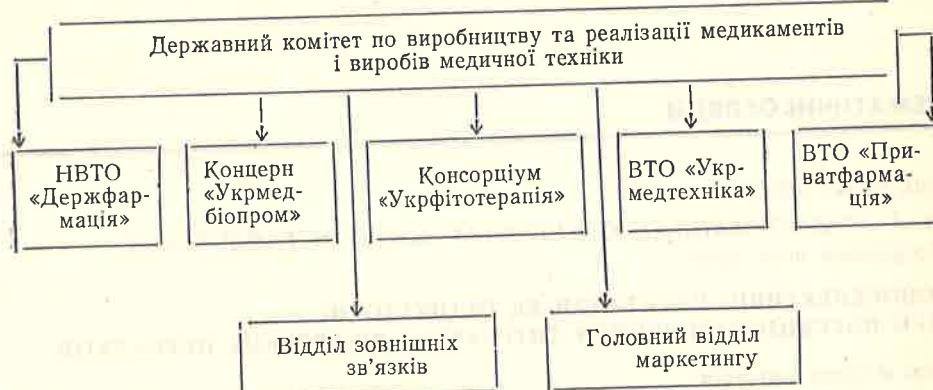
На обласному рівні контроль за одержанням законодавчих актів щодо лікарських засобів та виробів медичної техніки підприємствами й установами, які їх виробляють і розподіляють незалежно від відомчого підпорядкування і форм власності, буде здійснювати обласна інспекція контролю якості лікарських засобів, яка створюється як самостійна структурна одиниця підпорядкування Державній інспекції МОЗ України на базі контрольно-аналітичної лабораторії, що в даний час підпорядковується обласному ВО «Фармація».

Свою роботу обласна інспекція здійснюватиме шляхом регулярного інспектування хіміко-фармацевтичних підприємства і аптек, вибіркового аналізу їх продукції та медикаментів, вилучених з аптечних складів, аптек, лікувально-профілактичних закладів, а також шляхом

одержання даних від лікарів та аптечних працівників про виявлені негативні реакції лікарських засобів, недоліки щодо упаковки, анотацій та етикеток для ліків. У рамках діючого законодавства обласна інспекція повинна володіти основним інструментом захисту споживача — вилученням з продажу недоброкісного товару.

Схема 2

Організаційна структура управління системою медикаментозного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів



Для поліпшення управління медикаментозним забезпеченням рекомендується при Кабінеті міністрів організувати Державний комітет по виробництву і реалізації медикаментів та виробів медичної техніки (ДКМЗ), який об'єднував би науково-виробничо-торгове об'єднання «Держфармація» (реорганізоване НВО «Укрфармація»), що здійснює реалізацію медикаментів у державній аптечній мережі; концерн «Укрмедбіопром», консорциум «Укрфітотерапія»; ВТО «Укрмедтехніка», а також новостворені структури: відділ зовнішніх зв'язків, головний відділ маркетингу, ВТО «Приватфармація» (схема 2). У функції ДКМЗ входитимуть організація та координація виробництва і реалізації субстанцій, готових лікарських засобів, виробів медичної техніки в державних і приватних установах: культивування, заготівля та пеперобка лікарської рослинної сировини; вивчення попиту та потреби в лікарських засобах і виробах медичної техніки; вивчення зовнішнього фармацевтичного ринку; координація експорту та імпорту підвідомчими установами і підприємствами за їх валюту; прийняття колективних рішень щодо імпорту за валюту з централізованого і бюджетного фонду; раціональне розміщення замовлень на виробництво субстанцій, медикаментів та виробів медичної техніки; координація науково-дослідних робіт щодо створення нових лікарських засобів і технологій. Із сукупності функцій, наведених для ДКМЗ, визначатимуться функції новостворених структурних підрозділів. Так, основною функцією відділу зовнішніх зв'язків буде розгляд і підготовка пропозиції щодо експорту та імпорту для затвердження їх на президії ДКМЗ. У функції головного відділу маркетингу входитимуть вивчення зовнішнього та внутрішнього фармацевтичного ринку, підготовка пропозицій з економічно вигідного проведення експортно-імпортних операцій, розміщення замовлень. ВТО «Приватфармація» повинно займатися питаннями приватизації та комерціалізації фармацевтичних установ і підприємств, підготовкою, погодженням та затвердженням нормативних документів, що регламентують діяльність приватних структур, координацією їх роботи, створенням спільних підприємств з залученням іноземного капіталу.

Надійшла в редакцію 04.03.93.

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ НАСЕЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Предложен концептуальный подход к реорганизации существующей системы обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений медикаментами и изделиями медицинской техники.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.45.07.543.257

М. А. ЗАРЕЧЕНСЬКИЙ, І. Ю. ПЕТУХОВА, асп., О. М. ГАЙДУКЕВИЧ,
д-р фармац. наук, проф.

ІОНОСЕЛЕКТИВНІ ЕЛЕКТРОДИ ЯК ІНДИКАТОРНІ ПРИ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОМУ ТИТРУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Укр. фармац. академія

З електрохімічних методів у фармацевтичному аналізі найбільше застосування знаходить потенціометричне титрування і пряма потенціометрія (іонометрія) (1, 4, 8). Іонометрія, маючи високу експресність, при використанні сучасних іономерів, та іоноселективних електродів (ICE) не дозволяє проводити визначення лікарських препаратів з похибою, меншою 2 % (8). У тих випадках коли потребується визначення з меншою похибою, застосовують різні види потенціометричного титрування з використанням ICE для індикації кінцевої точки титрування (5, 10, 11).

Похибки потенціометричного титрування з використанням ICE як індикаторних залежить від ряду факторів: вихідної концентрації іона C_a в аналізованому розчині, значення константи нестійкості (K_h) або ДР сполук, які утворюються при титруванні, величини константи селективності K_i індикаторного ICE до заважаючих іонів, значення коефіцієнта розведення розчину у процесі титрування. Наприклад, для одержання похибки титрування, меншої 1 %, зазначені фактори повинні мати такі значення: $C_a \geq 10^{-2} M$, K_h або $DR \leq 10^{-8}$, $C_i K_i \leq 10^{-3}$, де C_i — концентрація заважаючого іона i , $r \leq 0,3$ (11).

Коефіцієнт розведення обчислюється за формулою $r = C_a / C_t$, де C_t — концентрація титранту, M .

Похибки потенціометричного титрування іноді знижують, проводячи його у водно-ацетоновому, водно-етанольному, водно-діоксановому середовищах або при сильному охолодженні розчинів (10, 16). Однак відгук ICE в таких умовах уповільнений і процес титрування значно продовжується.

Визначення кінцевої точки титрування при використанні ICE як індикаторних звичайно проводиться графічним способом: за інтегральною кривою титрування, побудованого в координатах $E - Y_t$, або за диференціальними кривими титрування, побудованими в координатах $dE/dY_t - Y_t$ або $d^2E/dY^2T - Y_t$, де E — потенціал ICE, Y_t — об'єм титранту. На інтегральній S-подібній кривій титрування кінцева точка титрування знаходиться в області максимального нахилу кривої, на диференціальних кривих титрування — на екстремумі II першої похідної (dE/dY) або в точці змінення знака II другої похідної. Однак точка еквівалентності і точка завершення титрування збігаються лише у випадках симетричних кривих титрування, коли іон, який аналізують,

і титрант взаємодіють (1:1) і юноселективний індикаторний електрод має однакову електродну функцію як до аналізованого іона, так і до взаємодіючого іона титранту. Асиметрія точки еквівалентності і точки кінця титрування може призводити до з'явлення великих систематичних похибок, які сягають 3 % (5).

Для зменшення цих помилок Гран запропонував два методи лінеаризації кривих титрування. У першому методі (20) будеться графік у координатах dY_t/dE . На графіку з'являються дві прямі лінії, які перетинаються в точці еквівалентності. У другому методі графік будеться в координатах $G - Y_t$, де функція Грана $G = 10^{E/S}$, S — крутизна електродної функції індикаторного ICE. У цьому випадку на графіку одержуємо одну пряму лінію, яка перетинає вісь об'ємів титранту в точці еквівалентності. Однак зазначені методи дають можливість зменшити систематичні похибки тільки у випадку незмінності величин s -індикаторного ICE у процесі титрування, а також константи селективності його до заважаючих іонів, що не є характерним для ICE (3, 12).

Як варіант потенціометричного титрування, який дозволяє нівелювати нестабільність крутизни електродної функції індикаторного ICE у процесі титрування, були запропоновані методи титрування до заданого значення потенціалу (6, 10, 17). У цьому випадку вимірювання потенціалу ICE проводиться в оптимальному концентраційному інтервалі, де флюктуаціями крутизни електродної функції індикаторного ICE можна нехтувати. Цим способом визначали фториди в різних матеріалах, у тому числі і фармацевтичних.

Цікавим, але недостатньо розробленим є метод титрування до нульової точки з двома індикаторами ICE (10, 11). У цьому разі складається концентраційний ланцюг з двома ICE, селективними до аналізованого іона. Один з електродів занурений у стандартний розчин аналізованого іона, другий — в розчині з невідомою, але більшою концентрацією аналізованого іона, ніж у стандартному. У другий розчин походить титрант доти, поки EPC концентраційного ланцюга не дорівнюватиме нулю. Це відбудеться при дорівнюванні концентрації обох розчинів. При вимірюванні EPC у такому концентраційному ланцюгу необхідно застосувати спеціальні електровимірювальні прилади з диференціальним посилювачем через високий внутрішній опір двох ICE.

При виборі індикаторного ICE слід ураховувати такі фактори:

- ICE має бути селективним до іона, який аналізують, або до іона титранту, який взаємодіє,
- індикаторний ICE повинен мати якомога меншу чутливість до заважаючих іонів розчину, що титрують,
- індикаторний ICE повинен мати крутизну електродної функції, якнайближчу до її теоретичного значення, і малий час відгуку.

У разі відсутності необхідного індикаторного ICE в розчин вводять іон-індикатор, до якого є відповідний індикаторний ICE. Концентрація іона-індикатора вибирається в межах 10^{-4} — 10^{-5} М і необов'язково повинна бути достовірно відомою. Найчастіше цей засіб використовується при комплекснометричному титруванні, при цьому іон-індикатор повинен утворювати комплекс, більш міцний з титрантом, ніж іон, який аналізують (11).

З урахуванням вищепереданих принципів потенціометричного титрування з індикаторним ICE були розроблені методики аналізу ряду лікарських препаратів.

Папавериновий ICE як індикаторний застосовували при визначені папаверину в 14 лікарських формах методом потенціометричного титрування (9) тетрафенілборатом натрію, лаурилсульфатом натрію і ауринтрикарбонатом амонію. Точку еквівалентності визначали графічним способом за інтегральною кривою титрування. Найбільший нахил кривої титрування — 500 мВ/Мл спостерігався при використанні як титранту тетрафенілборату натрію. Похибка визначення не перевищува-

ла 0,95 %, тобто була меншою, ніж при використанні методу іонометрії (8) або екстракційно-титриметричного методу (2).

ICE з функцією на Cu^{2+} як індикаторний використовували при визначенні тимазолу, 6-метил-2-тиоурацилу (26) методом потенціометричного титрування сульфатом міді. Точку еквівалентності визначали графічним способом за інтегральною кривою титрування.

Мідний ICE також застосовували при аналізі натрієвих солей сульфамідів: сульфадіазину, сульфаміразину, сульфаметаксидіазину, сульфапіридіну, як титрант брали розчин сульфату міді (18). Відносне відхилення не перевищувало 1,9 %.

У роботі (23) автори, порівнюючи ICE з функцією на Cu^{2+} з рідкою і твердою мембраною, показали, що результати титрування при їх використанні не відрізняються і добре відтворююні.

Пікратний ICE як індикаторний застосовували при потенціометричному титруванні алкалоїдів: сульфату стрихніну, хініну гідрохлориду при титруванні пікратом натрію. Для визначення точки еквівалентності використовували графік Грана. За даними титриметричного титрування обчислювали фактори $G = (V_0 + V) 10^{E/S}$, де V_0 — початковий об'єм, V — об'єм доданого титранту (19).

Фторидний ICE застосовували як індикаторний при визначенні F-стандартним розчином нітрату лантану. Для визначення кінцевої точки титрування застосовували метод максимального нахилу кривих титрування і функцій Грана (25). Точність визначень не менше 1,75 %.

Хлоридний ICE як індикаторний використовували при аналізі серцево-судинних лікарських речовин у фармацевтических препаратах методом потенціометричного титрування. Об'єктом дослідження були таблетки гідрохлориду бутобендину, гексобендину, прокайнаміду, тетразоліну, драже карбокромену та ін'екційні розчини лідокаїну. Як титрант для аналізу лікарських засобів використовували розчин 0,1 M срібла нітрату. При титруванні величину потенціалу індикаторного електрода вимірювали кожні 30 с до кінцевої точки титрування. Проведена статистична обробка даних аналізу показала, що похибка визначення не перевищує 0,5 % (28).

ICE з функцією на ртуть (II) як індикаторний використовували для визначення сульфамідних сполук. Для цього в розчині, який аналізується, вводять надлишок ртуті II-нітрату, і залишок ртуті (II) відтитровують ЕДТА в середовищі уротропінового буферного розчину (рН 6) (22).

При потенціометричному титруванні тетрафенілборатом натрію проти вірусного препарату амантадину були описані характеристики і приготування двох типів амантадин ICE. В основу одного з них покладено утворення іон-парного комплексу амантадину з дипікріламіном, а другого — з динонілнафталінсульфоновою кислотою. Обидва електроди забезпечують визначення амантадину з похибкою не більше 1,3 % без попереднього виділення його з лікарської форми (24).

Тетраалкіламонійний ICE з пластифікованими полівінілхлоридними мембраними, які містять тетрафенілборат тетрабутиламонію, дозволили використати їх як індикаторні при титруванні солей четвертинних амонієвих основ тетрафенілборатом натрію. Стробок потенціалу в точці еквівалентності досягає 400 мВ. Час встановлення потенціалу — 1 хв і тільки в точці еквівалентності — близько 5 хв (15).

Бромідний ICE як індикаторний застосовується для потенціометричного визначення бромізовалу і карбокромену після їх лужного гідролізу за кількістю Br^- , що утворився. Визначення проводять титруванням нітратом срібла (27). Точку еквівалентності визначали за стрибком потенціалу. Помилка визначень не перевищує 2,5 %.

Ряд ICE, що випускається вітчизняним виробництвом (ЕМ-К-01, ЕМ-Br-01, ЕМ-ClO₄-01, ЕМ-NO₃-01), були використані як індикаторні при потенціометрических титруваннях органічних основ, у тому числі і лікарських речовин, тетрафеніл боратом натрію у водному середовищі. Точку еквівалентності визначали за інтегральною кривою титру-

вання. Помилки аналізу не перевищували 2 % (7). Потенціометричне визначення ряду сульфамідних препаратів: сульфадимезину, сульфадиметоксину, сульфафеназолу, сульфантролу — проводили методом зворотного потенціометричного титрування. У цьому випадку до розчину, який аналізують, додають надлишок 0,01 н. розчину нітрату срібла, а його залишок відтитровують розчином натрію хлориду. Як індикаторний використовували сульфідний ICE (13, 14).

Наведені літературні дані свідчать про широкі можливості потенціометричного титрування лікарських речовин з використанням ICE як індикаторних. Однак можливості, які закладені у цьому методі, реалізовані далеко не повністю. Основним засобом визначення точки еквівалентності у більшості випадків є метод інтегральної кривої. Проте цей засіб не забезпечує надійного визначення знаходження точки еквівалентності на інтегральній кривій титрування, оскільки вона знаходиться в найбільш нестійкій області потенціалів ICE (11). Не описані в літературі інші види потенціометричного титрування лікарських речовин, які дають можливість запобігти застосуванню S-подібної інтегральної кривої титрування. Одержані результати характеризують даний вид титрування як найперспективніший вид потенціометричного титрування лікарських речовин.

1. Байулеску Г., Кошоффрец В.: Применение ион-селективных мембранных электродов в органическом анализе.—М.: Мир, 1980.—230 с.
2. Ванькова Н. О., Черкашина Л. О. // Фармац. журн.—1989.—№ 6.—С. 44—47.
3. Гайдукевич А. Н., Зареченский М. А., Кизим Е. Г. // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб. тр. Запорож. мед. ин-та.—Запорожье, 1991.—С. 400—402.
4. Государственная фармакопея ССР.—11-ое изд.—М.: Медицина, 1987.—336 с.
5. Демина Л. А., Краснова Н. Б., Юрищева Е. С. и др. Ионометрия в неорганическом анализе.—М.: Химия, 1991.—192 с.
6. Демина Л. А., Ривина З. М., Богомолова Е. К. и др. / Химические реактивы и особо чистые вещества: тр. ИРЕА.—М.: Химия, 1985.—Вып. 47.—С. 121—128.
7. Диманте А. И., Веверис А. Я. Ионный обмен и ионометрия.—1986.—№ 5.—С 180—184.
8. Зареченский М. А., Гайдукевич А. Н., Кизим Е. Г. // Фармация.—1983.—№ 4.—С. 88—92.
9. Зареченский М. А., Гайдукевич А. Н., Георгиевский В. П. // Фармац. журн.—1991.—№ 4.—С. 65—67.
10. Камман К. Работа с ионоселективными электродами.—М.: Мир, 1980.—С. 283.
11. Корыта И., Штулик К. Ионоселективные электроды.—М.: Мир, 1989.—267 с.
12. Морф В. Принципы работы ионоселективных электродов и мембранный транспорт.—М.: Мир, 1985.—280 с.
13. Обтеперанская С. И., Шахид Рашид, Бузланова М. М. и др. // Вестн. МГУ. Химия, 1985.—Т. 26, № 4.—С. 427—728.
14. Обтеперанская С. И., Шахид Рашид, Кашин М. М. и др. // Журн. аналит. химии.—1988.—Т. XI.—Вып. 8.—С. 1515—1520.
15. Ступин Ю. Д., Стративная О. С., Филиппов С. Ю. и др. / Там же.—С. 1510—1514.
16. Титриметрические методы анализа неводных растворов / Под ред. В. Д. Безуглого.—М.: Химия, 1986.—364 с.
17. Чупахин М. А. Методы анализа чистых химических реактивов.—М.: Химия, 1984.—С. 161—181.
18. Baiulescu G. E., Kandemir G., Ionescu M. et all. // Talanta.—1985.—Vol. 32, N 4.—P. 295—299.
19. Diamendis E. G., Hadjiiorenou T. P. // Anal. Chim. acta.—1981.—Vol. 123.—P. 341—345.
20. Gran G. // Acta Chem. Scand.—1950.—Vol. 4, N 3.—P. 559—561.
21. Gran G. // Analyst.—1952.—Vol. 77, N 4.—P. 661—665.
22. Ionescu M., Ciliianu S., Bunaciu A. A. et all. // Talanta.—1981.—Vol. 28, N 6.—P. 383—387.
23. Kandemir G. // Chim. acta. turc.—1985.—Vol 13, N 3.—P. 465—472.
24. Mariana S., Arbutis A. A., Iazarescu M. et all. // Pharm. and Bioneer. Anal.—1987.—Vol. 5, N 1.—P. 59—64.
25. Meltz V. J., Croulston A. V., Abdeef A. // Abst. Pap. Pilteburd Conf. and Expos. Anal. Chem. and Appl. Spec., New-Orleans. La.: 25 Febr.—I March, 1985.—S. 1.—S. a. 1198.
26. Przyborowski L. M. // Ion-select. electrod. Conf. Budapest.—1977.—P. 519—522.
27. Przyborowski L. M., Smakiewich A. // Bull. LTN Mat.-phis.-chim.—1981 (1982).—Vol. 23, N 1.—P. 65—70.
28. Urbanska Sabina, Urbanska Golanna // Pharmazie.—1985.—Vol. 40, N 6.—P. 419—420.

Надійшла в редакцію 19.10.92.

М. А. Зареченский, И. Ю. Петухова, А. Н. Гайдукевич

ИОНОСЕЛЕКТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОДЫ (ИСЭ) КАК ИНДИКАТОРНЫЕ ПРИ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОМ ТИТРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рассмотрены широкие возможности потенциометрического титрования лекарственных веществ с использованием ИСЭ как индикаторных и охарактеризован данный вид титрования как наиболее перспективный.

УДК 615.015.43:616.8

О. К. ЯРОШ, д-р мед. наук, проф.

ІНГІБІТОРИ ЕНКЕФАЛІНАЗ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ОБЕЗБОЛЮЮЧІ ПРЕПАРАТИ

Дніпропетров. мед. ін-т

Проблема корекції бальгових синдромів за допомогою фармацевтических засобів буде вирішуватися в перспективі пошуком та синтезом препаратів з нових груп, які б діяли як ендогенні обезболюючі фактори. В одну з таких груп входять засоби, здатні пригнічувати активність енкефаліназ — ферментів, що руйнують ендогенні опіоїди та близькі до них сполуки. За невеликий відтінок часу, в який вивчалося це питання, відкрита для інгібіторів деградації опіоїдів на багато функцій організму, в тому числі на ноцицептивні реакції, толерантність до анальгетиків, зміни обміну моноамінів головного мозку, порушення поведінки, пригнічення рефлексу сечовиведення, діарею та синдром відміни.

Найбільший інтерес як інгібітор ферментів, що руйнують опіоїдні пептиди, викликала правообертаюча амінокислота Д-фенілаланін, яка була запропонована як лікувальний засіб для застосування при ендогенних депресіях (9, 16). В одному з перших оглядів (16) про перспективи використання Д-фенілаланіну відзначалось, що у лабораторних тварин він викликає по багатьох тестах анальгезію, яка продовжується більше тижня, усувається наркотиком і корелює із здатністю пригнічувати розпад енкефалінів, а також підвищувати їх вміст у мозковій тканині. Він потенціював дію мет-енкефаліну, інших опіоїдів та інгібіторів енкефаліназ.

Широке експериментальне вивчення на мишиах, щурах, кролях та інших гризунах виявило чітке збільшення ноцицептивних порогів після введення їм Д-фенілаланіну різними шляхами (6, 16). Він також потенціював анальгезію стресового походження, викликану плаванням в холодній воді та стимуляцією м'язової системи (25). При порівнянні його ефектів з іншими анальгетиками при введенні їх у шлуночки мозку знайдено (15), що Д-фенілаланін не поступається анальгіну та амінофеназону за активністю, а за тривалістю болепригнічуючого ефекту перевищує їх. Звикання до Д-фенілаланіну не розвивалось після 10-денного курсу введення, а у щурів, що одержували його протягом шести тижнів, не розвивалася залежність. Використання Д-фенілаланіну у людей в дозі 1000 мг на добу протягом чотирьох тижнів послаблює хронічні болі у 75 % хворих, що зв'язується з його здатністю пригнічувати карбоксипептидазу.

Інтерес до амінокислот, пептидів та інших потенційних інгібіторів енкефаліназ значно збільшився в останній час. Так, австралійськими вченими запропоновані ряд пептидів з модифікованими карбоксильними групами амінокислот (44). Серед сполук — вибіркові конкурентні інгібітори мікросомальної та цитозольної лейцинамінопептидази,

папайну, дипептидиламінопептидази та інших ферментів. З 10 аналогів тетрапептиду Тір-Д-Орн-Фен-Асп-NH₂ усі сполуки з фенілаланіном мали високу вибірковість щодо мю-опіоїдних рецепторів (40). Не менш важливим є наявність Д-ізомерів амінокислот, наприклад, поряд з Д-фенілаланіном також Д-цистеїну в другому положенні, що підвищує афінність до мю- та дельта-опіоїдних рецепторів майже на три порядки в порівнянні з мет-енкефаліном (4). Слід відмітити, що важливість Д-стереоізомерії для анальгетичної активності й афінності до опіоїдних рецепторів визнається не всіма авторами. Так, італійські дослідники (39) відзначають більшу обезболючу активність та афінність до мю-рецепторів сполук, що мають у своєму складі Л-форми і ненасичені зв'язки. Більш детально залежність між будовою та анальгетичною активністю висвітлено в ряді оглядових публікацій (2, 3, 5, 28).

Перспективними виявилися також галогенізовані похідні фенілаланіну, наприклад ¹⁸F-фторфенілаланін, котрий, як і немодифікована амінокислота, швидко включається в білки мозку, оскільки вже через 45 хв після внутрішньовенного введення в мозку знаходиться 2,5 % речовини (10). Як інгібітор енкефаліназ німецькими вченими (11) запропонованій гуанідинетилмеркаптосукцинат — похідне янтарної кислоти. При введенні в шлуночки мозку в дозах 28,2 та 105,8 нг щуром двічі на добу протягом трьох днів він підвищував вміст лей- і мет-енкефаліну в гіпоталамусі тварин на 50 %. Одним з потенціальних анальгетиків може також стати похідне Д-фенілаланіну — дегідрофенілаланін, що має Z-конфігурацію (35).

З неспецифічних блокаторів, у тому числі і білкового синтезу, в різноманітних дослідах широко використовується пуроміцин. Пуроміцин та його аналог бацитрацин, введені в шлуночки мозку відповідно в дозах 100—400 мкг та 10—50 мкг, виявили (24, 42) залежний від дози антиноцицептивний ефект і підвищення концентрації енкефалінів у смугастому тілі щурів. Обезболююча дія пуроміцину усувається при внутрішньочеревиному введенні налоксону (1—20 мг/кг), у той час як дія бацитрацину при цьому, навпаки, потенціювалась Гіпоальгезія бацитрацином при його введенні у шлуночки мозку була дозозалежною, досягала максимальних значень через 15 хв і тривала протягом 3,5 годин (43). Він викликав значні зміни поведінки тварин, які проявлялись в епізодах каталепсії і обертових рухах.

Одним з основних енкефаліназних інгібіторів бактеріального походження є бестатин, який пригнічує амінопептидазу, порушуючи гідроліз ³H-Лей^b-енкефаліну приблизно в 1000 разів сильніше, ніж пуроміцин (12). Він має як самостійну анальгетичну активність, так і потенціює обезболюючі властивості багатьох опіоїдів. У присутності бестатину анальгетична активність дінорфіну В та його неопіоїдного аналога дез-тирозил-дінорфіну збільшувалась в 30 і в 2 рази, відповідно. При цьому рухові реакції на пептиди не посилювались (35). Антиноцицептивний потенціал бестатину значно посилювався при його одночасному введенні з тіорфаном (13). Ще більшою мірою обезболюючі властивості зростали при спільному використанні бестатину, тіорфану та лей-енкефаліну.

Основною сполукою, яка блокує здатність енкефаліназ розщеплювати зв'язок Глі-Лей, на сьогодні є фосфорамідон. Виявлено, що спинномозкова рідина практично здорових людей має амінопептидазну активність, яка зумовлює гідроліз аланін-, лейцил- та аргініл-нафтиламідів у співвідношенні 100:52:33. При цьому розщеплення сполук після додавання фосфорамідона не змінювалося, що до деякої міри свідчить про відносну його специфічність для зв'язків Глі-Лей та відсутність активності до нейтральної амінопептидази і розриву зв'язків Тір-Глі (8). За даними підерландських дослідників фосфорамідон в дозах 50—200 мкг при введенні у шлуночки вірогідно пригнічує синдром відмінні морфіну після розвитку залежності від нього. У мишей він зменшував кількість викликаних налоксоном стрибків і струшувань «мокрої собачки», але посилював струшування передніх лап. Близьким до фосфор-

амідону за дією є фелорфан (меркаптоацетил-Фен-Фен), який більш повно пригнічує деградацію енкефалінів (7, 38).

Відносну специфічність у пригнічені енкефаліназ має тіорфан (Д,L-3-меркапто-2-бензилпропаноїлгліцин), який широко використовується як інгібітор деградації енд- та екзогенних опіоїдів. У багатьох дослідах тіорфан є засобом для порівняння при вивченні нових сполук цього класу. Він, передусім, запобігає деградації N-кінцевого тирозину (20). При його введенні у шлуночки мозку мишей в дозі 60 мкг вміст мет-енкефаліну в смугастому тілі мозку зростав через 30 хв на 30 % (47). Накопичення мет-енкефаліну сприяло пригніченню більш як на 80 % активності дипептидилкарбоксипептидази, що супроводжувалося збільшенням латентних періодів стрибків на гарячій пластині. Підвищення тіорфаном концентрації мет-енкефаліну в мозку та його анальгетична дія різко посилювались бестатином. Головним в механізмі гіпоальгезії цієї сполуки та її аналогів є дія опіоїдів, захищених від руйнування у супраспінальних структурах мозку, що підтверджується дослідами на нейронах вентробазального комплексу (26).

Разом з тим, деякі дослідники припускають, що механізми гіпоальгезії, викликаної інгібіторами та опіоїдами, значно відрізняються (35). Підтримкою цього припущення є відсутність вірогідних змін у вертикальній та горизонтальній руховій активності після введення тіорфану у шлуночки мозку і внутрішньовенно одного з його похідних — ацеторфану. Пероральне вживання тіорфану в дозах 10—30 мг/кг також викликало дозозалежне зростання у спинномозковій рідині щурів рівня фонової та К⁺-стимульованої мет-енкефаліноподібної імуноактивності, що свідчить про здатність його діяти не тільки на внутрішньоклітинний синтез, а і на позаклітинні форми мет-енкефаліну (46). Аналогічні ефекти реєструвались також у людей. Введення інгібітора енкефаліназ тіорфану у процесі проведення міелографії значно зменшувало головні болі та нудоту, що супроводжують цю операцію (19).

У наш час одним з найперспективніших сполук, що зменшують деградацію ендогенних опіоїдних пептидів, можна вважати ацеторфан — ліпофільне похідне тіорфану, яке ефективніше, ніж інші сполуки, не тільки при внутрішньомозковому, але і парентеральному введенні (30, 34). Від своїх попередників він відрізняється високою самостійністю анальгетичною активністю, спроможністю потенціювати дію опіоїдів, а також майже повною відсутністю впливу на швидкість транспортної функції кишкового тракту (32). За здатністю пригнічувати очищену енкефаліназу ацеторфан, приміром, в 1000 разів поступається тіорфану, проте активність обох інгібіторів була однаковою після попередньої інкубації ацеторфану з мембраними головного мозку (29). Він також значно зменшував індекс обертання серотоніну та норадреналіну в головному мозку. Тривале призначення сполуки не змінювало її антиоцицептивної дії і не викликало проявів відмінів як при пропиненні введення ацеторфану, так і на фоні ін'єкції налоксону.

Не менш перспективним у пошуку інгібіторів енкефаліназ є синтез дипептидів. У цьому напрямку японськими вченими широко вивчається кіоторфін (Tip-Arg), вилучений та ідентифікований в університеті Кіото (41). Одержаній з мозку бика, він мав високу анальгетичну активність у дослідах на миших. Після його введення в шлуночки (45), за даними тесту здавлювання хвоста, препарат виявився в 4,2 раза активнішим, ніж мет-енкефалін. ДЕ₅₀ у мишей становила при механічному болю 34,7 нМ/мишу, а за термічним показником (тестом гарячої пластинки) — 15,7 нМ/мишу.

Можливим напрямком є також створення пептидів на основі кіоторфіну, але з більшою довжиною ланцюга амінокислот. Був запропонованій пентапептид Tip-Сер-Ліз-Тія-Арг, названий неокіоторфіном (23). Якщо кіоторфін пригнічував переважно дипептидиламінопептидазу, то неокіоторфін зменшував активність амінопептидази, дипептидиламінопептидази та енкефаліназ А. Ще більші антиоцицептивні властивості

виявив Д-Мет²-Про⁵-енкефалін, зв'язаний парою основних амінокислот Ліз-Ліз з кіоторфіном, що значно розширило його здатність впливати на різні підтипи опіоїдних рецепторів (1).

З усіх дуже хелатуючих агентів, що мають бідентатний комплекс з іонами Zn²⁺, введених у Фен-Глі- або Фен-Ала-подібну структуру, яка взаємодіє з S₁-S₂-активними ділянками енкефалінази, найбільшою мірою інгібірує енкефаліназу, амінопептидазу і дипептидиламінопептидазу келаторфан — N — [(R)-3-(N-окси)-карбоксамідо-2-бензилпропаноїл]-1-аланін (18,31). При його введенні у шлуночки мозку мишій попереджувалось руйнування екзогенного ³Н-мет-енкефаліну, яке не поступалося щодо цього суміші бестатину і тіорфану. Келаторфан значно перевищував за анальгетичною дією кожного з них, зменшивши в 50 разів (до 6 нг) ЕД₅₀ мет-енкефаліну. Найбільша кількість ділянок зв'язування сполуки з енкефаліназами виявлена в смугастому тілі і чорній субстанції. Це зумовило його здатність пригнічувати одночасно кілька енкефаліназ, розташованих на мембронах нервових клітин, що мають широке представництво опіоїдних рецепторів різного характеру (37).

Порівняння анальгетичних ефектів у інтактних щурів і тварин з наявністю нацицептивного осередку (ад'ювантний артрит) виявило у другій групі тварин більш виразну і дозозалежну дію за тестом вокалізації при придавлюванні лапи. Після внутрішньовенного введення 10—15 мг/кг келаторфану його гіпоальгетичний ефект зберігався протягом 100—120 хв з максимумом на 30—40-й хвилинах (27). Обезболююча дія інгібітора реверсувалась введенням налоксону в дозі 0,5 мг/кг. За анальгетичною активністю келаторфан перевищував ацеторфан, оскільки був ефективнішим в низьких дозах (2,5 мг/кг), що, можливо, зумовлено його спроможністю запобігати розщепленню енкефаліназами опіоїдів, переважно селективних щодо мю- та каппа-рецепторів.

У 1984 р. були одержані патенти на нові класи інгібіторів енкефаліназ, одержаних з променевого грибка (21). Вони не мають противімікробних властивостей, але, як передбачають автори, можуть знайти широке використання як регулятори болю, імунних та інших функцій організму. У 1987 р. в Японії знайдений ще один ряд інгібіторів руйнування опіоїдів мікробного походження, найперспективніший з яких — актинонін — успішно пройшов доклінічні і клінічні випробування як анальгетичний та психотропний засіб (32, 36).

Актинонін пригнічував енкефаліназу А та енкефалінамінопептидазу, вилучені з мемброн смугастого тіла мозку морських пацюків, а в гомогенаті мозку щурів пригнічував активність дипептидиламінопептидази. У порівнянні з тіорфаном він у 1000 разів активніший, а бестатин виявився втрое слабкішим за нього. У мишій в тесті висмикування хвоста актинонін приводив до виразного потенціювання викликаної енкефаліном анальгезії. При внутрішньоочеревинному введенні в дозах 100 та 300 мг/кг або при внутрішньоцистернальному в дозі 2,5 мкг він посилював анальгетичні ефекти мет⁵-енкефаліну.

Цікавим як потенціальний препарат для системного введення може бути сполука Ноe 498, яка добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр та ефективно пригнічує дипептидилкарбоксипептидазу в головному мозку і спинномозковій рідині (33).

Первинну фармакологічну апробацію проходить новий інгібітор нейтральної ендопептидази сполука SCH 34826, що являє собою (S)—N—[N—I—[(2,2 - диметил - 1,3 - діоксолан - 4 - іл)метокси]карбоніл]-2-фенілетил-[L-фенілаланін] — β-аланін і спроможна проявляти свої інгібіруючі властивості при вживанні всередину, тобто проникає як через кишкову стінку з її ферментами, так і через гематоенцефалічний бар'єр (17). Ця сполука є пролікарським засобом, який після апробації в кишковому тракті деестерифікується і перетворюється в активну речовину SCH 32615 — N — [I-(I-карбокси-2-феніл)-етил] — L-фенілаланін — β-аланін (14). Вона потенціює анальгетичні ефекти Д-Ала²-Мет⁵-енкефалінаміду у мишій (ЕД₅₀ — 5,3 мг/кг) і

щурів (ЕД₅₀ — 1 мг/кг) при пероральному введенні. Концентрація метенкефалінподібної імунореактивності в гіпоталамусі і навколоводопровідному сірому просторі головного мозку щурів дозозалежно зростала з одночасним підвищеннем фонового та стимульованого калієм вивільнення метенкефалінподібної імунореактивності в перфузаті спинного мозку після введення всередину SCH 34826 в дозах 10—100 мг/кг (46). На цій підставі припускається, що дана сполука може впливати не на внутрішньоклітинні запаси енкефаліну, а на його позаклітинні форми.

Отже, інгібтори енкефаліназ та інших ферментів, що руйнують ендогенні антиноцицептивні субстрати, є новим перспективним напрямком пошуку фармацевтичних обезболюючих засобів, спроможних підвищувати в організмі рівень природних антиноцицептивних сполук, що мають значно нижчі показники небезпечності.

1. Боброва И. В., Абиссова Н. А., Секацис И. П. и др. // Тез. докл. 7 Всес. симп. по химии белков и пептидов.— М., 1987.— С. 155.
2. Булаев В. М. / Опиоидные пептиды и их рецепторы.— М., 1982.— С. 101—108.
3. Дмитриев А. Д. // Там же.— М., 1982.— С. 7—49.
4. Корольков В. И., Власов Г. П., Георгианова Е. К. и др. // Тез. докл. 7 Всес. симп. по химии белков и пептидов.— М., 1987.— С. 196.
5. Титов М. И. / Опиоидные пептиды и их рецепторы.— М., 1982.— С. 50—80.
6. Ярош А. К., Горук П. С., Лук'яннов Э. А. // Фармакология и токсикология.— 1987.— Т. 50, № 2.— С. 20—23.
7. Amsterdam J. G., Buuren K. J., Blad M. W. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1987.— Vol. 135, N 3.— P. 411—418.
8. Beniter I. F., Hirsch E. M., Tuchman A. et al. // FASEB Journal.— 1989.— Vol. 3, N 3.— P. 792.
9. Bernardo H. D-phenylalanine treatment // Pat. N 4355044 USA. Изобр. за рубежом.— 1983.— N 12.— С. 102.
10. Bodsh W., Coenen H., Stöcklin G. et al. // J. Neurochem.— 1988.— Vol. 50, N 3.— P. 979—983.
11. Bommer M., Nikolarakis K., Noble E. P. et al. // Brain Res.— 1989.— Vol. 492, N 1—2.— P. 305—312.
12. Chaillet P., Macais—Collado H., Costentin J. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1983.— Vol. 86, N 3—4.— P. 329—336.
13. Carenzi A., Frigeni V., Reggiani A. et al. // Neuropharmacology.— 1983.— Vol. 22, N 11.— P. 1315—1319.
14. Chipkin R. E., Berger J. C., Billard W. et al. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1988.— Vol. 245 N 3.— P. 829—838.
15. Dove B., Morgenstern E., Göres E. // Pharmazie.— 1985.— Vol. 40, N 9.— P. 648—650.
16. Ehrenpreis S. // Acupunct. and Electrother. Res.— 1982.— Vol. 7, N 2—3.— P. 157—172.
17. Erdős E. G., Skidgel R. A. // FASEB Journal.— 1989.— Vol. 3, N 2.— P. 145—151.
18. Fornie-Zaluski M. C., Chaillet P., Boutoutou R. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1984.— Vol. 102, N 3—4.— P. 525—528.
19. Frederickson R. C. A., Chipkin R. E. // Pain Modul.— 1988, Amsterdam etc.— P. 407—417.
20. Gibson A. M., McDermott J. R., Lauffart B. et al. // Neuropeptides.— 1989.— Vol. 13.— P. 259—262.
21. Greenberg R., Gushman D. W., Vogt B. R. et al. // Pat. N 4474795 USA. Enkephalinase inhibitors. Опубл. 02.10.84. РЖ «Фармакология и токсикология».— 1985.— № 8.
22. Hachisu M., Hiranuma J., Shibusaki Y. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1987.— Vol. 137, N 1.— P. 59—65.
23. Hazato T., Kase R., Ueda H. et al // Biochem Int.— 1986.— Vol. 12, N 3.— P. 379—383.
24. Herman Z. S., Stachura Z., Laskawiec G. et al. // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.— 1985.— Vol. 37, N 2.— P. 133—140.
25. Janaka M., Igarashi O., Hosamitsu J. et al. // Neurosci. Res.— 1988.— Vol. 5, N 7.— P. 187.
26. Kayser V., Benoist J. M., Gautron M. et al. // Peptides.— 1984.— Vol. 5, N 6.— P. 1159—1165.
27. Kayser V., Fournie—Zaluski M. C., Guilbaud G. et al. // Brain Res.— 1989.— Vol. 497, N 1.— P. 94—101.
28. Kitchen J. // Progr Neurobiol.— 1984.— Vol. 22, N 4.— P. 345—358.
29. Lecomte J. M., Costentin J., Vlaiculescu A. et al. // J. Pharmacol and Exp. Ther.— 1986.— Vol. 237, N 3.— P. 937—944.
30. Lecomte J. M., Costentin J., Vlaiculescu A. et al. // Innov. Approach. Drug Res.— 1986.— P. 315—329.
31. Maksman G., Bouboutou R., Chaillet P. et al. // Neuropeptides.— 1985.— Vol. 5, N 4—6.— P. 529—532.
32. Marcais—Collado H., Uchida G., Costentin J. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1987.— Vol. 144, N 2.— P. 125—132.
33. Mellstrom B., Iadarola M. J., Yang H. Y. et al. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1986.— Vol. 239, N 1.— P. 174—178.

34. Michael—Titus A., Dourmap N., Caline H. et al. // Neuropharmacology.—1989.—Vol. 28, N 2.—P. 117—122.
35. Michael—Titus A., Dourmap N., Costentin J. et al. // Neuropeptides.—1990.—Vol. 15, N 2.—P. 89—100.
36. Nakajima S., Kaya K., Hazato T. // Ibid.—1989.—Vol. 13, N 3.—P. 201—206.
37. Roques B. P. // Ann. Endocrinol.—1985.—Vol. 47, N 2.—P. 88—96.
38. Rupreht J., Ukpomwan O. E., Admiraal P. V. et al. // Neurosci. Lett.—1983.—Vol. 41, N 3.—P. 331—335.
39. Salvadori S., Marastoni M., Balbont G. et al. // Int. J. Peptide and Protein Res.—1986.—Vol. 28, N 3.—P. 254—261.
40. Shiller P. W., Nguen T. M. D., Maziak L. A. et al. // J. Med. Chem.—1987.—Vol. 39, N 11.—P. 2094—2099.
41. Shiomii H., Ueda H., Tagagi H. // Neuropharmacology.—1981.—Vol. 20, N 7.—P. 633—638.
42. Sikand G., Havlicek V. // Brain Res.—1982.—Vol. 242, N 1.—P. 119—123.
43. Simmons W. H., Ritzmann R. F. // Pharmacol. Biochem. and Behav.—1980.—Vol. 13, N 5.—P. 715—718.
44. Thompson S. A., Andrews P. R., Hanzlik R. P. // J. Med. Chem.—1986.—Vol. 29, N 1.—P. 104—111.
45. Ueda H., Ming G., Hazato T. et al. // Life Sci.—1985.—Vol. 36, N 19.—P. 1865—1871.
46. Yaksh T. L., Chipkin R. E. // Eur. J. Pharmacol.—1989.—Vol. 167, N 3.—P. 367—373.
47. Zhang A. Z., Yang H. Y., Costa E. // Neuropharmacology.—1982.—Vol. 21, N 7.—P. 625—630.

Надійшла в редакцію 18.02.9:

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 615.216.6:547.781.1

**В. В. БОЛОТОВ, д-р фармац. наук, проф., АЙЧЕУ БЕРИХЕ АДХАНЕ,
С. А. КАРПУШИНА**

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТОДІВ ВІДІЛЕННЯ ДЕЗОКСИПЕГАНІНУ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

Укр. фармац. академія

Дезоксипеганін — алкалоїд, який міститься в рослині *Peganum harmala* L., род. *Zygophyllaceae* (6). В медичній практиці застосовується у вигляді гідрохлориду. Препарат належить до групи інгібіторів холінестерази (5). За силою фармакологічної дії він вдвое активніший за галантамін і втроє менш токсичний у порівнянні з ним. Величина LD₅₀ препарату при оральному застосуванні становить 96 мг/кг. Дезоксипеганін належить до списку А, у зв'язку з чим до нього виникає інтерес у хіміко-токсикологічному відношенні. Однак в літературі ми не знайли відомостей про методи його ізоляції з біологічного матеріалу.

Метою цієї роботи є порівняльна оцінка традиційних методів ізоляції речовин основного характеру з біологічного матеріалу та розроблених нами відносно дезоксипеганіну.

Досліди проводили з застосуванням модельних сумішей наважок печінки людини, померлої від травми, яка не зазнала гнілісного розкладу, з дезоксипеганіном. До наважки подрібненої печінки додавали 1 мл розчину гідрохлориду дезоксипеганіну, старанно переміщували і залишали на 24 год при кімнатній температурі. Паралельно ставили холості проби. Для кількісного визначення дезоксипеганіну, виділеного з біологічного матеріалу, використовували раніше (1) розроблений нами екстракційно-фотометричний метод, що ґрунтуються на здатності препарату утворювати іонний асоціат з метиловим оранжевим. Для одержання розчинів порівняння застосовували холості проби біологічного матеріалу.

За даними численних дослідів встановлено, що після повторного екстракційного очищенння витяжок з біологічного матеріалу, одержаних з холостих проб, оптична густина розчинів при екстракційно-фотометричних визначеннях не перевищувала 0,02.

Ізолявання дезоксипеганіну проводили модифікованими методами Стас—Отто (підкисленнм етиловим спиртом), А. А. Васильєвої (водою, підкисленою щавлевою кислотою), В. П. Крамаренка (водою, підкисленою сірчаною кислотою) (2). Модифікація методик полягала у зменшенні наважок біологічного матеріалу до 20 г, а також відповідно об'ємів використаних розчинників, за винятком хлороформу. Екстракцію кислої та лужної водної витяжок проводили тричі хлороформом по 10 мл при ізоляванні методами Стас—Отто та А. А. Васильєвої і по 15 мл — за методом В. П. Крамаренка.

Крім того, ізолявання дезоксипеганіну проводили нейтральним ацетоном за методикою (метод А), наведеною в роботі (7), а також нейтральним ацетоном за методикою, запропонованою нами (метод Б). Для екстракційного очищення об'єднаних «лужніх» хлороформових витяжок до них додавали рівний об'єм гексану, 15 мл 0,5 М розчину хлороводневої кислоти, суміш збовтували протягом 5 хв, водний шар відокремлювали, підлужували 50 % розчином натрію гідроокису до pH 10—12 і двічі екстрагували хлороформом по 15 мл. Об'єднані хлороформові витяжки фільтрували через паперовий фільтр діаметром 7 см з 0,5 г безводного натрію сульфату і використовували для якісного та кількісного визначення дезоксипеганіну після доведення об'єму хлороформом до 30 мл.

Ізолявання дезоксипеганіну нейтральним ацетоном. Метод А. 20 г модельної суміші біологічного матеріалу з дезоксипеганіном (500 мкг) чотириразово настоювали з ацетоном на апараті для збовтування протягом 10 хв (на першому ступені використовували 40 мл ацетону, а на наступних — по 20 мл). Одержані витяжки процідживали через ватний тампон, об'єднували і центрифугували (3000 об/хв), протягом 5 хв. До об'єднаної ацетонової витяжки додавали 16,4 г висушеного карбонату калію, збовтували і центрифугували протягом 5 хв (3000 об/хв). Ацетоновий шар (~90 мл) відокремлювали, зливаючи його через верхній отвір дільильної лійки, додавали півтора об'єми суміші ефіру та гексану (1:1) і проводили триразову реекстракцію дезоксипеганіну з одержаної суміші 0,5 М розчином хлороводневої кислоти (щоразу по 8 мл). Об'єднаний реекстракт підлужували 50 % розчином натрію гідроокису до pH 10 та двічі екстрагували хлороформом по 30 мл. Об'єднані хлороформові витяжки піддавали екстракційному очищенню, як зазначено вище.

Метод Б. До 20 г модельної суміші біологічного матеріалу з дезоксипеганіном (500 мкг) додавали 40 мл ацетону і суміш збовтували за допомогою апарату для струшування протягом 30 хв, ацетонову витяжку відфільтровували через зволожений паперовий фільтр. Ізолявання за допомогою ацетону повторювали ще двічі, використовуючи по 20 мл ацетону, збовтуючи суміш протягом 15 хв. Об'єднані профільтровані витяжки зливали в дільницю лійку об'ємом 500 мл, в яку попередньо наливали 200 мл 2,5 % розчину натрію сульфату.

Одержані розчин підкислювали хлороводневою кислотою (6 М розчин) до pH 2—3, двічі збовтували з 40 мл діетилового ефіру і гексану послідовно (по 10 хв щоразу). Кислу водну витяжку після відокремлення підлужували 50 % розчином натрію гідроокису до pH 10 і тричі екстрагували хлороформом по 40 мл. Об'єднані хлороформові витяжки піддавали екстракційному очищенню, як зазначено вище.

Для кількісного визначення дезоксипеганіну використовували частину очищеної хлороформової витяжки (5 мл), до якої додавали хлороформ до загального об'єму 15 мл і одержаний розчин піддавали екстракційно-фотометричному визначенню за методом (1). З результатів кількісного визначення дезоксипеганіну (див. табл.) видно, що найбільша кількість дезоксипеганіну ізоляється з печінки нейтральним

ацетоном (до 60 % за методами А та Б). Хоча методи ізоляції нейтральним ацетоном А та Б практично приводять до рівнозначних результатів, але метод Б, запропонований нами, більш простий у виконанні.

Для виявлення дезоксипеганіну у витяжках з біологічного матеріалу було використано біохімічну пробу, яка ґрунтуються на його здатності пригнічувати активність холінестерази, а також розроблені нами методики з використанням хроматографії в тонкому шарі сорбенту (ТШХ) та мікрокристалічні реакції.

*Результати ізоляції дезоксипеганіну * з біологічного матеріалу (середне з п'яти визначень)*

Метод ізоляції	Виділено дезоксипеганіну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
Стас—Отто	134,8	26,96	$\sigma = 1,92, \bar{\sigma}_X = 0,86, I_{0,95} = 2,40, A = \pm 8,9,$ $a = 26,96 \pm 2,40$
А. А. Васильєвої	155,4	31,60	$\sigma = 2,57, \bar{\sigma}_X = 1,15, I_{0,95} = 3,20, A = \pm 10,12,$ $a = 31,60 \pm 3,20$
В. П. Крамаренка	204,6	41,20	$\sigma = 2,97, \bar{\sigma}_X = 1,32, I_{0,95} = 3,70, A = \pm 8,98,$ $a = 41,20 \pm 8,98$
Нейтральним ацетоном			
метод А	300,4	60,40	$\sigma = 3,87, \bar{\sigma}_X = 1,73, I_{0,95} = 4,80, A = \pm 7,95,$ $a = 60,40 \pm 4,80$
метод Б	303,2	60,60	$\sigma = 2,30, \bar{\sigma}_X = 1,02, I_{0,95} = 2,80, A = \pm 4,62,$ $a = 60,60 \pm 2,80$

* В усіх випадках до 20 г печінки додавали 500 мкг препарату.

Біохімічну пробу виконували за допомогою набору реактивів для визначення залишкових кількостей фосфоромісних інсектицидів* у воді та харчових продуктах ПІ-2 Полтавського заводу медичного скла. Основи методу наведені в літературі (4).

Методика виконання біохімічної проби. В одну з чарунок комп'ятера (контрольна проба) вносять по дві краплі розчинів кінської сироватки, бутирилхоліну, дистилльованої води, щавлевої кислоти та індикатора (бротимолового синього), а в іншу — ті ж самі реактиви, але замість двох крапель води — розчин сухого залишку частини хлороформової витяжки з біологічного матеріалу у двох краплях води. У першій чарунці відразу з'являється живте забарвлення, а в другій — при наявності дезоксипеганіну в досліджуваній пробі має місце затримування зміни синього кольору в зелено-животний на 45 хв або більше залежно від кількості дезоксипеганіну у пробі (межа визначення — 1 мкг дезоксипеганіну у пробі).

Для визначення дезоксипеганіну за допомогою методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту використовували скляні пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) (Естонія, силікагель КСКГ, фракція 5–25 мкм, товщина шару 130 ± 25 мкм). Хроматографування проводили в системах хлороформ — ацетон — 25 % розчин аміаку (30:30:2). Величина R_f дезоксипеганіну дорівнювала 0,71. Плями дезоксипеганіну на пластинках виявляли за допомогою реактиву Драгендорфа в модифікації за Мунье (плями оранжевого кольору, межа визначення — 0,2 мкг у пробі), а також за допомогою 0,5 % розчину дихромату калю в концентрованій сірчаній кислоті (живто-зелена флуоресценція в УФ-променях, межа визначення — 0,1 мкг у пробі).

* Набір придатний для визначення інших антихолінестеразних агентів.

Для виконання мікрокристалічних реакцій 1 мл хлороформової витяжки випаровували на предметному склі, сухий залишок розчиняли в краплі дистильованої води і додавали краплю свіжоприготовленого 1 % розчину солі Рейнеке (3). Спостерігали утворення безбарвних голчастих кристалів (межа визначення — 0,5 мкг).

Слід відмітити, що мікрокристалічні реакції давали позитивний результат лише у випадку, коли хлороформову витяжку з біологічного матеріалу піддавали повторному екстракційному очищенню.

Висновки

1. Проведена порівняльна оцінка методів ізоляції дезоксипеганіну з біологічного матеріалу підкисленим етиловим спиртом, водою, підкисленою оксалатною кислотою, водою, підкисленою сірчаною кислотою, а також нейтральним ацетоном.

2. Встановлено, що найефективнішим з них є метод ізоляції дезоксипеганіну нейтральним ацетоном у запропонованому авторами варіанті.

1. Болотов В. В., Айчеу Беріхе Адхане // Фармац. журн.— 1991.— № 3.— С. 80—81.
2. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ: Практикум.— К.: Вищ. шк., 1982.— С. 270.
3. Позднякова В. Т. Микрокристаллоскопический анализ фармацевтических препаратов и ядов.— М.: Медицина, 1968.— 228 с.
4. Покровский А. А., Пономарёва А. Г. Методы определения пестицидов в пищевых продуктах.— М.: Медицина, 1965.— С. 18.
5. Тулгапов Н., Садритдинов Ф. С., Сулейманова Г. А. // Фармакология и токсикология.— 1986.— № 3.— С. 37—39.
6. Хашимов Х. Н., Тележецкая М. В., Юнусов С. Ю. // Химия природ. соединений.— 1969.— № 5.— С. 456.
7. Чернова Л. В., Карташов В. А. // Фармация.— 1991.— № 4.— С. 43—46.

Надійшла в редакцію 29.06.92.

B. V. Bolotov, Aicheu Beriche Adkhane, S. A. Karpushina

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ДЕЗОКСИПЕГАНИНА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Изучено изолирование дезоксипеганина из биологического материала подкисленным этиловым спиртом, водой, подкисленной щавелевой кислотой, водой, подкисленной серной кислотой, а также нейтральным ацетоном.

Установлено, что наиболее эффективным методом изолирования дезоксипеганина среди изученных является метод изолирования нейтральным ацетоном в предложенном авторами варианте (позволяет изолировать от 57,7 до 62,5 % дезоксипеганина).

V. V. Bolotov, Aicheu Beriche Adkhane, S. A. Karpushina

COMPARATIVE EVALUATION OF METHODS OF ISOLATION OF DESOXYPEGANINE FROM BIOLOGICAL MATERIAL

SUMMARY

The authors studied isolation of desoxypeganine from biological material by acidified ethyl alcohol, water oxydified by oxalic acid, water acidified by sulfuric acid and also neutral acetone. It was established that the most effective method of isolation of desoxypeganine among the methods evaluated is isolation by neutral acetone in the author's variant. The methods permit to isolate from 57,7 to 62,5 % of desoxypeganine.

І. Г. СЕННИКОВА, хімік ЦЗЛ, І. О. МЕЗІН, хімік ЦЗЛ,
Ю. П. ТЕМІРОВ, дир. підприємства, В. І. ШВЕЦЬ, д-р хім. наук, проф.,
Ю. М. КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ, д-р фармац. наук

ВІДІЛЕННЯ Й ОЧИСТКА ТЕСТИКУЛЯРНОЇ ГІАЛУРОНІДАЗИ

Харків. підприємство по вир-ву імунобіолог.
та лік. препаратів «Біолік»

Повідомлення I

Гіалуронідаза (лідаза) широко використовується в медичній практиці при лікуванні тканинних і рубцевих уражень шкіри, при контрактурах, променевих виразках, гематомах, для прискорення всмоктування ряду лікарських препаратів. Система гіалуронова кислота — гіалуронідаза бере участь у процесах шкірної проникності, ембріонального та пухлинного розвитку, процесах запліднення і бактеріальної інфекції (4—7).

Препарат гіалуронідази виділяють з різних джерел: сім'янників великої рогатої худоби, пиявок, культуральних рідин мікроорганізмів, плаценти (2, 4, 6).

У нашій країні для лікування використовують препарати, виділені з сім'янників бика, — лідазу і ронідазу. Зазначені препарати мають істотні недоліки, а саме: нестандартність складу, значну кількість баластних домішок, нестабільність та ряд інших. Нестандартність складу визначає, на нашу думку, суперечливість даних літератури з питання молекулярної маси ферменту (лише для тестикуллярної гіалуронідази молекулярна маса варіє від 20 до 126 кД), оптимуму pH, термостабільності, гомогенності та ряду інших характеристик.

Високий ступінь гетерогенності препарату і низька стандартність стали для нас підставою зайнітися питанням оптимізації процесу виділення й очистки гіалуронідази.

Матеріали та методи. Гіалуронідазу виділяли з сім'янників великої рогатої худоби за запропонованим методом (1). Фракційний склад препаратів визначали методом високоефективної гельфільтрації на хроматографі «Hilson», колонка Діасорб-діол/250 (16×250 мм), 15 мкм, передколонка Діасорб-діол/160 (4×50 мм), 10 мкм, об'єм зразка 100 мкл. Елюювання проводили 0,2 М натрій-фосфатним буфером при pH 7,0 і швидкості елюювання 2 мл/хв. Детектування провадили при 280 нм. Хроматограми аналізували за допомогою комп'ютерної системи СМЕ-714, УФ-спектроскопію проводили на спектрофотометрі Shimadzu-2100, ультрафільтрацію — на порожнистих волокнах або на мембрanaх для ультрафільтрації з різним порогом відсічення. Як калібрanti використовували набір стандартних білків фірми «Sigma»: рибонуклеазу, овоальбумін, альдолазу, бічачий сироватковий альбумін, католазу, феритин, тироглобулін.

Гіалуронідазну активність визначали за відомим методом з утворенням муцинового згустка (2). Визначення вмісту білка, пігментів, pH, електрофорез проводили відповідно до загальноприйнятих методів (3).

Результати та їх обговорення. У першій групі експериментів вивчили фракційний склад білків у комерційних препаратах «Лідаза», виготовлених вітчизняними підприємствами (мм. Львів, Санкт-Петербург, Київ). Виявлено, що зазначені препарати відрізняються низькою стандартністю і високим вмістом баластних компонентів з різними молекулярними масами. У препаратах присутні білки з молекулярними масами від 20 кД до 600 кД, причому у препаратах різних підприємств фракції білків, що не мають специфічної гіалуронідазної активності, становлять від 60 до 83 %. Вміст сухої речовини в ампулі зазначених препаратів також варіє від 30 до 60 мг.

У наступній групі експериментів проведено розробку методу очистки гіалуронідази з сім'янників бика. На першому етапі досліджень було визначено молекулярно масовий розподіл білків і пігментних речовин у технічному препараті ферменту (рис., а). Як видно з наведених даних, у вихідному розчині гіалуронідази присутні п'ять груп сполук з різними молекулярними масами: 10—20 кД, 20—60 кД, 60—100 кД, 100—200 кД, 200—600 кД. Активність гіалуронідази виявлялась тільки у двох фракціях. Виведення баластних білків могло б значно підвищити питому активність препарату гіалуронідази.

Для відокремлення домішок було використано ряд мембрани на основі порожнистих волокон з різними значеннями порогу розділення білків. Основним критерієм, що визначав вибір порожнистих волокон, була їх селективність відносно ферменту і продуктивність по фільтрату.

Встановлено, що порожністі волокна з порогом розділення 10—20 кД затримували понад 97—99 % ферменту і мали питому продуктивність по фільтрату не менше 25—30 л/м² год. Для виділення й очистки ферменту використані волокна ВПУ-15. Для попередження інактивації ферменту температура при концентрації на мембранах не повинна перевищувати 8—10 °С.

В міру концентрації вихідного розчину на фоні незначного зростання вмісту в концентраті сухих речовин (з 1,3 до 7,7 %) специфічна гіалуронідазна активність зростала у 10—15 разів. Одночасно відбувалося накопичення білків

Високоекспертна гельхроматографія препарату гіалуронідази у процесі очистки:
а — вихідний розчин гіалуронідази, б — концентрат гіалуронідази, в — кінцевий розчин гіалуронідази.

(збільшення у 5 разів) і пігментів (збільшення у 5—7 разів). Концентрація білкових і пігментних речовин у фільтраті лишалась на постійному рівні і збільшувалась на 10—15 % у кінці процесу. Вміст білка в концентраті зростав до 2,5—3 %.

Таким чином, при 20-разовому концентруванні розчину гіалуронідази і вилученні низькомолекулярних домішок досягається збільшення питомої молекулярної активності у 10—15 разів (рис., б). Втрати ферментативної активності на стадії концентрування достатньо великі і досягають 20—25 %. Однією з причин такого зниження активності гіалуронідази може бути адсорбція ферменту на порожнистих волокнах. Крім того, концентрування ферменту приводить до збільшення вмісту крупномолекулярних білків, які, у свою чергу, можуть впливати на активність гіалуронідази.

Процес насичення адсорбційних центрів чистих порожнистих волокон відбувається в основному у перші 30—45 хв процесу концентрування. У цей час спостерігається значне зниження проникності мембрани.

Одержані концентрат гіалуронідази очищали обробкою органіч-

ними розчинниками і знов піддавали ультрафільтрації для очистки від баластних речовин. Для практично повного видалення речовин (більше 99,5 %), які не затримуються мембраною, необхідно проводити діафільтрацію не менш як 4—5 об'ємами промивного розчину відносно об'єму вихідного концентрату. Очищений від баластних компонентів розчин препарату піддавали ультрафільтрації на мембраних з порогом відсічення 100 кД. На всіх етапах технологічного процесу проводили контроль методом високоефективної гельфільтрації (рис., в, табл.).

Очистка гіалуронідази на різних етапах технологічного процесу

Назва зразка	Час утримання при проведенні високоефективної гельфільтрації, хв						Активність ферменту, УО
	11,5	14,84	16,5	17,74	20,0	20,6	
	вміст білка, %						
Вихідний екстракт	0,18	9,12	8,41	3,82	42,22	36,23	16
Концентрат ферменту	0,356	26,98	22,98	12,27	16,61	20,80	192
Очищений препарат	0,285	17,96	47,88	16,6	5,7	5,7	128
Фільтрат, одержаний при ультрафільтрації через мембрани 100 кД			8,5	41,92			
Концентрат, одержаний при ультрафільтрації через мембрани	0,03	14,29			17,47	17,67	2—4
	0,3	79,0	—	14,65	2,97	2,82	96

На наступному етапі вивчено можливість зберігання вихідної сировини при низьких температурах: —3—6 °C і —25—30 °C протягом різного часу. Встановлено, що зберігання при температурі —3—6 °C неприпустиме, оскільки призводить до швидкого зниження активності гіалуронідази, а при —25—30 °C — можливе лише протягом 30—35 днів без достовірного зниження ферментативної активності.

Отже, у результаті проведених досліджень нами одержано препарат тестикулярної гіалуронідази з використанням ультрафільтрації як на порожнистих волокнах, так і на мембраних з різним порогом відсічення. Препарат очищений від низькомолекулярних домішок. Крім того, слід відмітити, що запропонована нами технологія його одержання вимагає незначної кількості ацетону (ацетон використовується для одержання ферменту у більшості відомих методів). Останнє дає можливість скоротити тривалість технології, спростити процес і здешевити кінцевий продукт. Крім того, запропонована технологія одержання препарату є екологічно більш чистою.

В одній ампулі препарату «Лідаза», одержаній за розробленою технологією, міститься 10—15 мг речовини й активність відповідає 64—128 УО, у той час як при використанні комерційних препаратів інших виготовлювачів в ампулі при зазначеній активності міститься 30—60 мг речовини.

Слід зазначити, що одержані нами дані свідчать про гетерогеність препарату гіалуронідаза. Очевидно, у препараті присутні два білкових компоненти, які мають гіалуронідазну активність.

У наступних експериментах ми вивчали вплив на активність видленого нами ферменту концентрації водневих іонів і температури. При вивченні впливу різних значень pH на активність ферменту виявлено, що тестикулярна гіалуронідаза має оптимум активності при pH 4,6—5,0, що відповідає даним, одержаним для максимально очищеного від баластних домішок ферменту (6). Вивчення впливу температури на активність ферменту показало, що максимальну активність препарат має при температурі 30—35 °C.

Одержаній препарат гіалуронідази відповідає ФС 42-2606-88.

Висновки

Запропоновано метод очистки тестикулярної гіалуронідази, який дає можливість одержати максимально очищений від баластних білків препарат. Практично повністю видалені низькомолекулярні домішки. Очистка від інших баластних речовин дозволила знизити їх кількість у 4—5 разів у порівнянні з вітчизняними препаратами, що нині випускаються.

1. Мезин І. А., Сенникова І. Г., Темиров Ю. П. и др. // Лекарственные средства Украйни, синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез. докл. науч.-практ. конф.—Х., 1992.—С. 37.
2. ФС 42-2606-88.—1989.—С. 3—4.
3. ФС 42-344ВС-90.—1991.—70 с.
4. Hirkin J. A. D., Gacesa P., Olavesen A. H. et al. // Biochem. Soc. Trans.—1989.—Vol. 13, N 4.—P. 784.
5. Lace D., Gaseca P., Hann A. C. et al. // Biochem.—1989.—Vol. 11, N 4.—P. 66—70.
6. Ramanaiah M., Parthasarathy P. R., Venkaiah B. // Biochem. intern.—1990.—Vol. 20, N 2.—P. 301—310.
7. Stephens R. W., Sutherland J., Ghosh P. et al. // Biochem. Pharmacol.—1976.—Vol. 15, N 6.—P. 1507—1511.
8. Stern M., Longaker M., Adrick N. et al. // J. Nat. Cancer. inst.—1991.—Vol. 83, N 21.—P. 1569—1574.

Надійшла в редакцію 28.01.93.

І. Г. Сенникова, І. А. Мезин, Ю. П. Темиров, В. І. Швец,
Ю. М. Краснопольський

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

Приведены данные по изучению состава коммерческих препаратов гиалуронидазы. Для получения очищенного препарата предложены методы ультрафильтрации на полых волокнах с различным порогом отсечения. Для контроля очистки препарата используется высокоэффективная гельфильтрация на сорбенте Диасорб-диол/250. Предложенная оригинальная схема получения гиалуронидазы из семеников быка. Препарат полностью очищен от низкомолекулярных примесей и пигментов. Очистка по другим балластным соединениям позволила снизить их количество в 4—5 раз по сравнению с выпускаемыми отечественными препаратами.

I. G. Sennikova, I. A. Mezin, Yu. P. Temirov,
V. I. Shvets, Yu. M. Krasnopol'sky

ISOLATION AND PURIFICATION OF TESTICULAR HYALURONIDASE

SUMMARY

Data are reported on the fractional protein composition of the commercial preparations of hyaluronidase. Methods are proposed of concentration and purifications of the preparations. Use of highly gel-filtrations permits to control the purification process in manufacturing of ready drug forms.

УДК 615.21.011.4.07

М. М. ЦАРЕВСЬКА, канд. хім. наук, Л. В. САВЧЕНКОВА, канд. мед. наук,
Т. А. БІТЮКОВА, лікар, О. П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук

КІНЕТИКА МЕМБРАННОЇ ПРОНИКНОСТІ САЛІЦИЛОВОЇ ТА АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТ ТА ІХ КОМБІНАЦІЙ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Луган. мед. ін-т

У цей час більшість дослідників практично в усіх процесах, що пебігають в організмі, відводить провідну роль біологічним мембранам. Це генерація нервового імпульсу й окислювальне фосфорилуван-

© Колектив авторів, 1993

ня, «запуск» м'язового скорочення і розслаблення м'язових волокон, всмоктування живильних речовин, у тому числі і лікарських засобів, у тканини та ін. Усі ці процеси здійснюються в результаті реакцій, що йдуть у біологічних мембранах (2). У той же час, щоб обговорювати механізм реалізації фармакологічних ефектів лікарських засобів на рівні клітини, необхідно знати, як змінюється проникність мембрани для цих речовин та їх комплексів з іншими фармакологічними засобами.

У цьому плані особливий інтерес являє вивчення мембранотропних ефектів саліцилової кислоти та її ацельованого похідного, широко застосовуваних у сучасній фармакотерапії в різних лікарських формах. Разом з тим, механізм терапевтичної дії саліцилової кислоти та її похідних, як і решти засобів з групи нестероїдних протизапальних засобів, до цього часу лишається до кінця не вивченим.

Виходячи з існуючих уявлень (1) про шляхи реалізації фармакотерапевтичних ефектів даної групи лікарських засобів, відомо, що в основі їх лежить здатність модифікувати метаболізм ненасичених жирних кислот мембрани клітин і органел шляхом інгібірування ферменту циклооксигенази.

Виходячи з цього, доцільно було вивчити кінетику мембранної проникності саліцилової й ацетилсаліцилової кислот, а також їх комбінацій з препаратами інших фармакологічних груп.

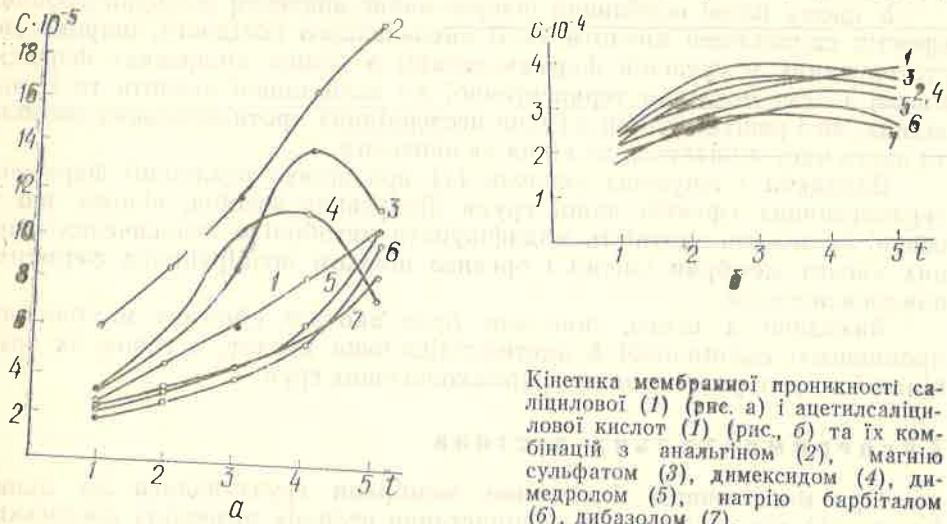
Експериментальна частина

При моделюванні біологічної мембрани ґрунтувалися на даних Ганша (6) про можливість використання величин розподілу лікарських засобів між ліпофільним і гідрофільним середовищем як міри їх мембранної проникності. В наших дослідженнях мембрана модель була модифікована у плані максимального наближення до класичної — білковий шар — ліпідний — білковий. Для створення мембранної моделі використали Н-подібну посудину, в одне коліно якої заливали водний розчин лікарських засобів або їх суміші, у друге — дистильовану воду. Обидва шари «з'єднували» бутиловим спиртом.

Швидкість проникнення кислот оцінювали за кількістю молекул, що перейшли у другий водний шар на 1, 2, 3, 4, 5 добу після зливання всіх розчинів і термостатування при 25°C. Концентрації саліцилової і ацетилсаліцилової кислот визначали спектрофотометрично (λ 540 нм) за методом Коренмана (5), переводячи кислоти в комплексні сполуки з залізом III-хлоридом при pH 2,8. Крім того, вивчали мембранину проникність комплексів кислот з такими лікарськими засобами, як димедрол, анальгін, магнію сульфат, дібазол, мединал (натрію барбітал) і димексид. Ці лікарські засоби з хлоридом заліза кольорових комплексів не утворюють.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при однакової вихідній концентрації кислот ($C_{\text{кислот}} = 0,012$ моль/л) швидкість дифузії ацетилсаліцилової кислоти вище, ніж саліцилової. Уже через добу кількість ацетилсаліцилової кислоти, що пройшла через модельну мембранину, становила $2,3 \cdot 10^{-4}$, а саліцилової — лише $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Досягнувши майже максимального рівня, ацетилсаліцилова кислота на 3, 4, 5 добу дуже незначно змінюється у другому водному шарі, у той час як кількість саліцилової кислоти в різні строки дослідження різко змінюється (рис.). Особливо різко індивідуальні властивості кислот проявляються на 3 і 4 добу. Ця саме закономірність залишається і для суміші кислот з лікарськими засобами. Менший процент проникнення саліцилової кислоти зв'язаний з більшим ефектом розподілу її між аміловим спиртом і водою ($K_{\text{розп.}} = 37,3$), що утримує кислоту у спиртовому розчині, не дозволяючи дифундувати у другий водний шар. Коефіцієнт розподілу ацетилсаліцилової кислоти значно нижче ($K_{\text{розп.}} = 7,4$) і цим пояснюється перехід великої її кількості у другий водний шар.

Розглядання дифузії кислот з їх суміші з різними лікарськими засобами показало, що швидкість проникнення через мембрани саліцилової кислоти залежно від характеру ліків змінюється неоднаково. На 1 і 2 добу залежність дифузії кислот від характеру лікарських засобів проявляється незначно і досягає максимальних відмінностей на 3 і 4 добу. За впливом на проникність лікарські засоби можна поділити на дві групи. До першої групи належать дібазол, димедрол, мединал. Вони зменшують проникність саліцилової кислоти, причому дібазол і



Кінетика мембраний проникності саліцилової (1) (рис. а) і ацетилсаліцилової кислот (1) (рис. б) та їх комбінацій з анальгіном (2), магнію сульфатом (3), димексидом (4), димедролом (5), натрію барбіталом (6), дібазолом (7).

димедрол практично однаково впливають на дифузію, хоч їх константи взаємодії з саліциловою кислотою $10,4$ і $29,4$ л/моль. Якщо вважати, що комплекс є причиною зменшення дифузії, то різні константи повинні були проявитися і кількісно. Більш значне утримання саліцилової кислоти мединалом на 1–3 добу погоджується з величиною їх констант взаємодії, рівною $52,36$ л/моль (константи рівноваги були визначені раніше у водно-етанольному середовищі).

Друга група лікарських засобів — анальгін, магнію сульфат, димексид — значно збільшують проникність саліцилової кислоти, особливо з анальгіном. Так, на 4 день кількість саліцилової кислоти, що перейшла із суміші у другий водний шар з зазначеними речовинами, відповідно становить, $16,75 \cdot 10^{-5}$, $13,10 \cdot 10^{-5}$ і $11,50 \cdot 10^{-5}$ моль/л, тоді як кількість чистої кислоти на той же строк дорівнює $8,25 \cdot 10^{-5}$. Для цих речовин ми не могли порівняти проникність саліцилової кислоти з величинами їх констант рівноваг з лікарськими засобами за винятком з магнію сульфатом (константа рівноваги кислоти з сіллю становить $13,75$ л/моль).

Проникність ацетилсаліцилової кислоти з тими ж лікарськими засобами відносно мало змінюється, але характер зміни, особливо на 4 добу, дозволяє зберегти поділ лікарських засобів на дві групи, відмінені з саліциловою кислотою, з менш вираженим характером.

Різна проникність комплексів кислот з іншими лікарськими засобами, очевидно, зв'язана з характером утвореного комплексу. Виходячи з цього, комплекси саліцилової кислоти з анальгіном, димексидом більш ліпофільні, що дає їм можливість легше проходити через шар бутилового спирту. З літературних джерел добре відомо збільшення мембраний проникності лікарських засобів при додаванні димексиду (3, 4). Саліцилова кислота не є винятком. Ймовірно, між карбоксильною та гідроксильною групами кислот і киснем димексиду виникають водневі зв'язки, які замикають комплекси в цикли, тим самим збільшуючи ліпофільність комплексу.

Якщо підходить з цих позицій, то комплекс анальгіну з саліциловою кислотою повинен мати також кілька зв'язків, сумарна дія яких

приводить до зменшення полярності комплексу і збільшення його ліпофільноті. Маючи ароматичні властивості, саліцилова кислота й анальгін можуть утворювати комплекс, з'єднаний п...п зв'язками за рахунок різних їх електронних щільностей. Енергія зв'язку може бути посиlena водневими зв'язками, в яких беруть участь карбоксильне і гідроксильне угрупування саліцилової кислоти і азот в 1 і 2 положенні піразолового ароматичного циклу. Може брати участь в Н-зв'язках і карбонільній кисень при C₅ анальгіну.

Значно важче пояснити збільшення проникності саліцилової кислоти в суміші з магнію сульфатом. З одного боку, можна припустити, що іонна сила, рівна 0,024 моль/л, створювана концентрацією солі, знижує дисоціацію саліцилової кислоти, переводячи частину її у менш полярний стан. З другого боку, збільшення проникності може бути пов'язано з комплексоутворенням іона магнію і саліцилової кислоти з участю як зв'язуючих ліганд карбокси- і гідроксигруп. Тоді і в цьому випадку утворюється циклічна сполука із збільшенням ліпофільноті комплексу, хоч, як відомо, магній не має високої комплексоутворюючої здатності.

Кислотно-основні зв'язки кислот з такими лікарськими засобами, як дібазол, димедрол, мединал, здійснюються за найбільш основними їх ділянками з утворенням, ймовірно, лінійних, полярних міжмолекулярних комплексів, що знижує їх ліпофільність.

Висновки

1. Лікарські засоби за їх впливом на проникність ацетилсаліцилової та саліцилової кислот поділяються на дві групи — димедрол, дібазол, мединал зменшують, а анальгін, магнію сульфат, димексид збільшують дифузію. На проникність ацетилсаліцилової кислоти ці лікарські засоби справляють менший вплив, ніж на саліцилову.

2. На мембрани проникність впливає характер утвореного комплексу. Велику ліпофільність мають циклічні комплекси з кількома водневими або п...п зв'язками ароматичних циклів. Лінійно-полярні комплекси зменшують ліпофільні властивості кислот і гальмують дифузію.

1. Андрющенко Е. В., Красовская Е. А. Клиническая фармакология в терапевтической практике.—К.: Виц. шк., 1992.—367 с.
2. Биологические мембранны / Под ред. П. В. Сергеева.—М.: Медицина, 1973.—247 с.
3. Буденная М. П. // Врачеб. дело.—1983.—№ 11.—С. 6—12.
4. Даниленко М. В., Туркевич Н. М. Клиническое применение димексида.—К.: Здоров'я, 1976.—87 с.
5. Коренман И. М. Фотометрический анализ.—М.: Химия, 1970.—С. 263.
6. Albert Leo, Corwin Hansch, David Elkins // Chem. Rev.—1971.—Vol. 71, N 6.—Р. 525—616.

Надійшла в редакцію 23.01.93.

М. Н. Царевская, Л. В. Савченкова, Т. А. Битюкова, А. П. Гудзенко

КИНЕТИКА МЕМБРАНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ САЛИЦИЛОВОЙ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТ И ИХ КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Изучена кинетика диффузии через модельную мембрану (вода — бутиловый спирт — вода) салициловой и ацетилсаліцилової кислот, а также их смесей с другими лекарственными средствами. Показано, что ацетилсаліцилова кислота диффундирует лучше салициловой. По влиянию лекарственных средств на диффузию кислот установлены две группы веществ. Дибазол, димедрол, мединал уменьшают, а анальгин, магній сульфат, димексид увеличивают проницаемость. Особенно сильно это влияние проявляется для салициловой кислоты. Высказано предположение, что на диффузию влияет характер образованных комплексов.

N. M. Tsarevskaya, L. V. Savchenkova, T. A. Bitiukova, A. P. Gudzenko

KINETICS OF MEMBRANE PERMEABILITY OF SALICYLIC

AND ACETYLSALICYLIC ACID AND THEIR COMBINATIONS WITH OTHER DRUGS

SUMMARY

A study is presented of the kinetics of diffusion through model membrane—water—buyltic alcohol—water salicylic and acetyl acids and also their mixtures with other drugs. It was shown that acetylsalicylic acid diffuses better than salicylic acid.

According to the influence of the drugs on the diffusion of acids the authors established to groups of substances. Dimedrol, dibasol, medinal reduce while analgin, magnesium sulfate, dimexide increase the permeability of the membranes. This influence is especially significant for salicylic acid.

It is suggested that the diffusion is influenced by the characted of formed complexes.

УДК 581.8:582.998]001.89

В. П. РУДЕНКО, асист. каф., А. Г. СЕРБІН, д-р фармац. наук, проф.

БУДОВА ЛИСТКА ТА ГЕНЕРАТИВНИХ ОРГАНІВ ЗЛІНКИ КАНАДСЬКОЮ

Укр. фармац. академія

Повідомлення II

Раніше нами було вивчено внутрішню будову осьових органів злінки канадської (1). У цьому повідомленні викладено результати анатомо-морфологічного дослідження листка і частин суцвіття, які становлять основну частину лікарської сировини. Матеріал та методика в обох роботах однакові.

Листок. Листки косостоячі, нижні — черешкові, рідкопильчасті, з 2—3 зубцями з кожного боку, ланцетні, верхні — сидячі, цільнокраї, лінійно-ланцетні і лінійні, переходят у приквітки.

Для покривної тканини характерне опушення і подовжена складчастість кутикули, яка краще виражена у верхніх листків і вздовж жилок. Трихоми за типами і будовою аналогічні таким же у стебла. Великі багатоклітинні волоски, які покриті бородавчастою кутикулою, визначають помітне опушення країв, жилок, а також розсіяні по поверхні пластинки. Поверхневе опушення більш виражене в нижніх стеблових листків. Базальна клітина оточена 2—7 виступаючими клітинами розетки або розміщується на дво-багатоклітинній підставці, що більш характерно для краю. Довжина волосків зменшується від основи пластинки до її верхівки і від нижніх листків до верхніх, кількість клітин — від 14 до 3. Біля основи пластинок верхніх листків суцвіття на адаксіальному боці зустрічаються скучено розміщені 3—6 клітинні волоски. Вони характеризуються меншими розмірами, більш тонкою оболонкою, відсутністю кутикули. Дрібні 4—5-клітинні трихоми з витягнутою тонкостінною апікальною клітиною звичайні в опушенні краю жилок, поверхні, а також присутні на верхівках приквіток. Дворядні багатоклітинні залозисті трихоми зустрічаються рідше: біля основи листових пластинок по краю і вздовж жилок, інколи на поверхні, більш характерні для приквіток.

Клітини епідерми зубчиків краю і верхівки мають потовщені зовнішні оболонки, покріті вздовж і поперек складчастою кутикулою. Приквітки відрізняються появою біля верхівки прозорої вузької плівчастої кайми, окремі клітини якої мають вільні кінці або утворюють дрібні зубчики, які складаються з 2—3 клітин, що паралельно зросли-

© В. П. Руденко, А. Г. Сербін, 1993

ся. Епідермальні клітини листової пластинки паренхімні, антиклінальні стінки без помітних потовщень від прямих і зігнутих до хвилястих. Продихи овальні, розміщені на обох сторонах (листок амфістоматичний), часті, оточені 3—4 (5) біляпродиховими клітинами. Тип продихового комплексу аномоцитний та анізоцитний. Покривна тканина абаксіального боку характеризується більш вираженою звивистістю стінок і більшою кількістю продихів (рис. 1). Клітини епідерми виступаючих жилок подовжені, прямостінні зі скошеними та клиновидними кінцями, оболонки їх часто потовщені і пористі.

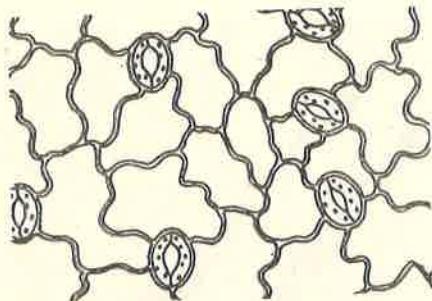


Рис. 1. Епідерма абаксіального боку середнього листка стебла.

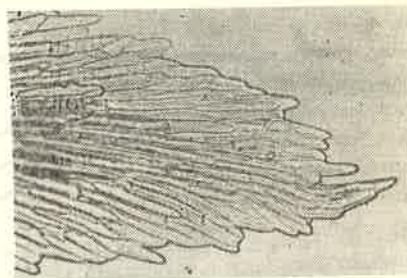


Рис. 2. Верхівка листочка обгортки

Черешки нижніх листків біля основи з трьома виступаючими жилками. Опорною тканиною є 1—6-рядна кутово-пухка коленхіма, яка розміщена в головній жилці і підстилає верхню епідерму. Асимілююча тканина однорядна, абаксіальна.

Основа верхнього листка трипучкова. Коленхіма присутня тільки в ділянці середньої жилки, асимілююча тканина 1—2-рядна. Центральний пучок округлий. Провідні тканини граничать з 2—6-рядними пасмами коленхіматозної тканини, краще розвинутої з боку флоеми. Клітини паренхімної обкладки містять поодинокі крохмальні зерна. Нижні листки мають дорзивентральний тип будови, середні та верхні — ізолатеральний. Стовпчастий мезофіл звичайно дворядний. Бічні пучки по мірі зменшення розмірів поступово втрачають механічну тканину, їх обгортка хлорофілоносна. Провідні пучки листків супроводжуються ефіроолійними порожнинами, які обмежені дворядним епітелієм і розміщені зовні від флоеми. Порожнини можуть утворювати короткі та довгі ланцюжки. По мірі зменшення розмірів жилок адаксіальне положення видільної тканини замінюється латеральним. Більш великі розміри мають порожнини, які розміщені вздовж краю і у верхніх листках суцвіття.

Суцвіття. Суцвіття — гілляста волоть, яка складається з багато численних дрібних кошиків. Загальне ложе кошика дисковидне, покрите сосочковидними багатоклітинними виростами різної довжини. Зовнішні оболонки клітин потовщені. В основній тканині ложа розміщені округлі сховища. Обгортка суцвіття циліндрична і яйцевидно-циліндрична, 2—4-рядна, її листки зелені від вузько-трикутних до лінійно-ланцетних з вузькою світлою каймою. Опушення адаксіального боку зовнішніх листків обгортки негусте: великі 4—6 (до 8)-клітинні волоски з бородавчастою кутикулою на поверхні розміщуються вздовж усієї головної жилки або зміщені більше до верхівки, рідше до кайми; дрібні 4—5 (до 7)-клітинні волоски з довгою тонкостінною апікальною клітиною розсіяні по всій поверхні, а 2—3 (до 4)-клітинні — на верхівці; багатоклітинні дворядні заlossenі трихоми — на поверхні та по краю біля основи. Клітини епідерми жилок паренхімні або трохи виїзжені, частіше прямокутні з помітною складчастою кутикулою, продихи відсутні, над мезофілом — слабохвилясті, продихи великі, оточені 3—4 біляпродиховими клітинами. Клітини кайми кососпрямовані, клинові, прозенхімні з прямими та злегка хвилястими стінками, клинові.

видними та косими кінцями, безбарвні, прозорі. окремі клітини краю мають вільні кінці, спрямовані вгору або зростаються вздовж по дві і більше, приймаючи вигляд зубчиків різної довжини. Для верхньої частини листочків обгортки характерний зубчастий край (рис. 2), до основи кількість і довжина зубчиків зменшується, розміщені вони нерівномірно. На адаксіальному боці опущення та продихи відсутні, клітини епідерми вузькі, прозенхімні, їх стінки злегка зігнуті, складчастість кутикули виражена слабо. Флоема провідних пучків граничить з великими сферолійними порожнинами, часто зі слідами секреторних

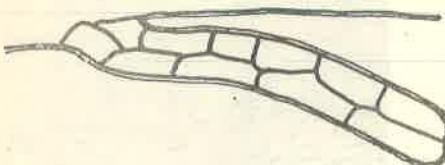


Рис. 3. Багатоклітинний дворядний волосок віночка несправжньоязичкової квітки.

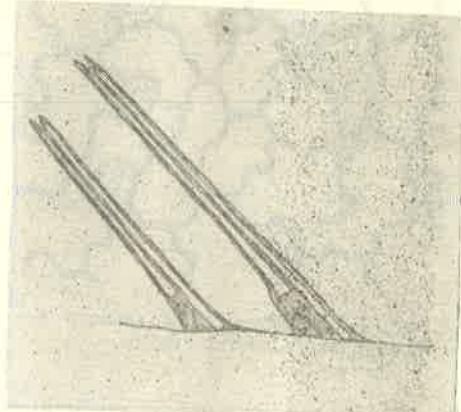


Рис. 4. Дворядний триклітинний волосок плоду.

речовин. Листочки обгортки внутрішніх рядів відрізняються більш широкою каймою, слабкою кутинізацією оболонок, наявністю поодиноких волосків або їх повною відсутністю. Край біля верхівки дрібнозубчастий.

Крайові квітки білі, несправжньоязичкові з двома зубчиками, жіночі, центральні — жовті, трубчасті, двостатеві з 4, рідше 3—5 зубчиками відгину. Епідерма трубок складається з паренхімних прямостінних звичайно прямокутних клітин, які звужуються до відгину. Оболонки трохи потовщені, інколи пористі. Клітини епідерми відгину несправжньоязичкових квіток прозенхімні, на адаксіальному боці з прямыми або трохи хвилястими контурами та поперечно-складчастою кутикулою, на абаксіальному боці хвилястість виражена сильніше, кутикула поздовжньо-складчаста. Верхня частина трубки й основа відгину опущені довгими, спрямованими вгору, дворядними багатоклітинними волосками (рис. 3). Зовнішня епідерма основи зубчиків трубчастої квітки складається з прозенхімних звивистостінних клітин, біля верхівки здутих паренхімних з потовщеною кутинізованою оболонкою. Клітини внутрішньої прямостінної епідерми по краю і на верхівці зубчиків утворюють сосочковидні вирости. Верхня частина трубки і відгин опущені дворядними 7—14 (6—16)-клітинними волосками. Зав'язь і плід опущені дворядними триклітинними волосками (рис. 4). Паренхімна базальна клітина внутрішнього ряду спадається. Верхівки апікальних клітин вільні, гострі. Папус однорядний, утворений зубчастими щетинками.

Провідні пучки генеративних органів супроводжуються схізогенними структурами, найбільшими в зубчиках відгину трубчастих квіток.

Висновки

Вивчення мікроструктури листка і генеративних органів злинки канадської дозволило виявити такі діагностичні ознаки будови: наявність в опущенні листків і листочків обгортки трьох видів волосків і визначений їх розподіл по краю, вздовж жилок і по поверхні, зміна густоти опущення від нижніх до верхніх листків, складчастість кутикули, аномоцитний та анізоцитний тип продихового комплексу, наявність у приквіткові і листочків обгортки плівчастої кайми з дрібними не-

рівномірними зубчиками по краю. Для квіток характерне опушення віночка дворядними багатоклітинними, а для зав'язі і плоду — дворядними триклітинними волосками. Провідні тканини вивчених органів супроводжуються схізогенними структурами, які присутні і в паренхімі загального ложа суцвіття.

1. Руденко В. П., Ткаченко Н. М., Сербін А. Г. // Фармац. журн.— 1992.— № 3.— С. 62—64.

Надійшла в редакцію 19.10.92.

V. P. Rudenko, A. G. Serbin

СТРОЕНИЕ ЛИСТА И ГЕНЕРАТИВНЫХ ОРГАНОВ МЕЛКОЛЕПЕСТНИКА КАНАДСКОГО

Проведено анатомическое исследование листа и частей соцветия мелколепестника канадского сем. Астровые. Установлены микроскопические диагностические признаки строения указанных органов.

V. P. Rudenko, A. G. Serbin

STRUCTURE OF THE LEAF AND GENERATIVE ORGANS OF ERIGERON CANADENSIS L.

SUMMARY

The authors carried out an anatomical study of the leaf and parts of inflorescence of *Erigeron canadiensis* L. (Asteraceae family). The microscopic diagnostic signs of the structure of the above organs were established.

УДК 002:615:016:001.8

О. Л. ГРОМ, Б. П. ГРОМОВИК, кандидати фармац. наук,
І. М. ГРИЦІШИН, провізор

АНАЛІЗ ІНФОРМАЦІЙНОГО ПОТОКУ З ФАРМАКОГНОЗІУ

Львів. мед. ін-т

Беручи до уваги вплив інформаційного забезпечення на результати наукових досліджень, ми поставили собі за мету на основі бібліографічного аналізу дати характеристику потоку інформації з фармакогнозії.

Об'єктами дослідження були публікації в журналі «Фармация», «Фармацевтичному журналі» (ФЖ), «Химико-фармацевтическом журнале» (ХФЖ), «Медицинском реферативном журнале», розділ ХХII (МРЖ) і реферативному журналі «Лекарственные растения» (РЖЛР). Період дослідження охоплював 1985—1991 роки (для РЖЛР — 1991 рік).

Аналіз динаміки публікацій показав, що питома вага статей з фармакогнозії у ФЖ збільшилась на 0,7 %, у «Фармации» і ХФЖ зменшилась на 1,4 % і в МРЖ — на 0,5 %. В середньому питома вага становила для ФЖ 12,3 %, «Фармации» — 10,6 %, ХФЖ — 3,5 %, МРЖ — 12 %, що зв'язано з багаторівністю журналів. Тобто значенні видання не можуть у повному обсязі забезпечувати споживача інформацією з питань фармакогнозії. Слід відмітити, що за один рік в РЖЛР зареферовано значно більше публікацій з фармакогнозії (1191), ніж за період дослідження в МРЖ (748), що вказує на значно повинше охоплення поточної інформації в РЖЛР.

Вивчення часу перебування статті в редакції до її опублікування, який характеризує оперативність джерел інформації, показало, що він зрос для ФЖ з 8 до 10 місяців, для «Фармации» — з 8 до 16, для ХФЖ зменшився з 13 до 11 місяців. У МРЖ час до опублікування за період вивчення різко не змінився і становив для депонованих рукописів у середньому 5, журнальної періодики — 11 місяців. Для РЖЛР ці показники становили відповідно 3 і 10 місяців, що вказує на оперативну подачу інформації про рукописи статей, які депонуються. Проте слід відмітити низьку оперативність інформації МРЖ і РЖЛР про публікації періодичних журналів, особливо іноземних (в середньому 13 місяців). Ураховуючи вищесказане, а також строки знаходження рукописів статей в редакціях періодичних видань, можна констатувати, що інформація з питань фармакогнозії доводиться до споживача з запізненням до двох років. Це знижує інформаційну цінність зазначених реферативних журналів.

Таблиця 1

Структура бібліографічних посилань публікацій з фармакогнозії

Назва джерела інформації	Питома вага посилань у журналі, %				
	ФЖ	«Фармация»	ХФЖ*	МРЖ*	РЖЛР
Журнали	49,6	42,3	47,9	79,8	75,2
у т. ч. іноземні	20,9	16,8	20,8	51,9	66,1
Монографії	36,0	40,6	45,1	7,3	3,7
у т. ч. іноземні	6,7	11,5	22,5	0,7	—
Дисертації автореферати	2,7	6,4	3,1	1,2	—
Збірники наукових праць, матеріали з'їздів, конференцій	6,2	4,6	2,6	0,7	17,8
Стандарти (фармакопеї, ФС, ТФС, ГОСТи)	8,2	3,6	1,0	—	—
Підручники	1,1	0,5	0,3	0,9	—
Оглядова інформація	0,6	1,3	—	0,1	—
Методичні рекомендації	0,4	0,4	—	0,1	—
Депоновані рукописи	0,2	0,3	—	9,9	3,3
Р а з о м:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Усього посилань у журналі:	1509	1230	1192	748	1191

* ХФЖ за 1985 і МРЖ за 1991 рік не аналізувалися за відсутністю їх у бібліотечних фондах.

У досліджуваних журналах за період аналізу публікували і депонували матеріали з фармакогнозії 65 наукових закладів і колективів. При цьому 18 закладів України опублікували 31,8 % статті, 32 колективи Росії — 56,5 %, 15 закладів інших держав — 11,7 %. Колективи України найчастіше публікувалися у ФЖ (78,4 % публікацій з фармакогнозії), рідше — в ХФЖ (12,8 %), МРЖ (10,8 %), «Фармации» (9,7 %) і РЖЛР (2,6 %). Заклади Росії опублікували в ФЖ 18,3 % статті, в інших журналах — понад 60 %. Більше половини статей надійшло від семи наукових колективів: Московської медичної академії (10,7 %), П'ятногорського фармацевтичного інституту (10,0 %), НДІ фармації (8,1 %), Харківського фармацевтичного інституту (7,5 %), НДІ лікарських рослин (6,9 %), Львівського (6,3 %) і Запорізького (5,4 %) медичних інститутів. Беручи до уваги, що два з вищепереліканих інститутів мали статус всесоюзних, слід відзначити високий рівень публікаційної активності вчених України.

Аналіз структури бібліографічних посилань у публікаціях з фармакогнозії (табл. 1) показав, що у ФЖ, «Фармации» і ХФЖ найчастіше цитується журнальна періодика і монографії. При цьому значну питому вагу займають посилання на іноземні журнали і монографії.

Наступна група джерел інформації, на яку посилаються в періодичних журналах, включає дисертації, їх автореферати та збірники наукових праць. Низький рівень цитувань характерний для підручників, оглядової інформації, методичних рекомендацій і депонованих рукописів.

Результати проведеного аналізу свідчать про якісну неоднорідність цитованого документального потоку з фармакогнозії у періодичних журналах. При цьому існує певна залежність між видом першоджерела, його значущістю і рівнем цитування.

Таблиця 2

Розподіл бібліографічних посилань публікацій з фармакогнозії на іноземну періодику

№ пп	Назва журналу	Поси- лання, %	№ пп	Назва журналу	Поси- лання, %
1	«Фармацевтичний журнал»:		5	J. pharm. belg.	5,2
1	Phytochemistry	13,3	6	Ces Farm.	5,2
2	Planta med.	7,3	7	Farmacia	4,9
3	Farmacja Polska	5,1	8	Acta polon. pharm.	4,1
4	J. Chem. Soc. Perkin	4,4	9—53	Інші журнали	48,7
5	J. Pharm. Sci.	4,1			
6	J. Arg. and Food Chem.	3,8			
7	Anal. Chem.	3,8			
8	Gazzetta chimia italian	3,2	1	Fitoterapia	11,8
9	J. Chromatogr.	2,9	2	Phytochemistry	5,5
10	Arg. and Biol. Chem.	2,9	3	J. Ethnopharmacol.	5,0
11—73	Інші журнали	49,2	4	Int. J. Grude Drug. Res.	2,8
	«Фармация»:		5	Phytomed. Res.	2,2
1	J. Chromatogr.	23,7	6	Cancer Res.	2,0
2	J. Arg. and Food Chem.	10,7	7	Acta bot. Linnemann	2,0
3	Planta med.	6,8	8	Planta med.	1,8
4	Arzminittel—Forch.	6,8	9	J. Pharm. Soc. Jpn.	1,7
5	Phytochemistry	5,3	10	J. Natur. Prod.	1,7
6—39	Інші журнали	46,7	11	Clin. Tradit. Herbs.	
	«Химико-фармацевтический журнал»:		12	Drugs	1,7
1	J. Chromatogr.	18,1	13	Sci. Pharm.	1,5
2	Planta med.	12,9	14	Rev. roum. biol. Se. b	1,4
3	Phytochemistry	10,9		Plant Cell, Tissue and Organ Cult.	1,3
4	Anal. Chem.	6,9	15	Acta bot. Sibir.	1,3
5	Pharm. Zeitung.	6,6	16	Planta med. et phyto	1,3
6—35	Інші журнали	44,6	17	Chem. and Pharm.	1,1
	«Медицинский реферативный журнал»:		18	Brit. J. Cancer.	1,0
1	J. Chem. Soc. Perkin	10,8	19	Int. J. Environ. Biol.	1,0
2	Farmacja Polska	9,5	20	J. Toxicol. Clin. Tox.	0,9
3	Planta med.	6,2	21	Eur. J. Pharmacol.	0,9
4	Pharm. Zeitung.	5,4	22	Pharmazie	0,9
		23—253	Інші журнали		49,2

Вивчення цитувань у МРЖ і РЖЛР показало, що переважаючим джерелом для реферування є журнали, особливо іноземні, реферати яких займають більше половини загальної кількості публікацій з фармакогнозії. Відносно високий рівень цитувань у РЖЛР належить збірникам наукових праць, у МРЖ — депонованим рукописям і монографіям. Останніх два джерела інформації дещо менше цитуються в РЖЛР. Посилання на інші видання в МРЖ мають поодинокий характер, в РЖЛР — відсутні.

На основі детального аналізу бібліографічних посилань встановлено, що ФЖ цитує 36, «Фармация» і ХФЖ — по 26 періодичних видань країн СНД, 75 % бібліографічних посилань у кожному журналі забезпечують п'ять видань, а саме: «Химия природных соединений», ФЖ, «Фармация», «Растительные ресурсы» і ХФЖ. Ці журнали є головними джерелами інформації з питань фармакогнозії. Слід відзначити високий рівень самоцитувань у ФЖ і «Фармации» (35,9 і 31,5 % відповідно), що вказує на не досить глибоке опрацювання авторами іншої періодики. Це частково підтверджує аналіз посилань в МРЖ, де виділені

ні журнали (крім «Химии природных соединений») реферуються рівномірно. Дані журнали дають 93,1 % усіх рефератів у МРЖ і становлять 45,5 % від загальної кількості (11) реферованих періодичних видань країн СНД.

У РЖЛР цитуються 33 журнали країн СНД, що вказує на ширше охоплення інформаційних джерел з фармакогнозії, ніж в МРЖ. П'ять виділених журналів цитуються в 57,3 % випадку. Слід вказати на досить низький рівень реферування публікацій з ФЖ у порівнянні з «Фармациєю», хоча за кількістю статей з фармакогнозії ці журнали відрізняються незначно.

На нашу думку, п'ять виділених журналів, більшість з яких багатопрофільні, не можуть оперативно і в повному обсязі забезпечувати науковців і практиків необхідною інформацією з питань фармакогнозії. Особливо це відчутилося для України, де, крім ФЖ та «Українського ботанічного журналу», в яких публікації з досліджуваної тематики займають незначну питому вагу, інші періодичні видання відсутні. Вищенаведене та активний розвиток фітотерапії потребує заснування республіканського періодичного журналу фармакогностичного профілю.

Аналіз посилань на іноземні періодичні видання показав, що у ФЖ цитуються публікації 73, «Фармации» — 39, ХФЖ — 35, МРЖ — 53, РЖЛР — 253 журналів. Значна кількість іноземних журналів авторами публікацій у досліджуваних періодичних виданнях не використовувалась. Як видно з даних, наведених в табл. 2, «ядерна» група журналів (50 % посилань) для кожного джерела інформації якісно і кількісно неоднорідна, тобто відбуваються втрати і затримка іноземної інформації в різних каналах наукових комунікацій внаслідок існуючих бар'єрів. Для вирішення цієї проблеми актуальним є створення в найближчому майбутньому Українського реферативного журналу, в якому б оперативно висвітлювались матеріали з фармакогнозії.

Крім того, для підвищення ефективності наукових досліджень з фармакогнозії доцільно при їх плануванні і виконанні використовувати інформацію іноземних журналів «ядерної» групи.

Висновки

1. На основі бібліографічного аналізу статей, які в 1985—1991 роках були опубліковані у «Фармацевтичному журналі», журналі «Фармация», «Химико-фармацевтическом журнале», «Медицинском реферативном журнале» (розділ XXII), реферативному журналі «Лекарственные растения», встановлено, що періодичні журнали і «Медицинский реферативный журнал» характеризуються низькою питомою вагою публікацій з фармакогнозії. Для реферативних журналів характерний тривалий час опублікування рефератів статей періодичних видань, особливо іноземних, що спричиняє значне запізнення доходження інформації до споживача.

2. Виявлено, що науковим колективам України притаманний високий рівень публікаційної активності (31,8 % опублікованих і депонованих робіт в досліджуваних журналах).

3. Встановлено, що в періодичних журналах найбільше цитуються журнали і монографії, в реферативних — періодика, особливо іноземна. Серед журналів країн СНД більше половини всіх посилань припадає на «Химию природних соединений», «Фармацевтичний журнал», «Фармацию», «Растительные ресурсы», «Химико-фармацевтический журнал». Зазначені журнали здебільшого багатопрофільні і не можуть в повному обсязі забезпечувати споживачів поточною інформацією з питань фармакогнозії.

4. Аналіз цитувань іноземних журналів показав, що світовий документальний потік з питань фармакогнозії характеризується великою кількістю видань (більше 250), значна частина яких не використовується авторами публікацій в досліджуваних періодичних журналах. «Ядерна» група журналів (50 % посилань) для кожного аналізованого джерела інформації якісно і кількісно неоднорідна.

5. Обґрунтована актуальність для України заснування періодичного і реферативного журналів фармакогностичного профілю.

Надійшла в редакцію 15.07.92.

O. L. Гром, B. P. Громовик, I. N. Грицишин

АНАЛИЗ ІНФОРМАЦІОННОГО ПОТОКА ПО ФАРМАКОГНОЗІЙ

Проведен библиографічний аналіз основних періодических і реферативних журналів, в яких регулярно печатаються матеріали по вопросам фармакогнозії. Установлено: удельний вес публікацій по исследуемой тематике, время пребывания статей в редакции до ее опубликования, публікаціонна активность отдельных научных учреждений, уровень цитирования различных источников информации, наиболее продуктивные журналы, в том числе иностранные, по вопросам фармакогнозії.

Обоснована актуальність учреждення в Україні періодического і реферативного журналів по исследуемой тематике.

O. L. Grom, B. P. Gromovik, I. M. Gritsyshin

ANALYSIS OF INFORMATION SOURCES ON PHARMACOGNOSIA

SUMMARY

Evaluation of pharmacognosia sources was made on the basis of an analysis of the main periodicals and references on pharmaceutics. The actuality of publishing of a periodical and reference journal on pharmacognosia in the Ukraine is stressed.

ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКІВ

УДК 615.2127:543.544

М. Г. ЛЕВІН, канд. хім. наук, Н. М. АСМОЛОВА, молодший наук. співробітник,
О. І. ГРИЗОДУБ, д-р хім. наук, Б. М. ЛОТВИН, канд. хім. наук,
І. В. КУРИЛКІНА, старший хімік сан-гігієн. лаб.,
З. М. КАЗАРІНОВА, зав. сектором екології, В. І. ЄМЕЛЬЯНОВ, голов. інж.
В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, акад.

ВИЗНАЧЕННЯ МОРФІНУ, КОДЕІНУ ТЕБАЇНУ, НАРКОТИНУ І ПРОМЕДОЛУ У СТІЧНИХ ВОДАХ І ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Держ. наук. центр лік. засобів, Фармац. фірма «Здоров'я», м. Харків.

У зв'язку з тим що наркотичні речовини (НР), зокрема морфін, (М), кодеїн (К), тебаїн (Т), наркотин (Н) і промедол (П), мають високий ступінь небезпеки для людини, їх необхідно визначати на достатньо низькому рівні вмісту у стічних водах (приблизно 40—100 мкг/дм³) і в повітрі робочої зони (40—100 мкг/м³). Крім того, до методик визначення НР ставляться додаткові вимоги:

- 1) можливість селективного визначення кожного з НР при їх сумісній присутності (внутрішньогрупова селективність);
- 2) селективність щодо сторонніх речовин, які присутні в матриці (тобто в повітрі або у воді).

Класичні методи аналізу навряд чи можуть бути придатними для цієї мети, оскільки потрібують досить великої кількості у пробі речовини, що визначається. З другого боку, такі методи, як, наприклад, фотометрія після утворення кольорового продукту, можливі для визначення даних НР(2), при достатній чутливості не забезпечують необхідної внутрішньогрупової селективності. Тому розробка простих селективних методик контролю вищезазначених НР у стічних водах і в

повітря робочої зони є актуальною. Розв'язанню даної проблеми присвячена ця робота.

При розробці методик за основу були взяті хроматографічні методи концентрування і розподілу з наступним детектуванням речовин за власним вибранням в ультрафіолетовій ділянці спектра.

При аналізі повітря процедура концентрування проб не викликає труднощів, тому що всі зазначені НР знаходяться в повітрі у вигляді аерозолю, який затримується за допомогою спеціального фільтра. Але при аналізі стічних вод виробництва на стадії концентрування виникають певні труднощі, оскільки вилучення мікrogramових кількостей достатньо гідрофільних НР з водної фази у безводну з достатнім ступенем повноти неможливо здійснити в одну стадію. Тому екстракція супроводжується великими систематичними і випадковими похибками: недоекстракцією, втратою речовини при випарюванні органічної фази, сорбцією на великих поверхнях — усі зазначені фактори здатні спричинити аналітичну помилку. Беручи до уваги вищевикладене, для концентрування водних проб ми запропонували твердофазну екстракцію на концентруючих патронах ДІАПАК-СУЛЬФО виробництва фірми ДІАГНОСТИКУМ (м. Белгород).

Відзначимо, що порівняно недавно винайдений метод твердофазної екстракції сьогодні є одним з найпоширеніших методів концентрування у практиці провідних аналітичних лабораторій (3,4). Суть методу полягає в тому, що рідка (або при певних умовах газоподібна) проба пропускається через коротку концентруючу колонку з малим мертвим об'ємом V_0 (звичайно менше 1 мл), яка заповнена сорбентом з відповідною прищепленою хімічною фазою (наприклад, алкільна-октадецил-силільна (ОДС), алкілфункціональна — сульфопропільна). На колонці відбувається сорбція тих компонентів проби, що цікавлять нас; потім сорбовані компоненти змивають малим об'ємом сильного елюенту. За допомогою такого підходу вдалося досягти ступеня концентрування 10—1000.

Як уже відзначалося, хроматографія у цій роботі використана і при концентруванні (тобто при виділенні групи НР з матриці) і в кінцевій аналітичній операції — проведення визначення на рідинному хроматографі. В обох випадках було використано сорбенти, які є силікателем з прищепленими групами. В патронах ДІАПАК-СУЛЬФО використовують сорбент діасорб сульфо, прищеплені 3-(3-сульфо-2-окситропокси)-пропольні групи якого мають як катіонообмінні, так і до деякої міри гідрофобні властивості. Сорбент для аналітичної колонки рідинного хроматографа — силасорб нітрил має прищеплені ціано-пропільні групи, які, як і в першому випадку, двоїстої природи: з одного боку, вони несуть полярну нітрильну «голівку», а з другого — чисту гідрофобність за рахунок алкільної «ніжки». Вибір таких «дифільних» сорбентів визначається дифільною природою зазначених вище наркотичних речовин, які, з одного боку, є досить сильними основами, а з другого — мають достатню гідрофобність для взаємодії з углеводневою ніжкою сорбенту. Таким чином, реалізується деяка топологічна відповідність між будовою сорбента та сорбційного центру, що і забезпечує селективну сорбцію певної групи НР з водного середовища та високий ступінь витягнення.

Відзначимо, що використання концентруючих патронів з виключно гідрофобними (алкільними) прищепленими групами приводить до збурення сконцентрованої проби стороною гідрофобною органікою, чиє перешкоджає проведенню кінцевої аналітичної операції. Використання ж аналітичної колонки з алкільними прищепленими групами приводить до того, що внаслідок великої різниці в гідрофобності індивідуальних НР розподіл усієї групи необхідно проводити при градієнтному елююванні, яке ускладнює та продовжує аналіз і суттєво погрішує метрологічні характеристики. Використання дифільних сорбентів дозволяє в обох випадках перебороти зазначені перешкоди.

Залежно від мети, яка поставлена у виконанні того або іншого визначення, запропоновано два варіанти кінцевої аналітичної операції:

1. Якщо дослідника цікавить сумарна кількість морфінових алкалойдів (яких у препараті «Омнопон» більше 60 %, причому самого морфіну більше 50 %), то цілком виправдана пряма двохвильова спектрофотометрія з характеристичними для морфінових алкалойдів довжинами хвиль — 292 і 296 нм (див. рис. 1). У цьому разі реалізується найпростіший варіант спектрофотометричного аналізу за першою похідною (1). Як видно з рис. 1, різниця оптичних густин при 292 і 296 нм

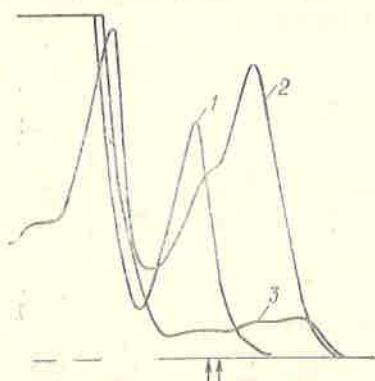


Рис. 1. Спектри вибирання компонентів омнопону:

1 — морфіну гідрохлориду ($C=1.4 \times 10^{-2} \%$), 2 — наркотину ($C=0.9 \cdot 10^{-2} \%$),
3 — папаверину гідрохлориду ($C=0.9 \times 10^{-2} \%$).

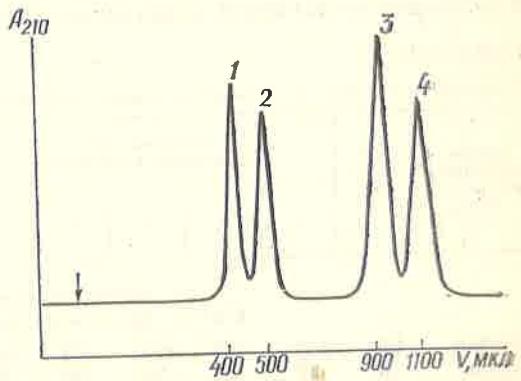


Рис. 2. Типова хроматограма модельної су міші омнопону:

1 — морфіну гідрохлорид, 2 — кодейн, 3 — тебайн,
4 — наркотин.

для морфінових алкалойдів дуже велика, у той час як для інших компонентів препарату (наркотину та папаверину) та інших речовин, які можуть бути присутніми у пробі і, як правило, дають типовий лінійний фон, така різниця близька до нуля. При цьому підході як робочий стандартний зразок (РСЗ) використовується розчин морфіну гідрохлориду певної концентрації.

2. Якщо дослідника цікавить вміст кожної з НР, то як кінцева аналітична операція використовується високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Експериментальна частина

Розглянемо виконання визначення НР на прикладі комбінованого препарату «Омнопон» (ДФ Х, с. 494), до складу якого входить М, К, Т, Н і, крім того, папаверин (П). Відразу зауважимо, що К і Т належать до групи морфінових алкалойдів і є метилморфіном і диметилморфіном відповідно.

1. Аналіз стічних та промивних вод виробництва омнопону.

1.1. В мірну колбу місткістю 100 мл вносять 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і доводять до мітки стічною водою, яка є пробою. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі при 292 і 296 нм у кюветах з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння воду. Якщо різниця оптичних густин $A_{292} - A_{296}$ більше 0,03, то кінцеву аналітичну операцію (див. пункт 3) можна проводити без попереднього концентрування. Якщо ця різниця менша 0,03, то проводиться концентрування проби (див. пункт 1.2). Операції, наведені в пункті 1.1, складають стадії попередньої обробки проби (підкислення) й оцінки концентрації морфінових алкалойдів у пробі.

1.2. Активують концентруючий патрон, для чого пропускають через нього 20 мл 0,001 М розчину хлористоводневої кислоти зі швидкістю

5 мл у хвилину. Через активований патрон пропускають 100 мл підкисленої проби (див. пункт 1.1.) зі швидкістю 5 мл у хвилину. Потім через патрон із сконцентрованою в ньому пробою пропускають 2 мл елюючого розчину (суміш 100 ч. 96 % спирту і 4 ч. концентрованої хлористоводневої кислоти). Вимірюють оптичні густини одержаного розчину і РСЗ морфіну гідрохлориду при 292 і 296 нм за наведеною в пункті 1.1. схемою, причому якщо виявиться, що різниця оптичних густин менше 0,03, то проводять усі операції, зазначені в пункті 1.2. з 1000 мл підкисленої проби у (990 мл проби + 10 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти). Якщо ж різниця оптичних густин більше 0,03, то переходять до кінцевої аналітичної операції (пункт 3).

Таблиця 1

Результати аналізу модельних сумішей і зразків стічних вод

Назва наркотичної речовини	Введено, мкг/л	Знайдено, мкг					Середнє значення, X	$\frac{\bar{X}}{X_0} \times 100$, %	\bar{X} , мкг	Довірчий інтервал, мкг					
		Паралельні визначення	1	2	3	4									
Модельна суміш 1															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ															
Морфін	450	432	464	425	428	433	436	97	7	19,9					
Кодеїн	30	27	30	26	26	27	27	90	0,7	2,0					
Тебаїн	15	12	13	10	11	12	12	77	0,5	1,4					
Наркотин	150	158	138	136	127	130	138	92	5,4	18,1					
Кінцева аналітична операція спектрофотометрія															
Морфін	450	462	474	459	466	482	469	104	4,2	11,6					
Інші	НР не визначаються														
Модельна суміш 2															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ															
Морфін	50	44	49	45	42	38	44	87	1,8	5,0					
Кодеїн	10	7	7	8	5	6	7,2	72	0,7	1,8					
Тебаїн	10	6	9	8	6	8	7,4	74	0,6	1,7					
Наркотин	15	12	16	12	14	16	14	93	0,9	2,5					
Кінцева аналітична операція спектрофотометрія															
Морфін	50	49	46	51	47	49	48	96	0,9	2,5					
Інші	НР не визначаються														
Стічна вода (промивка реактора)															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ															
Морфін	—	2856	2794	2942	2805	2733	2826	—	35	97					
Кодеїн	—	330	313	321	335	340	338	—	4,9	13					
Тебаїн	—	16	16	19	(15	15	16	—	0,7	2,0					
Наркотин	—	1093	1123	(1167	1082	1273	1148	—	35	96					
Кінцева аналітична операція спектрофотометрія															
Морфін	—	3147	3208	3193	3239	3222	3202	—	16	43					
Інші	НР не визначаються														

2. Аналіз повітря робочої зони.

За допомогою атестованого аспираційного приладу відбирають пробу повітря, прокачавши його через фільтр АФА-ХА-10 (або АФА-ХА-20) зі швидкістю 20 дм³/хв протягом 20 хв (0,4 м³). Фільтр з пробою переносять у стакан, додають 5 мл 96 % спирту і залишають на 5 хв при регулярному перемішуванні. Потім відбирають 2 мл рідини, переносять у флакон місткістю 2—5 мл і випарюють до сухого стану у вакуум-сушильній шафі при температурі 60 °C і залишковому тиску 100—150 мм рт. ст. До сухого залишку додають 0,2 мл спирту і старанно перемішують, ополіскуючи стінки флакона.

3. Кінцева аналітична операція.

3.1. Якщо має значення сумарна кількість морфінових алкалоїдів, то проводиться вимір оптичних густин при 292 і 296 нм розчину, який одержали, в кюветах з довжиною оптичного шляху 10 мм. Як розчин порівняння використовують воду. Паралельно вимірюють оптичну густину РСЗ морфіну гідрохлориду з відомою концентрацією.

Таблиця 2

Експериментальне визначення метрологічних характеристик методики вмісту наркотичних речовин у повітрі робочої зони

Назва наркотичної речовини	Введено, мкг, X_0	Одержано, мкг Паралелі визначення					Середнє значення, \bar{X}	$\frac{\bar{X}}{X_0} \times 100$, %	\bar{X} , мкг	Довірчий інтервал, мкг					
		1	2	3	4	5									
Модельна суміш 1															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ *															
Морфін	40	32,4	43,8	41,8	34,9	37,2	38,0	95,0	2,1	5,9					
Кодеїн	40	43,5	35,9	38,9	42,9	35,0	39,3	98,3	1,8	5,0					
Тебаїн	40	42,2	33,8	35,6	35,9	36,2	36,7	91,8	1,4	4,0					
Наркотин	40	36,4	42,5	43,9	38,9	41,9	40,7	101,8	1,4	3,8					
Модельна суміш 2															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ *															
Морфін	20	14,7	19,8	17,2	18,6	25,0	19,1	95,5	1,7	4,8					
Кодеїн	20	21,6	15,2	15,8	26,9	14,9	18,9	94,5	2,4	6,5					
Тебаїн	20	15,9	15,0	17,0	22,6	17,8	17,7	88,5	1,3	3,8					
Наркотин	20	20,4	17,5	17,2	15,6	20,4	18,2	91,0	1,0	2,8					
Проба повітря (наповнення ампул при розливанні препарату 2 % розчину морфіну гідрохлориду)															
Кінцева аналітична операція ВЕРХ															
Морфін	—	66	62	55	59	63	61	—	1,9	5,2					

* Наркотичні речовини наносили на фільтр аспіраційного приставки у вигляді спиртових розчинів.

3.2. Якщо дослідника цікавить концентрація кожного з НР (побідна необхідність звичайно виникає при аналізі повітря робочої зони, коли НР безпосередньо потрапляють в організм людини через легені), то кінцевою аналітичною операцією пропонується високоекективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Проводять адаптований для мікроколонкового хроматографа Міліхром-4 варіант організації кінцевої аналітичної операції. Детектування проводять при 210 нм, час формування сигналу 0,4 с, швидкість подачі елюенту 100 мкл/хв, колонка 2×80 мм, заповнена сербентом силасорб CN (силікагель з прищепленими ціано-пропільними групами; елюент — 30 % водний (V/V) розчин ацетонітрилу, що містить 0,06 % хлориду тетраетиламонію. Вибір такого поєднання рухомої та нерухомої фаз дозволяє в ізократичному режимі одержати на одній хроматограмі піки всіх НР, що цікавлять, з допустимим розподілом (рис. 2). Як РСЗ у цьому випадку використовують розчин, що містить усі компоненти, що визначаються, з відомою їх концентрацією.

Уявлення про метрологічні характеристики різних варіантів методики можна одержати з даних, наведених у таблицях 1 і 2.

На закінчення зауважимо, що розроблені методики визначення НР у стічних та промивних водах і в повітрі робочої зони виробництва ін'єкційних лікарських засобів впроваджені на ВО «Здоров'я» і атестовані у Державному центрі стандартизації та метрології (м. Харків), де і були зареєстровані під номерами 32/1 від 19.11.92 і 31/2 від 23.11.92 р.

Висновки

Розроблено й атестовано методики контролю наркотичних речовин у стічних і промивних водах і в повітрі робочої зони виробництва ін'єкційних лікарських засобів, в яких застосовано спектрофотометрію та хроматографію як кінцеву аналітичну операцію. Для концентрування водних проб використано метод твердофазної екстракції.

1. Берштейн И. Я., Каминский Ю. Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л.: Химия, 1986.— 200 с.
2. Максютина Н. П., Каган Ф. Е., Кириченко Л. А. и др. Методы анализа лекарств.— К.: Здоров'я, 1984.— 224 с.
3. Твердофазная экстракция / Сост. В. А. Беликов; под ред. В. Д. Шатца.— Рига, 1992.— 85 с.
4. Zief M., Kiser R. Solid phase extraction for sample preparation. N. Y.: Baker Ink., 1988.— P. 156.

Надійшла в редакцію 28.01.93.

М. Г. Левин, Н. Н. Асмолова, А. И. Гризодуб, Б. М. Лотвин,
И. В. Курилкина, З. М. Казаринова, В. И. Емельянов,
В. П. Георгіївський

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФИНА, КОДЕИНА, ТЕБАИНА, НАРКОТИНА И ПРОМЕДОЛА, В СТОЧНЫХ ВОДАХ И ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРОИЗВОДСТВА ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Разработаны и аттестованы экспрессные методики определения содержания наркотических веществ (морфина, кодеина, тебаина, наркотина и промедола) в воздухе рабочей зоны и сточных водах производства. Методики используют спектрофотометрию и хроматографию в качестве конечной аналитической операции. При концентрировании водных проб использован метод твердофазной экстракции.

M. G. Levin, N. N. Asmolova, A. I. Grizodub, B. M. Lotvin,
I. V. Kurilkina, Z. M. Kazarinova, V. I. Yemelianov, V. P. Geogiyevsky

DETERMINATION OF MORPHINE, CODEINE, TEBAINE, NARCOTIN AND PROMEDOL IN THE SEWAGEWATERS AND AIR OF THE WORKING ZONE OF MANUFACTURING INJECTIO MEDICAL DRUGS

SUMMARY

The authors developed and attested methods of control of the content of some narcotic substances in the air of the working zone in the sewage waters. Formulated were some general approaches to the choice of sorbents during use of chromatography for concentration and analysis of sorbents having a diphilic character.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 547.856.1.(088-8).859.781.525.211.1

Б. Ю. МАНДРИЧЕНКО, канд. фармац. наук, І. А. МАЗУР, д-р фармац. наук, проф.,
Г. І. ТКАЧЕНКО, асист. каф., С. В. БРОВКО, студент,
П. М. СТЕБЛЮК, канд. фармац. наук

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2,4-ДІЗАМІЩЕНИХ-6-МЕТИЛПІРІМІДИНУ

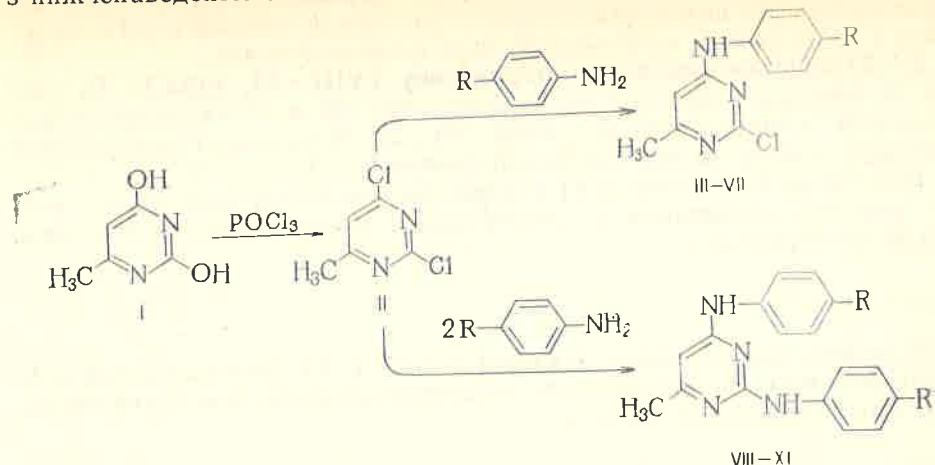
Запоріз. мед. ін-т

Похідні піримідину відомі як сполуки з широким спектром біологічної дії (2).

Продовжуючи дослідження в ряду похідних піримідину (І), ми шляхом взаємодії 2,4-дихлор-6-метилпіримідину (ІІ) (3) з первинними амінами ароматичного ряду одержали як моно- (ІІІ—VІІ), так і дизаміщені (VІІІ—XІ) 6-метилпіримідину.

© Колектив авторів, 1993

Вихід нових сполук становить 62—99 %. Синтез їх здійснено згідно з нижче наведеною схемою.



$\text{R}-\text{NH}_2$ -стрептоцид, сульфадимезин, етазол, анестезин та новокайн.

В ІЧ-спектрах сполук III—XI знайдено характеристичні частоти валентних коливань у ділянці 3600—3050 (NH), 1730—1690 (CO), 1650—1605 (CN), 1380—1330 (сульфамідна група), 750—690 (C—Cl) cm^{-1} .

Біологічні дослідження цих речовин показали, що вони належать до малотоксичних сполук, їх гостра токсичність при внутрішньоочеревному введенні мишам становить 160—400 мг/кг. Зазначені речовини проявляють слабку antimікробну та протигрибкову активність (в дозі 250—500 мг/кг пригнічують ріст стафілокока золотистого, кишкової та синьогнійної паличок, бацилі антракоїду та гриба пліснявки), а сполука VII проявляє і місцевоанестезуючу дію, яка не поступається такій новокайні.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знято на приладі UR-20 у вазеліновій олії.

2-хлор-4-амінозаміщені-6-метилпіримідину (III—VII, табл.). До розчину 10 ммоль 2,4-дихлор-6-метилпіримідину (2) в 10 мл ізопропанолу додають 10 ммолів відповідного аміну, 20 ммолів натрію гідрокарбонату і реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год, після чого охолоджують,

2,4-дизаміщені-6-метилпіримідину (III—XI)

Сполука*	$\text{R}-\text{NH}_2$	Вихід, %	Т. топл. (розкл.)	Емпірична формула
III	стрептоцид	99	225—227	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{SO}_2$
IV	сульфадимезин	70	178—180	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{SO}_2$
V	етазол	68	126—128	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{S}_2\text{O}_2$
VI	анестезин	71	214—216	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$
VII	новокайн	63	123—125	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
VIII	стрептоцид	65	246—248	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_2\text{O}_2$
IX	сульфадимезин	55	182—184	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{S}_2\text{O}_4$
X	етазол	60	248—250	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{S}_4\text{O}_4$
XI	новокайн	62	262—264	$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl}$

* Усі сполуки мають позитивні дані елементного аналізу за Cl, N, S. Сполуки III, XI кристалізують з води, IV — з ізопропанолу, V — з етанолу, VI — з ефіру, VII — з суміші діоксан—етанол (9 : 1), VIII — з суміші ДМФА — вода (1:2), IX — з суміші ізопропанол — вода (1:1), X — з етанолу. Сполуки III, V, VI, VIII, IX — жовті, IV, VII — білі, X — жовтогарячі, XI — блідо-коричневі речовини, нерозчинні в воді, крім сполук VII, XI, важко — в органічних розчинниках.

нейтралізують розведеною хлороводневою кислотою, утворений осад відфільтровують, промивають водою. При одержанні сполуки VII утворюється олія, яку виділяють з водного розчину, розчиняють у 10 мл діоксану і пропускають хлороводень, осад відфільтровують.

2,4-Діамінозаміщені-6-метилпіримідину (VIII—XI, табл.). До розчину 10 ммоль 2,4-дихлор-6-метилпіримідину (2) в 10 мл ізопропанолу додають 20 ммолів відповідно аміну, 40 ммолів натрію гідрокарбонату і далі поступають, як при одержанні сполук I—VII.

При одержанні сполуки XI утворюється олія, яку виділяють з водного розчину, розчиняють у хлороформі і пропускають хлороводень. Осад відфільтровують.

В и с н о в о к

Здійснено синтез нових 2-хлор-4-аміно- і 2,4-діамінозаміщених-6-метилпіримідину, які проявляють місцевоанестезуючу дію, антимікробну та протигрибкову активність.

1. Мандриченко Б. Ю., Мазур І. А., Ткаченко Г. І. та ін // Фармац. журн.— 1990.— № 1.— С. 56—58.
2. Машковський М. І. Лекарственные средства: В 2-х т.— М., Медицина, 1984.— Т. 1.— С. 33— Т. 2.— С. 141, 275—297.
3. Marshall J. R. and James Walker // J. Chem. Soc.— 1951.— Р. 1004—1017.

Надійшла в редакцію 01.07.92

УДК 615.23:547.551.54]-074

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

ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФАЛІМІНТУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Львів. мед. ін-т, контрольно-аналіт. лаб. «ироб. об-ва «Фармація»
Львів. облвиконкому

Фалімінт (1-пропокси-2-ацетиламіно-4-нітробензол) використовується в медичній практиці при запальних процесах горла та носоглотки, а також при кашлі (1).

Методик кількісного визначення цього препарату мало. Згідно з нормативно-технічною документацією його кількісне визначення проводять полярографічним методом (2). У літературі (3) також описана методика визначення цього препарату в біологічних рідинах із застосуванням полярографії. Метод досить чутливий, але в аптечній практиці використовується мало через велику токсичність металічної ртуті, що застосовується в ньому.

Враховуючи наявність в молекулах фалімінту ацетильованої первинної ароматичної аміногрупи, ми розробили фотоелектроколориметричне визначення препарату в лікарській формі (драже), що базується на реакції діазотування. Для цього спочатку проводять кислотний гідроліз ацетильованої аміногрупи, а потім дією нітрату натрію в кислому середовищі діазотують та вводять одержані продукти в реакцію азосполучення з 3-а,γ-дикарбоксипропілроданіном в лужному середовищі. Оптичну густину забарвлених розчинів вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 при λ 440 нм. Підпорядкування закону Бугера—Ламберта—Бера знаходиться в межах концентрацій 0,04—0,2 мг/мл.

© Колектив авторів, 1993

Вміст фалімінту в індивідуальній речовині та лікарській формі (драже) визначають за допомогою калібрувального графіка, для побудови якого використовують препарат, перекристалізований із спирту (2).

Побудова калібрувального графіка та методика визначення фалімінту в індивідуальній речовині. Точну наважку близько 0,05 г порошку фалімінту розчиняють у 30—40 мл підкисленого водного розчину (до води додають 5 мл 2 М розчину соляної кислоти) в мірній колбі місткістю 50 мл. Нагрівають 15—20 хв на водяному огрівнику при 50—60 °C. Після охолодження доводять об'єм розчину до мітки дистильованою водою. Для побудови калібрувального графіка відбирають об'єми 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 мл одержаного розчину в мірні колби місткістю 25 мл, додають 1 мл 2 М розчину соляної кислоти, 1 мл 0,1 % розчину нітрату натрію, збовтують і через 2 хв вносять 1 мл 0,1 % розчину 3- α , γ -дикарбоксипропілроданіну, знову збовтують і через 3 хв додають 2 мл 20 % розчину гідроокису натрію. Розчин забарвлюється у стійкий протягом доби червоний колір. Об'єм розчину доводять водою до мітки і фотоколориметрують протягом 20 хв у кюветі з товщиною поглинаючого шару 10,0 мм відносно води за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2.

Результати кількісного визначення фалімінту в лікарських формах

Взято, мг	D	Знайдено		Метрологічні характеристики
		мг	%	
Індивідуальна речовина				
0,04	0,185	0,0400	100,00	$\bar{X}=99,95\%$
0,06	0,240	0,0594	99,01	
0,08	0,300	0,0804	100,50	$\sigma=0,49$
0,10	0,355	0,0997	99,70	
0,12	0,415	0,1208	100,60	$\sigma_{\bar{X}}=0,17$
0,14	0,470	0,1401	100,07	
0,16	0,525	0,1594	99,62	$I_{0,95}=0,395$
0,18	0,585	0,1804	100,22	
0,20	0,640	0,1997	99,85	$A=\pm 0,40\%$ $a=99,95\pm 0,395$
Драже				
0,04	0,180	0,0383	95,78	$\bar{X}=96,84\%$
0,06	0,235	0,0587	97,83	$\sigma=0,62$
0,08	0,298	0,0780	97,50	
0,10	0,350	0,0962	96,20	$\sigma_{\bar{X}}=0,22$
0,12	0,410	0,1155	96,25	$I_{0,95}=0,506$
0,14	0,462	0,1348	96,29	
0,16	0,520	0,1559	97,44	$A=\pm 0,52\%$
0,18	0,580	0,1752	97,33	$a=96,84\pm 0,506$
0,20	0,635	0,1938	96,90	

Розроблений метод дає можливість визначати фалімінт в індивідуальній речовині в межах концентрацій 0,04—0,20 мг/мл. Коєфіцієнти $a=0,0708$ і $b=2,85$ визначені методом найменших квадратів після обробки калібрувального графіка.

Методика визначення фалімінту в лікарській формі (драже). Точну наважку (блізько 0,05 г) порошку розтертих драже фалімінту вносять у мірну колбу місткістю 50 мл і розчиняють у 30—40 мл підкисленого водного розчину (до води додають 5 мл 2 М розчину соляної кислоти). Нагрівають 15—20 хв на водяному огрівнику при 50—60 °C. Після охолодження доводять об'єм розчину до мітки водою і фільтрують через скляний фільтр у другу мірну колбу місткістю 50 мл. Відбирають об'єми від 1,0 до 5,0 мл одержаного розчину в мірні колби

місткістю 25 мл і проводять всі операції, що описані при побудові калібрувального графіка і визначенні фалімінту в індивідуальній речовині.

Результати аналізу і дані їх статистичної обробки наведені в таблиці.

Як видно з даних, наведених у таблиці, при визначенні фалімінту запропонованим методом одержані репродуктивні результати. Відносна помилка становить $\pm 0,40\%$ для індивідуальної речовини і $\pm 0,52\%$ для драже.

Складові частини драже фалімінту (сахароза, тальк, желатин, тверда соняшникова олія) не заважають визначенню препарату в лікарській формі.

Розроблена методика дає можливість визначати середній вміст препарату в лікарській формі.

Висновок

Розроблено чутливу фотоколориметричну методику кількісного визначення фалімінту в індивідуальній речовині і лікарській формі (драже) з використанням реакції діазотування і як азо складаючої речовини 3-*a*, γ -дикарбоксипропілроданіну.

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х ч.— Минск : Беларусь, 1988.— Ч. 1.— С. 180.
2. НТД (ГДР) № 42-184-80. Фалимінт-драже.
3. Gerlach K., Volgtländer R., Fürst W. // Pharmazie.— 1983.— Bd. 38, N 8.— S. 527—530.

Надійшла в редакцію 21.12.92.

УДК 615.22:[616.154+616.634.94]

З. В. КУБРАК, В. І. ПОПОВА, д-р фармац. наук, проф.

ВИЗНАЧЕННЯ ЕТАЦІЗИНУ У КРОВІ ТА СЕЧІ

Львів. мед. ін-т

Етацізин — антиаритмічний, антишемічний препарат, останнім часом часто застосовується в медичній практиці (2, 4). В літературі описані випадки отруєння цим препаратом (1), але відсутні методи аналізу його в біологічних рідинах. Мета нашої роботи — розробити методику виділення та визначення етацізину у крові та сечі.

Виділення етацізину з крові. До 5 мл досліджуваної крові додавали відому кількість етацізину (від 0,06 до 1,0 мг) у вигляді водного розчину. Суміш залишали на добу при кімнатній температурі, потім додавали 20 мл 10 % розчину щавлевої кислоти і залишали на 2 години, після чого до проб крові краплями додавали 30 % розчин гідроокису натрію до pH 7,0—9,0. Від додавання лугу випадав осад, який відцентрифугувували протягом 20 хв (5000 об/хв). Центрифугат зливали, а осад ще раз заливали 20 мл 10 % розчину щавлевої кислоти і настоювали 20 хв, після чого pH суміші доводили до 7,0—9,0 за допомогою 30 % розчину гідроокису натрію і пробу центрифугували 20 хв. Одержані центрифугати з'єднували й етацізин двічі екстрагували хлороформом (порціями по 40—50 мл). Хлороформові витяжки випаровували до об'єму близько 20 мл, переносили в мірну колбу вмістом 25 мл. Об'єм рідини в колбі доводили хлороформом до мітки. Кількість етацізину визначали екстракційно-фотоколориметричним методом. Для цього 1 мл одержаного хлороформового розчину переносили в ділильну лійку, в яку додавали 9 мл хлороформу, 9,5 мл ацетатної буферної суміші (pH 4,0) і 0,5 мл 0,05 % розчину метилового оранжевого. Суміш в ділильній лійці збовтували протягом хвилини, після чого від водної фази відокремлювали хлороформовий шар, а водну фазу знову збовтували про-

© З. В. Кубрак, В. І. Попова, 1993

тягом хвилини з 5 мл хлороформу. До об'єднаних хлороформових витяжок додавали 10 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти і збивували. Водний шар, забарвлений у рожевий колір, відокремлювали і об'єм його доводили 0,1 н. розчином соляної кислоти до 15 мл. Оптичну густину забарвленого водного розчину вимірювали за допомогою фотоелектро-колориметра ФЕК-56М (світлофільтр N5 (зелений), $\lambda_{\text{eff.}} = 490 \pm 10$ нм, кювета 20 мм) відносно розчину порівняння (0,1 н. розчину соляної кислоти). Кількість етацизину визначали за допомогою калібрувального графіка, побудова якого описана раніше (3).

Результати дослідів наведені в таблиці.

Результати кількісного визначення етацизину, виділеного з крові та сечі (середнє з п'яти дослідів)

Додано етацизину, мг	Виділено препарату, %	Метрологічні характеристики	Додано етацизину, мг	Виділено препарату, %	Метрологічні характеристики
Виділено з крові			Виділено з сечі		
1,00	49,3	$\bar{X} = 48,5$ $S = 3,05$	1,00 0,50	92,5 90,0	$\bar{X} = 86,8$ $S = 4,93$
0,50	49,5	$S = 1,36$			$S = 2,20$
0,20	46,3	$\Delta X = 3,77$	0,10	87,5	$\Delta X = 6,09$
0,10	46,6	$\varepsilon = \pm 7,77 \%$	0,05	84,0	$\varepsilon = \pm 7,02 \%$
0,06	50,8	a від 44,73 до 52,27	0,03	80,0	a від 80,71 до 92,89

Встановлено, що за допомогою розробленої методики можна виділити від 45 до 52 % етацизину (залежно від кількості його, доданої до 5 мл крові). Мета визначення етацизину — 0,06 мг у 5 мл крові.

Виділення етацизину з сечі. До 50 мл досліджуваної сечі додавали відому кількість етацизину (від 0,03 до 1,0 мг) у вигляді водного розчину. Суміш залищали на добу при кімнатній температурі. Після цього pH сечі доводили до 7,0—9,0, додаючи краплями 30 % розчин гідроксиду натрію і двічі збивували з хлороформом порціями по 40 мл. Хлороформові витяжки з'єднували і випаровували до об'єму близько 20 мл, переносили в колбу на 25 мл і об'єм рідини доводили до мітки хлороформом. Кількісне визначення етацизину проводили екстракційно-фотоколориметричним методом так, як описано при виділенні його з крові (див. табл.).

Встановлено, що з 50 мл сечі розробленим методом можна виділити від 81 до 93 % етацизину (залежно від кількості його, доданої до 50 мл сечі).

Межа визначення етацизину запропонованим методом становить 0,03 мг у 50 мл сечі.

Висновки

1. Розроблено методики виділення етацизину з крові та сечі, за допомогою яких можна виділити з 5 мл крові від 45 до 52 % препарату, а з 50 мл сечі — від 81 до 93 %.

2. Межа визначення етацизину становить 0,06 мг у 5 мл крові і 0,03 мг у 50 мл сечі.

1. Индиаминов С., Абдулов Ш. А., Бирюкова С. Р. // Судебно-мед. экспертиза.— 1989.— Т. 32, № 4.— С. 62—63.
2. Каверина Н. В., Сенова З. П., Лысковцев В. В. и др. // Новые лек. препараты: Экспресс-информация ВНИИМИ.— 1987.— № 6.— С. 1—5.
3. Кубрак З. В., Попова В. И. // Фармац. журн.— 1989.— № 5.— С. 69—70.
4. Малахов В. И., Голицын С. П., Соколов С. Ф. и др. // Новые лек. препараты: Экспресс-информация ВНИИМИ.— 1987.— № 6.— С. 6—24.

Надійшла в редакцію 29.10.92.

А. Ф. ФАРТУШНИЙ, канд. фармац. наук, О. Е. СЕРГEEВА, Е. В. КВАСОВ

**ВИЗНАЧЕННЯ НО-ШПИ, АНАЛЬГІНУ ТА ДЕЯКІХ ОПІАТІВ
ПРИ ОКРЕМІЙ ТА СУМІСНІЙ ІХ НАЯВНОСТІ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ**

Донецьк. обл. бюро судово-мед. експертизи, централ. район. аптека № 329 м. Донецька

Судово-хімічна діагностика комбінованих отруєнь но-шпою, анальгіном і опіатами не опрацьована. В літературі є відомості головним чином про ідентифікацію окремих речовин у біологічному матеріалі (1, 2).

Нами опрацьована методика, яка дозволяє виділяти суміш цих речовин, ідентифікувати їх, відокремлювати і визначати кількість. Для цього до 50 г подрібнених органів трупів (шлунка, тонкого кишечника, печінки або нирки), до 10 мл крові або 50 мл сечі додають 25 % розчин аміаку до pH 9 і подвійну кількість суміші хлороформу з ізопропанолом (4 : 1) і перемішують. Через годину центрифігують протягом 20 хв при 3000 обертах за хвилину. Органічний розчинник відокремлюється і випарюють. Сухі залишки розчиняють у 5 мл етанолу 96 %.

Ідентифікація. 1. На пластинку силуфол наносять краплю одержаного розчину, до якої додають краплю реактиву Драгендорфа в модифікації Мунье і краплю 1 % розчину аскорбінової кислоти. Спостерігають оранжеві плями.

2. У фарфорові чашки вносять по 1 краплі розчину сухого залишку. Після випарювання розчинника додають краплю одного з реактивів: 0,2 % розчину хлорату калію в концентрованій сірчаній кислоті, 1 % розчинів періодату натрію в концентрованій сірчаній кислоті і 6 н. розчині хлоридної кислоти, 1 % розчину біхромату калію в 20 % розчині сірчаної кислоти, насичених розчинів кобальт нітрату натрію та сульфату ртуті в концентрованій сірчаній кислоті, 10 % розчину нітрату амонію в концентрованій сірчаній кислоті.

Забарвлення, які при цьому виникають, і межі відкриття (мкг) наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кольборові реакції і межі відкриття но-шипи, анальгіну і опіатів

Речовина	Забарвлення з розчинами						
	періодату натрію		нітрату амонію	біхромату калію	кобальт нітрату ватрію	сульфату ртуті	хлорату калію
	у сірчаній кислоті	у хлоридній кислоті					
Но-шпа	сине (1)	—	руде, фіолетове (2)	оранже-ве	оранжеве, сине (5)	оранже-ве, сине (5)	сине (3)
Анальгін	руде (2)	фіолетове (1)	руде (2)	—	жовте (5)	—	фіолетово-ве (1)
Морфін	сине (30)	—	руде (20)	—	—	—	—
Кодеїн	теж	—	теж	—	—	—	—
Папаверин	»	—	»	—	—	—	—

Примітка. — Забарвлення відсутнє.

3. Дослідження методом тонкошарової хроматографії проводять на пластинках силуфол, використовуючи системи розчинників: 1) хлороформ — метанол — 25 % розчин аміаку (32 : 7 : 1), 2) хлороформ — етанол 96 % (4 : 1).

У першому випадку плями проявляють 10 % розчином нітрату амонію в концентрованій сірчаній кислоті. При цьому одержуютьrudі або

фіолетові плями но-шпи, руді плями анальгіну, жовті плями опіатів. У другому випадку проявлення використовують реактив Маркі й одержують фіолетові плями кодеїну і морфіну, руду пляму папаверину. Значення R_f усіх плям і межі відкриття (мкг) наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Значення R_f і межі відкриття но-ши, анальгіну і опіатів

Речовина	Значення R_f в системах	
	1	2
Но-шпа	0,3, 0,4, 0,9 (5)	0,15 (10)
Аналгін	0,1 (5)	0,35 (30)
Морфін	0,2 (30)	0,05 (2)
Кодеїн	0,6 (30)	0,2 (2)
Папаверин	0,8 (40)	0,9 (10)
Суміш речовин	0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8, 0,9	0,05, 0,2, 0,35, 0,9

Таблиця 3

Умови спектрофотометричного визначення но-ши, анальгіну і опіатів

Речовина	Максимум вбрання, нм	Питомий показник вбрання, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	Речовина	Максимум вбрання, нм	Питомий показник вбрання, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$
Но-шпа	304	173	Кодеїн	284	50
Аналгін	258	262	Папаверин	250	1620
Морфін	285	39	Папаверин	290	175

Кількісне визначення. 1 мл витяжки випарюють у фарфоровій чашці до об'єму 0,1—0,2 мл і наносять на стартову лінію пластинки силуфол у вигляді смуги $0,5 \times 10$ см. Наносять також по краплі розчинів «свідків» — сконцентрованої витяжки і спиртових розчинів тих речовин, які були знайдені. Речовини хроматографують у системі 1, а при наявності папаверину — в системі 2. Залежно від результатів ідентифікації зону речовин «свідків» проявляють різними проявниками: 1) при наявності лише одного анальгіну — 0,2 % розчином періодату натрію в 6 н. розчині хлоридної кислоти, 2) при наявності всіх інших речовин — модифікованим за Мунье реактивом Драгендорфа і 1 % розчином аскорбінової кислоти. Зони розміщення речовин вирізають з не проявленої частини пластинки, подрібнюють і тричі екстрагують 5 мл того або іншого розчинника. Морфін, кодеїн і анальгін екстрагують сумішшю хлороформу з етанолом 96 % (9 : 1). Но-шпу і папаверин екстрагують етанолом 96 %. Витяжки із силуфолу випарюють на водянихogrівниках (60°). Залишки розчиняють у 5 мл 0,1 н. розчину хлоридної кислоти і знімають УФ-спектр на спектрофотометрі СФ-16 (або іншої марки). Концентрацію розраховують за питомими показниками вбрання, які наведені в таблиці 3.

Висновки

1. Опрацьована методика виділення, ідентифікації та кількісного визначення но-ши, анальгіну і деяких опіатів при їх окремій та сумісній наявності у біологічному матеріалі. Межа відкриття — 0,02—0,05 мг %, межа визначення — 0,1—0,2 мг %.

2. Методику можна застосовувати у фармацевтичній та судово-хімічній практиці.

1. Азарова Т. В., Раухвергер А. Б., Светличная В. И. и др. // Судебно-мед. экспертиза.— 1982.— № 2.— С. 50—51.
 2. Галуц І. С., Маламуж Л. П., Отрох А. М. // Фармац. журн.— 1988.— № 4.— С. 65—67.

Надійшла в редакцію 21.10.92.

УДК 615.412.5:615.523

ЯССЕР МОХАМЕД САІД АБДЕЛЬ ГАНІ МОХАМЕД, асп.,
 є. є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, проф., АЛІ ХАСАН НАДА, асп.

**ПРИГОТУВАННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОКАПСУЛЬОВАНИХ
ПРЕПАРАТІВ ФЕНІГІДИNU**

Київ. ін-т удоскон. лікарів

Повідомлення II

**Вивчення *in vitro* швидкості і повноти вивільнення фенігідину
з мікрокапсул з полімерною оболонкою**

Основною метою контролю вивільнення лікарської речовини з лікарської форми є забезпечення терапевтичних передумов ефективності і зниження до мінімуму небажаних побічних ефектів застосуваного препарату (5).

Методом завислого шару було одержано поліакрилатні мікрокапсули фенігідину. Для непрямої оцінки ефективності створеного препаратору проведено дослідження кінетики вивільнення фенігідину з мікрокапсул за методом USP XX.

Метод обертового кошика модифікований для наших умов так, щоб швидкість обертання становила 25, 50 і 100 об/хв. Для аналізу відбирали зразки по 5 мл і замішували їх рівним об'ємом середовища розчинення. У зразках кількісно визначали лікарську речовину. Швидкість і повноту вивільнення фенігідину встановлювали з урахуванням таких факторів, як pH середовища вивільнення, товщина покриваючої мікрокапсулу плівки, склад полімеру.

У табл. I наведені результати визначення рівноважної розчинності фенігідину у штучному шлунковому соці і в дистильованій воді. Фенігідин як слабка кислота виявляє низьку розчинність у шлунковому соці і в межах pH 2—4,5 показники розчинності незмінні.

У буферному розчині (pH 6,8) вивільнення фенігідину в середовищі розчинення адекватне нижченню наведеному рівнянню нульового порядку (1, 3) і залежить від розчинності речовини

$$M_t = - \frac{APD_m C_s}{l_m} / t - t_L, \text{де}$$

M_t — маса лікарської речовини, що вивільнилась за час t ,

C_s — рівноважна розчинність, г/мл,

D_m — коефіцієнт дифузії лікарської речовини,

l_m — товщина плівки, мкм,

A — питома поверхня, m^2/kg ,

P — полімерний коефіцієнт парціального розчинення,

$t - t_L$ — період часу.

За всіх цих рівних умов вивільнення фенігідину з мікрокапсул у середовищі pH 7,5 приблизно на 30 % більше, ніж у кислі і нейтральні.

Результати експериментів потверджують, що pH середовища розчинення може впливати на вивільнення фенігідину у випадку розчинення речовини в даному середовищі.

Дані щодо розрахованої швидкості вивільнення фенігідину (K) як функції товщини плівки в середовищі розчинення при значенні pH 6,8 і швидкості обертання мішалки 50 об/хв наведені в табл. 2. У цьому випадку відмічено залежність констант швидкості вивільнення від товщини плівки відповідно до вищезазначеного рівняння.

Графіки оптимізації вивільнення фенігідину з різних полімерних складів при різних швидкостях обертання мішалки і залежності вивільнення фенігідину від складу полімеру наведені на рисунку. З наведених графіків видно, що із збільшенням співвідношення катіонного й аніонного полімерів у плівковому покрітті збільшуються константи швидкості вивільнення. Ця залежність має лінійний характер. На підставі експериментальних даних ми дійшли висновку, що швидкість обер-

тута відповідно до вищезазначеного рівняння:

Кумулятивний процент вивільнення фенігідину з покритих мікрокапсул з оболонкою завтовшки 58,8 мкм у кишковому соці при pH 6,8, швидкість обертання 50 об/хв:

1 — еудражит RL/RS 1:1, 2 — еудражит RL/RS 1:3, 3 — еудражит RL/RS 1:5.

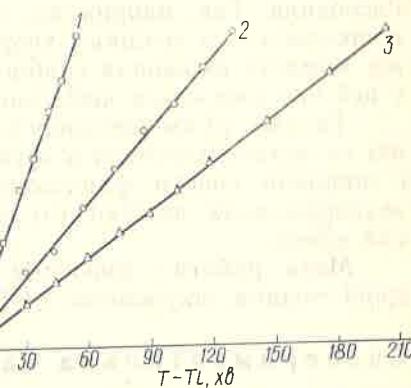
ття незначно впливає на швидкість вивільнення за умов експерименту. Це повністю погоджується з даними літератури про аналогічні досліди з різними мікрокапсулами і матричними таблетками, які не розпадаються (2, 4, 6).

Таблиця 1

Розрахована константа швидкості вивільнення (K) як функція товщини плівки в середовищі розчинення при pH 2 і 6,8 при швидкості обертання мішалки 50 об/хв і співвідношенні еудражиту RL/RS 1:3

Товщина плівки, мкм	Константа швидкості вивільнення, K, % м/м/хв	
	pH 2	pH 6,8
0,026	1,152 ± 0,02	1,193 ± 0,01
0,017	0,70 ± 0,03	0,729 ± 0,45
0,012	0,55 ± 0,01	0,62 ± 0,05

Примітка: в табл. 2 наведено середні значення ± SD з чотирьох визначень.



Таблиця 2

Розрахована константа швидкості вивільнення (K) як функція швидкості обертання в середовищі розчинення при pH 6,8, співвідношення еудражиту RL/RS 1:3 і товщині плівки 58,8 мкм

Швидкість обертання, об/хв	Константа швидкості вивільнення, K, % м/м/хв
25	0,685 ± 0,009
50	0,729 ± 0,020
100	0,833 ± 0,024

Висновок

Встановлено, що за швидкістю і повнотою вивільнення фенігідину з мікрокапсульованих препаратів можна контролювати такі важливі характеристики лікарської форми, як склад, товщина і вид плівкового покріття.

1. Borodkin S., Tucker F. E. // J. Pharm. Sci.—1975.—Vol. 64.—P. 1289.
2. Flynn G. L., Carpenter O. S., Yalkowsky S. H. // Ibid.—1972.—Vol. 61.—P. 312.
3. Friedman M., Donbrow M. // J. Pharm. Pharmacol.—1980.—Vol. 32.—P. 463.
4. Jambhekar S., Cetkin I. // J. Pharm. Sci.—1985.—Vol. 74.—P. 995.
5. Martin A., Swarbrick J., Cammarate A. (Eds) // Physical Pharmacy, 3-rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia, PA 19106, P. 579.
6. Timko R. J., Lordi N. G. // J. Pharm. Sci.—1985.—Vol. 74.—P. 995.

Надійшла в редакцію 26.03.93.

ВПЛИВ ТАУРИНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У КРОВІ ЛЮДИНИ, ІНКУБОВАНОЇ З ОТРУТОЮ БЛІДОЮ ПОГАНКОЮ

Тернопіл. мед. ін-т

Відомо, що будь-які відхилення від нормального функціонування організму призводять до змін у крові і часто механізм цих змін не з'ясований. Так, наприклад, при отруєннях блідою поганкою (ОБП) пошкоджується печінка і хворі поступають у стаціонар не раніше 6 год від моменту вживання грибів, отже, реакція крові на дію екзотоксинів у цей час лишається невідомою.

Таурин (2-аміноетанолсульфонова кислота) належить до сполук, які не метаболізуються в організмі (2). У той же час мала токсичність і широкий спектр фармакологічних ефектів при гострих і хронічних захворюваннях печінки (6) свідчать про його сприятливий лікувальний ефект.

Мета роботи — вивчення впливу таурину на процеси гліколізу у крові людини, інкубованої з ОБП.

Експериментальна частина

Досліджували гепаринізовану (12 МО/мл) кров донорів, інкубовану в термостаті при 37 °C протягом 4 год. В 1-й серії дослідів визначали вплив строків інкубації на показники гліколізу; у 2-й — вплив ОБП, доданої у пробірки в дозі 0,5 ЛД₁₀₀ через 1 год від початку інкубації; у 3-й — вплив таурину, доданого в дозі 20 мг/л через 30 хв після ОБП; у 4-й — спільній вплив ОБП і таурину у тих же дозах. Вміст глюкози (Гл) встановлювали глюкозооксидатним методом (3), молочної та піровиноградної кислот (МК і ПВК) — з використанням реактивів Бернігер-Манхайма (ФРН), активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) — з допомогою реактивів «Лахема» (ЧСФР), окисно-відновний потенціал (ОВП) МК/ПВК розраховували за рівнянням Нернста (4). Статистично оброблені результати визначень наведені в таблиці.

До інкубації вміст ГЛ у крові донорів становив 4,48±0,42 ммол/л; МК і ПВК — відповідно 937,7±78,0 і 82,7±11,4 мкмоль/л, МК/ПВК — 12,3±1,6. ОВП МК/ПВК — 236,8±1,9 мВ, активність ЛДГ була 2,15±0,25 ммол/(г·л). Через 1 год інкубації вміст Гл становив 77 % від вихідного, МК — 167 %, ПВК — 77 %, МК/ПВК — 227 %, ОВП МК/ПВК — 96 %, активність ЛДГ — 88 %.

Через 1 і 3 год після додавання ОБП вміст Гл в порівнянні з годинним контролем зменшився на 18 %, МК і ПВК збільшилися на 2 і 7 % та на 6 і 7 %, ОВП МК/ПВК суттєво не змінювався, активність ЛДГ через 1 год після додавання ОБП зменшилася на 3 %, а через 3 год збільшилась на 14 %. Вміст Гл в інкубованій з таурином крові через 1 год знизвився на 5 % порівняно з погодинним контролем, через 3 год — на 28 %, концентрація МК становила 83 і 79 %, відношення МК/ПВК — 139 і 90 %, ОВП МК/ПВК — 98 і 101 %, активність ЛДГ — 95 і 103 %. Інкубація крові сумісно з ОБП і таурином супроводжувалась більш виразним, ніж роздільна інкубація з ОБП і таурином, зниженням рівня Гл у порівнянні з контролем (до 71 і 76 % через 1 і 3 год інкубації), зниженням рівня вмісту МК до 91 % через 1 год і підвищеннем до 119 % через 3 год, ПВК — до 52 % через 1 год і до 102 % через 3 год, підвищеннем відношення МК/ПВК до 163 і 117 %, зниженням ОВП МК/ПВК на 3 і 1 %, зміною активності ЛДГ — відповідно 95 і 108 %.

Наведені дані свідчать, що тривала інкубація крові людини призводить до її анаеробізації, а внесення у кров таурину і ОБП посилю-

ють цей процес. Відомо, що участь таурину в метаболізмі є енергозалежним процесом (2); індивідуальні токсини блідої поганки — фалодин, який руйнує мембрани структури клітин (1), і α -аманітін, що міцно зв'язується з ДНК-залежною РНК-полімеразою II, блокуючи стадію елонгації у синтезі РНК (5) і тим самим біосинтез структурних і функціональних білків.

Вплив таурину на показники гліколізу у крові донорів, інкубованій з отрутою блідої поганки ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Умови досліду	Строк після додавання отрути, год	
		1	3
Глюкоза, ммоль/л	Контроль	$3,48 \pm 0,06$	$2,77 \pm 0,19$
	Отрута	$2,87 \pm 0,05^*$	$2,27 \pm 0,08^*$
	Таурин	$3,31 \pm 0,04^*$	$1,99 \pm 0,17^*$
	Отрута+таурин	$2,47 \pm 0,13^*$	$2,10 \pm 0,19^*$
Молочна кислота, мкмоль/л	Контроль	$1129,8 \pm 35,5$	$1466,3 \pm 126,4$
	Отрута	$1150,3 \pm 50,6^*$	$1571,0 \pm 130,4$
	Таурин	$940,5 \pm 74,5^*$	$1165,5 \pm 118,5^*$
	Отрута+таурин	$1033,0 \pm 47,9$	$1737,6 \pm 58,1$
Піровиноградна кислота, мкмоль/л	Контроль	$91,1 \pm 13,7$	$97,2 \pm 3,3$
	Отрута	$96,4 \pm 13,6$	$104,3 \pm 13,9^*$
	Таурин	$50,1 \pm 2,9^*$	$90,3 \pm 9,6^*$
	Отрута+таурин	$47,8 \pm 4,2^*$	$99,5 \pm 5,2$
Відношення молочна—піровиноградна кислота	Контроль	$13,9 \pm 2,0$	$15,1 \pm 1,2$
	Отрута	$13,2 \pm 1,9$	$16,9 \pm 2,6$
	Таурин	$19,3 \pm 2,2^*$	$13,6 \pm 1,7$
	Отрута+таурин	$22,6 \pm 2,6^*$	$17,6 \pm 0,8$
Оксисно-відновний потенціал системи молочна—піровиноградна кислота, мВ	Контроль	$-238,3 \pm 2,0$	$-240,0 \pm 1,0$
	Отрута	$-237,1 \pm 2,4$	$-240,6 \pm 2,2$
	Таурин	$-243,2 \pm 1,4^*$	$-238,1 \pm 2,0$
	Отрута+таурин	$-245,2 \pm 1,5^*$	$-242,2 \pm 0,6$
Лактатдегідрогеназа, ммоль/(г·л)	Контроль	$1,42 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,09$
	Отрута	$1,38 \pm 0,03$	$1,20 \pm 0,10$
	Таурин	$1,35 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,14$
	Отрута+таурин	$1,35 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,15$

* $P < 0,05$ у порівнянні з відповідним контролем.

В и с о в к и

1. Таурин у дозі 20 мг/л не має зберігаючого ефекту на вміст глюкози в інкубованій крові донорів і не сприяє зменшенню в останній кількості метаболітів вуглеводного обміну.
2. Інкубація крові сумісно з отрутою блідої поганки у дозі 0,5 ЛД₁₀₀ і таурином (20 мг/л) поглибує процес анаеробізації крові донорів.

1. Віланд Т., Фаульштіх Х. // Итоги и перспективы развития биоорганической химии и молекулярной биологии.— М.: Наука, 1978.— С. 96–110.
2. Гуревич В. С. Таурин и функция возбудимых клеток.— Л.: Наука, 1986.— 109 с.
3. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии.— Минск: Беларусь, 1982.— 366 с.
4. Райскина М. Е., Онищенко Н. А., Шаргородский Б. М. и др. Методы приживленного исследования метаболизма сердца.— М.: Медицина, 1970.— 264 с.
5. Страйер Л. Биохимия: Пер. с англ.— М.: Мир, 1985.— Т. 3.— 400 с.
6. Ярцев Е. И., Гольдберг Е. Д., Колесников Ю. А. и др. Таурин (фармакологические и противолучевые свойства).— М., 1975.— 160 с.

Надійшла в редакцію 26.08.92.

**І. С. ЧЕКМАН, чл.-кор. АН України, І. В. НІЖЕНКОВСЬКА,
І. Ф. ПОЛЯКОВА, кандидати мед. наук, В. А. САМАРСЬКИЙ, канд. хім. наук,
С. М. ОСАДЧА**

ДОСЛІДЖЕННЯ ҚОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ АЗОТОВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ГРУПИ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ З АМІНОКИСЛОТАМИ ТА ГЛЮКОЗАМІНОМ

Укр. держ. ун-т ім. акад. О. О. Богомольця

Останнім часом велика увага приділяється з'ясуванню залежності між фармакологічною дією біологічно активних речовин та їх фізико-хімічними властивостями на молекулярному рівні (1).

Попередніми дослідженнями встановлені кількісні та якісні характеристики взаємодії іонів кальцію з деякими серцево-судинними препаратами та фосфатидилхоліном, що дозволило виявити нові аспекти з механізмом їх дії на молекулярному рівні (2).

У даній роботі за домогою методів електронної УФ-спектрофотометрії та ПМР-спектроскопії вивчено комплексоутворення деяких азотовмісних лікарських засобів з групи антагоністів кальцію: похідну дифеніламінів (верапаміл, сензит), дигідропіридинів (ніфедипін) і бензтіазепінів (дiltiazem) з аміноциклами, глюкозаміном і катіонами біометалів.

Експериментальна частина

ПМР-дослідження проводили за описаним раніше методом (3) на радіоспектрометрі CX-90 (фірма «Bruker», ФРН) з робочою частотою на протонах-90 13 мГц, як внутрішній стандарт використовували гексаметидилсилоксан, розчинником була дейтерійована вода або суміш D_2O з дейтерійованим метанолом (3:1).

Запис електронних спектрів вбирання проводили на спектрофотометрі «Specord M-40» (НДР) у водних та водно-спиртових (3:1) розчинах (кварцеві кювети завтовшки 1 см).

Для досліджень використовували аміноциклами виготовлення «Реахім» (CPCP), лікарські засоби фірми «Orion» (Фінляндія) і хлориди біометалів марки «х.ч.».

Методом ПМР-спектроскопії встановлено, що при змішуванні розчинів лікарських препаратів та аміноциклами (тироцин, триптофан, фенілаланін) відбувається помітне зміщення сигналів протонів обох реагентів в середньому на 0,02—0,06 мільйонних часток, що свідчить про комплексоутворення в системі. Напрямом зміщення ліків у спектрах ПМР вказують на те, що лікарські препарати є електронодонорами аміноциклами — електроноакцепторами. Кількісне вивчення процесів комплексоутворення даним методом неможливе внаслідок складності спектрів. З цією метою використовували електронну спектросфотометрію в УФ-ділянці.

В електронних спектрах вбирання зазначених реагентів спостерігаються характерні зміни співвідношення максимумів смуг вбирання і їх зміщення в результаті взаємодії, що призводить до відхилення експериментальної кривої вбирання від розрахункової адитивної.

Системи досліджували методом спектрофотометричного титрування. Одержані величини констант стійкості бінарних і потрійних комплексів наведені в таблиці.

Встановлено (див. табл.), що похідні фенілалкіламінів (верапаміл, сензит) утворюють з зазначеними аміноциклами менш міцні комплекси, ніж ніфедипін і ділтіазем. Величина константи стійкості комплексу ніфедипіну з триптофаном у 20 разів вища, ніж комплексу сензиту з фенілаланіном. Міцність бінарних комплексів фармакологіч-

них препаратів з фенілаланіном, тирозином і валіном зменшується відповідно таким чином: дилтіазем > ніфедипін > верапаміл > сензит, а триптофаном і цистеїном — ніфедипін > дилтіазем > верапаміл > сензит. Отже, верапаміл і сензит, які належать до одного і того ж класу хімічних сполук, поводять себе аналогічно в процесах комплексоутворення з амінокислотами.

Константи стійкості бінарних і різнологандних комплексів антагоністів кальцію з амінокислотами

Система	Бінарні комплекси К _{стійк.} , л/моль	Потрійні комплекси К _{стійк.} , л/моль	
		Ca ²⁺	Mg ²⁺
фенілаланін	35±1	52±2	29±1
триптофан	39±1	54±2	58±2
Верапаміл+цистеїн	47±1	48±1	52±2
тироzin	56±2	51±2	59±2
валін	42±2	39±1	124±4
фенілаланін	57±2	183±6	146±5
триптофан	396±10	463±12	441±12
Ніфедипін+цистеїн	201±6	253±6	225±5
тироzin	105±3	121±5	148±6
валін	98±3	100±4	67±3
фенілаланін	18±0,5	33±1	36±1
триптофан	41±2	34±1	36±1
Сензит+цистеїн	32±1	58±2	41±1
тироzin	21±1	43±2	28±1
валін	28±1	212±6	67±3
фенілаланін	123±3	507±15	249±7
триптофан	351±10	78±2	21±0,5
Дилтіазем+цистеїн	61±2	219±5	100±3
тироzin	263±9	99±4	202±11
валін	282±8	218±9	225±7

При дослідженні потрійних систем (фармацевтичний препарат + амінокислота + Me²⁺) встановлено, що Ca²⁺ посилює взаємодію зазначених лікарських засобів з фенілаланіном і цистеїном (див. табл.). Вплив іонів біометалів на комплексоутворення їх з триптофаном і тирозином більш диференційований. Іони Ca²⁺ і Mg²⁺ посилюють взаємодію ніфедипіну, значно зменшують міцність зв'язку дилтіазему і практично не впливають на комплексоутворення фенілалкіламінів з триптофаном і тирозином.

Величини констант стійкості бінарних комплексів лікарських засобів з глюкозаміном, як компонентом вуглеводної частини біомембрани, зменшуються: дилтіазем > верапаміл > ніфедипін > сензит. Іони біометалів посилюють процес комплексоутворення цих сполук. Слід зазначити, що міцність комплексів дилтіазему та ніфедипіну з амінокислотами вища, ніж з глюкозаміном, а для фенілалкіламінів ця різниця незначна.

Утворення більш міцних комплексів у потрійних системах порівняно з бінарними зумовлено сполученням катіона біометалу з лігандами по різних функціональних групах при перекритті різних електронних орбіталей.

Аналіз одержаних даних з урахуванням класичних уявлень про донорну здатність гетероатомів показав, що найбільш значущими електронодонорними якостями в молекулах досліджуваних лікарських засобів є третинний атом азоту й ароматична група з електровід'ємним замісником, де переважно і відбувається утворення донорно-акцепторних зв'язків.

Результати проведених досліджень збігаються з даними літератури (4), одержаними розрахунковим методом, і дозволяють висунути гіпотезу про те, що реалізація первинної фармакологічної реакції антигідрозинів з амінокислотами.

антагоністів кальцію здійснюється завдяки донорно-акцепторній взаємодії зазначених фармакофорних груп лікарських препаратів з негативно зарядженою зовнішньою поверхнею біомембрани, яка забезпечується зарядами амінокислот і глікопротеїдів.

Висновки

1. Міцність бінарних комплексів антагоністів кальцію з амінокислотами — фенілаланіном, тирозином і валіном зменшується відповідно: $\text{ніфедипін} > \text{дилтіазем} > \text{верапаміл} > \text{сензит}$.

2. Міцність потрійних комплексів антагоніст кальцію + амінокислота + Ca^{2+} порівняно з бінарними збільшується, коли як другий компонент виступають фенілаланін і цистеїн.

3. Катіони Ca^{2+} і Mg^{2+} посилюють процеси комплексоутворення верапамілу, ніфедипіну, сензиту та дилтіазему з глюкозаміном.

1. *Бударин Л. И., Сахарчук И. И., Чекман И. С. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов.* — К.: Наук. думка, 1985. — 200 с.

2. *Чекман И. С., Горчакова Н. О., Самарский В. А. та ін. // Фармац. журн.* — 1986. — № 3. — С. 62—64.

3. *Ниженковская И. В., Самарский В. А., Самарская Т. Г. // Теорет. и эксперим. химия.* — 1991. — № 2. — С. 249—251.

4. *Hölle Hans-Dieter, Maurhofer E. // Arch. Pharm.* — 1987. — Vol. 320, N 9. — 942 р.

Надійшла в редакцію 24.10.91.

НОВИНИ МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

З досвіду клінічної лікувальної практики

УДК 614.452:615.742:616.36

**С. М. НОВІКОВА, канд. мед. наук Л. Н. БОГАЦЬКА, д-р біол. наук, проф.,
М. І. ФЕДІРКО, канд. мед. наук, Д. М. КОТКО, д-р мед. наук,
О. В. КОРКУШКО, чл.-кор. АН України, проф.**

ВПЛИВ СПОЛУЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЕСЕНЦІАЛЕ ТА АДЕБІТУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО ТА ЛІПОПРОТЕІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРІХ НА ІХС ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Н.-д. ін-т геронтології М-са охорони здоров'я України, м. Київ

Відповідно до сучасних уявлень провідну роль у розвитку атеросклеротичного процесу та його клінічних виявлень відіграє порушення обміну ліпідів (Л) та ліпопротеїдів (ЛП), яке призводить до розвитку дисліпопротеїдемії (ДЛП). Ось чому існуючі підходи до терапії атеросклерозу спрямовані на пошуки ефективних засобів понижения рівня Л і ЛП у крові і тканинах, так званих гіполіпідемічних препаратів. Однією з умов їх ефективного використання є знання конкретних зрушень в обміні Л і ЛП. В раніше проведених дослідженнях (2) було встановлено, що ДЛП у людей похилого та старечого віку характеризуються збільшенням вмісту у крові як рівня ХС, так і тригліциридів (ТГ). Виходячи з цього, для корекції Л та ЛП обмінів при розвитку атеросклерозу у людей похилого та старечого віку було використано препарати з різним механізмом дії, зокрема есенціале та бігуанід-адебіт. До складу препарату есенціале входять есенціальні фосфоліпіди та суміш вітамінів (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12} , нікотинамід, Е), які зумовлюють його гіпохолестеринемічну дію (1,3—5).

Бігуанід-адебіт виявляє гіпотригліциридемічну дію, зменшуючи синтез ТГ у печінці (6).

© Колектив авторів, 1993

Лікування есенціале разом з адебітом проведено у 40 хворих у віці 60—74 років (середній вік — 61,3 року) з коронарною локалізацією атеросклерозу, в яких діагностували хронічну ІХС із стабільною стенокардією II (50 %) і III (50 %) функціонального класів.

Есенціале призначали по дві офіциальни касули тричі на добу, адебіт — по одній таблетці (50 мг) двічі на добу під час їжі. Курс лікування — 4—5 тижнів. Результати проведених дослідів наведені в таблиці.

Вплив курсового (протягом одного місяця) лікування есенціале у сполученні з адебітом на рівень ліпідів та ЛП у крові хворих на ІХС похилого та старечого віку ($M \pm m$)

Показники	До лікування	Після лікування	%	P
Загальний ХС, ммоль/л	$6,71 \pm 0,35$	$5,54 \pm 0,41^*$	-17,4	0,05
Тригліцериди, ммоль/л	$2,55 \pm 0,11$	$1,97 \pm 0,09^*$	-22,7	0,05
ХС-ЛПВШ, ммоль/л	$1,13 \pm 0,08$	$1,15 \pm 0,07$	+1,7	0,05
ХС-ЛПНІЩ+ЛПДНІЩ, ммоль/л	$5,58 \pm 0,31$	$4,41 \pm 0,28^*$	-20,9	0,05
Фосфоліпіди, ммоль/л	$4,47 \pm 0,23$	$4,81 \pm 0,34$	+7,6	0,05
Апо-В ЛП, г/л	$5,8 \pm 0,26$	$4,9 \pm 0,18^*$	-15,5	0,05
Апопротеїн В, г/л	$2,11 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,08^*$	-29,8	0,05
Коефіцієнт атерогенності	$5,75 \pm 0,31$	$3,81 \pm 0,23^*$	-33,7	0,05

* Різниця достовірна.

Одержані результати свідчать про те, що курсове лікування хворих на ІХС літнього та старечого віку есенціале у сполученні з адебітом приводить до значної нормалізації Л і ЛП обмінів. На користь цього свідчить зменшення вмісту атерогенних фракцій Л і ЛП: ХС у середньому по групі на 17,4 %, ТГ — на 22,7 %, апо-В-вмісних ЛП — на 15,5 % у порівнянні з початковим рівнем.

Особливо треба відмітити найбільш значне падіння концентрації апопротеїну В (на 29,8 %) — основного компонента атерогенних ЛП. Згідно з цим відмічено і значне зменшення, поряд з загальним ХС, ХС-ЛПНІЩ і ХС-ЛПДНІЩ. Концентрація ХС-ЛПВШ залишалася без змін. У результаті цих зрушень під впливом лікування спостерігалося зменшення коефіцієнта атерогенності, яке свідчить про значну антиатерогенну дію сполучного застосування есенціале та адебіту.

Аналіз індивідуальних зрушень дав підставу зробити висновок, що найефективнішим є лікування людей похилого та старечого віку, що мають високий рівень ХС атерогенних фракцій ЛП (ЛПНІЩ та ЛПДНІЩ) і низький ХС-ЛПВШ, тобто з характерним для них типом ДЛП.

Одночасно з гіполіпідемічним впливом есенціале з адебітом сприяють нормалізації рівня у крові ряду гормонів, які регулюють ліполіз. Так, під впливом лікування есенціале та адебітом відмічено достовірне підвищення концентрації кортизолу (в середньому на 30 %), а також тенденцію до підвищення концентрації АКТГ у крові.

У більшості хворих на ІХС концентрація простацикліну у крові значно зменшилась (в середньому до 70 ± 11 мг/л), а концентрація тромбоксану підвищилася (до 465 ± 40 мг/л). І лише у 30 % хворих концентрація простацикліну була значно вище норми (в середньому 340 ± 28 мг/л).

Під впливом курсового лікування есенціале та адебітом у хворих на ІХС незалежно від початкового рівня простацикліну спостерігалось його повернення до показників здорових осіб. Вміст тромбоксану при цьому не змінювався і навіть підвищувався. Можливо, така реакція є компенсаторною у відповідь на зниження агрегаційної здатності тромбоцитів під впливом есенціале (3).

Нормалізуючий вплив зазначених препаратів виявляється і в зміні концентрації ПГ Е F₂-альфа, незалежно від їх вихідного рівня у кро-

ві хворих на ІХС. У процесі лікування змінюється співвідношення між стимуляторами (АКТГ, кортизол) та інгібіторами (ПГ) ліполізу, яке призводить у результаті до посилення останнього.

Одержані дані свідчать про вплив комплексної терапії есенціале та адебітом на стан гіпофізарно-надиркової системи та системи ПГ у крові хворих на ІХС. Крім того, есенціальні фосфоліпіди, які є попередниками ПГ, мають властивість поліпшувати обмін ПГ в організмі. Нормалізуючий вплив на гормони чинять і вітаміни, які входять до складу есенціале.

Поліпшення показників Л, ЛП та гормонального обмінів під впливом лікування відбувають значне поліпшення клінічного перебігу захворювання. Це виявляється у значному зменшенні частоти інтенсивності і тривалості приступів стенокардії у 80 % обстежених. Якщо до лікування хворі скаржилися на виникнення приступів болів у ділянці серця в середньому 2—3 рази на тиждень, то після лікування їх частота зменшувалась до 1 разу на тиждень. Відповідно зменшувалась кількість вживаного нітрогліцерину. У 45 % цих хворих біль зовсім зникав. На ЕКГ відмічено поліпшення періоду реполяризації, про що свідчить збільшення суми амплітуд зубців Т у відведеннях Т_I, Т_{II}, Т_{III}, Т_{IV} — Т_{V₅} від 6,6 до 11,06 мм ($p < 0,05$). Крім цього, відмічено підвищення потужності порогового навантаження при велоергометричній пробі (на 15 %) ($p < 0,05$).

У процесі лікування ускладнень або побічних ефектів не спостерігалось.

Висновок

Одержані результати свідчать про терапевтичну ефективність сполучного вживання есенціале та адебіту і дають підставу рекомендувати їх для лікування ДЛП у хворих на ІХС, у тому числі похилого і старческого віку.

1. Белоусова С. С., Богословская С. И., Силахина Л. М. // Кардиология.— 1985.— № 9.— С. 112—116.
2. Богацкая Л. Н., Коркушко О. В., Новикова С. Н. и др. // Механизмы старения и долголетия (Сухуми, сент. 1986 г.): Материалы конф.— Тбілісі: Меццинереба, 1986.— С. 26—28.
3. Болотова Е. И., Соловьев В. В., Озерова И. Н. и др. // Кардиология.— 1988.— № 9.— С. 57—61.
4. Кукас В. Г., Сенік Е. А., Гнєущев Е. Т. и др. // Там же.— 1978.— № 6.— С. 79—82.
5. Kane I. P., Malley M. I. / Med. Clin. N. Amer.— 1982.— Vol. 37.— P. 469—474.
6. Sirtori C. R., Catapano A., Chiselli G. C. et al. // Atherosclerosis.— 1977.— Vol. 26.— P. 79—89.

Надійшла в редакцію 18.03.93.

С. М. Новикова, Л. Н. Богацкая, М. И. Федирко,
Д. М. Котко, О. В. Коркушко

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЕ И АДЕБИТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И ЛИПОПРОТЕИДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ НА ИБС ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Курсове лечение эссенциале в сочетании с бигуанид-адебитом больных ИБС по-жилого и старческого возраста способствует снижению уровня общего ХС, ХС атерогенных фракций ЛП и ТГ в крови, уменьшению коэффициента атерогенности. Одновременно, независимо от исходного уровня, нормализуется содержание в крови гормонов липополитического (АКТГ, кортизол) и антилипополитического (ПГ) действия. Обнаруженные сдвиги сопровождаются улучшением клинического статуса, показателей ЭКГ и ВЭМ-проб. Полученные данные позволяют рекомендовать комбинацию эссенциале и бигуанид-адебита для курсового лечения больных ИБС, в том числе пожилого и старческого возраста.

S. M. Novikova, L. N. Bogatskaya, M. I. Fedirko,

D. M. Kotenko, O. V. Korkushko

EFFECTVOF COMBINED USE OF ESSENTIALE—ADEBIT ON THE LIPID AND LIPOPROTEID METABOLISM IN PATIENTS WITH IHD OF ELDERLY AND OLD AGE

SUMMARY

Course treatment of essentiale in association with biguanid—adebit in IHD patients of elderly and old age favoured reduction of the general cholesterol, atherogenos lipoproteidfractions, TH of the blood, reduction of the atherogeneity ratio. The content of hormones of lipolytic and antilipolytic effect normalized simultaneously. These changes are accompanied by improvement of clinical status, ECG and VEM-tests. Obtained data permit to recommend the combination of essentiale-adebit for course treatment of IHD patients, including the elderly and old.

На допомогу практичним працівникам

УДК 615.074:543:544

П. С. КОЛТУН, зав. контрол.-аналіт. лаб., Л. Б. ЗАВІЙСЬКА, провізор-аналітик,
Л. А. ГУМЕНЮК, канд. фармац. наук

АНАЛІЗ АНТИСЕПТИЧНОЇ РІДИНИ

Контрольно-аналіт. лаб. Вінниц. об-ня «Фармація»,
Вінниц. педагог. ін-т

У медичній практиці широко використовуються багатокомпонентні розчини для ін'екцій (3), зокрема антисептична рідина нижче наведеного складу.

Натрію хлориду 7,0
Магнію сульфату 2,5
Сульфацилу натрію 1,5
Левоміцетину 0,03
Фурациліну 0,02
Води для ін'екцій до 1000 мл

Наявність у зазначеній лікарській формі сульфацилу натрію, який при стерилізації частково розкладається, викликає необхідність виготовляти два розчини: 0,15 % розчин сульфацилу натрію і розчин решти компонентів пропису, який стерилізують в автоклаві при 121 °C протягом — 8—12 хв. Обидва розчини змішують перед введеннем хворому.

Контроль якості даної лікарської форми утруднений у зв'язку з її особливим складом. Оскільки при кількісному аналізі визначення натрію хлориду, магнію сульфату та сульфацилу натрію не викликає утруднень, методики визначення цих інгредієнтів наводимо в короткій

формі. Так, натрію хлорид визначають аргентометрично за Фаянсом (індикатор — бромфеноловий синій), магнію сульфат — комплексометрично при індикаторі хром чорний спеціальний. Сульфацил натрію досить точно титрується методом ацидиметрії або пітрометрії

Утруднення виникають, якщо кількісне визначення фурациліну та левоміцетину проводять об'ємно-аналітичними методами, оскільки наявність інших інгредієнтів може фальсифікувати результати аналізу. Тому ми пропонуємо визначати ці препарати фізико-хімічними методами. Фурацилін визначають фотоколориметричним методом шляхом вимірювання оптичної густини досліджуваного і стандартного розчинів у кюветі завтовшки 5 мм, світлофільтр № 3 (контроль — вода). Як стандарт використовують 0,02 % розчин фурациліну, який спочатку розводили водою в десять разів. Вміст препарату розраховують за формулою

$$\frac{D \times 0,00002 \times 1000}{D_0}, \text{де}$$

D і D_0 — оптичні густини досліджуваного і стандартного розчинів,

0,00002 — вміст фурациліну в 1 мл розчину, г (6).

Результати визначення фурациліну:

$D_0 = 0,330, 0,330, 0,330, 0,330, 0,330$

$D = 0,332, 0,332, 0,332, 0,331, 0,331$

Знайдено фурациліну, г: 0,0201, 0,0201, 0,0201, 0,0201, 0,0201.

Для спектрофотометричного визначення левоміцетину та фурациліну 20 мл досліджуваного розчину переносять у мірну колбу на 100 мл і доводять водою по позначки. Оптичну густину вимірюють

Результати кількісного визначення всіх компонентів досліджуваної антисептичної рідини

Компоненти антисептичної рідини	Метрологічні характеристики					Припустимі відхилення, %, \pm
	K	σ	σ_K	$I_{0,95}$	$A, \%$	
Натрію хлорид	6,94	0,060	0,027	0,075	1,1	3
Магнію сульфат	2,52	0,022	0,01	0,028	1,1	4
Сульфацил натріо	1,52	—	—	—	1,3	5
Левоміцетин	0,0288	0,0012	0,0051	0,0014	4,9	15
Фурацилін	0,0203	0,00042	0,00002	0,00053	2,6	20

при довжинах хвиль 278 та 375 нм (1,5). Як контроль використовують розчин натрію хлориду та магнію сульфату в концентраціях, зазначених у вихідній антисептичній рідині. Контрольний розчин розводять водою у п'ять разів. Результати кількісного визначення фурациліну розраховують за формулою

$$\frac{D_1 \times 100 \times 1000}{20 \times 788 \times 100}, \text{ де}$$

D_1 — оптична густина при довжині хвилі 375 нм,

788 — питомий показник вбирання фурациліну при 375 нм (1,5).

Вміст левоміцетину розраховують за формулою

$$\frac{\left(D_2 - \frac{D_1 \times 455}{788} \right) \times 100 \times 1000}{298 \times 20 \times 100}, \text{ де}$$

D_2 — оптична густина розчину при довжині хвилі 278 нм,
455 — питомий показник вбирання фурациліну при 278 нм (1,5),
298 — питомий показник вбирання левоміцетину при 278 нм.

Вимірювання проводять у кюветі завтовшки 10 мм. Одержані результати наведено в таблиці.

Висновки

1. Запропоновано методику аналізу складної лікарської форми — антисептичної рідини, яку можна використовувати в аптеках та лабораторіях.

2. Результати кількісного визначення компонентів суміші свідчать про достатню точність та відтворюваність методу.

1. Вишневский О. В., Прошунина Д. В., Вовк Н. Б. и др. Приготовление и анализ экстремпоральных мазей для дерматологической практики.— К., 1987.— С. 5—7.
2. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— С. 653, 799.
3. Кондратьева Т. С., Иванова Л. А., Зеликсон Ю. И. и др. Технология лекарственных форм: В 2-х ч.— М.: Медицина, 1991.— Ч. 1.— С. 366.
4. Максютина Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм.— К.: Здоров'я, 1976.— С. 52—58, 148, 151, 158.
5. Максютина Н. П., Каган Ф. Е., Митченко Ф. А. и др. Методы идентификации фармацевтических препаратов.— К.: Здоров'я, 1978.— С. 193—222.
6. Методические указания по приготовлению и контролю качества раствора фурацилина 0,01 % и 0,02 % в условиях аптек.— М., 1989.— С. 16.

Надійшла в редакцію 26.01.93.

НЕКРОЛОГ

УДК 615:95 (ДОМАНЮК)

ФЕДІР КИРИЛОВИЧ ДОМАНЮК

Федір Кирилович Доманюк народився 20 квітня 1929 р. в с. Молчаново Серішевського району Амурської області. Рано, в 12 років, залишився без батька, тому, закінчивши 7 класів, пішов працювати у військову частину іншевцем.

У 1948 р. вступив до медичного технікуму, закінчив перший курс і був направлений на навчання в Омське військово-медичне училище. Після закінчення училища, з 1952 року по 1956 рік, перебував на військовій службі в Німеччині у складі групи радянських військ.

З 1956 по 1961 рік служив у Ленінградському військовому окрузі. Тоді вступив до Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту.

У 1961 році, після звільнення в запас, Федір Кирилович переїхав з сім'єю на Рівненщину і пов'язав свою долю з аптечною службою. Спочатку працював завідующим відділом на обласному аптечному складі, згодом в березні 1962 р., очолив обласний комітет Червоного Хреста, де працював більше чотирьох років, але в січні 1967 року знову повернувся до фармацевтичної роботи. Рік керував обласним аптечним складом, а з січня 1968 року зайняв посаду начальника аптечного управління Рівненського облвиконкому (з листопада 1988 р., у зв'язку з реорганізацією, генерального директора Рівненського обласного виробничого об'єднання «Фармація»), на якій перебував понад 21 рік. Ф. К. Доманюк вніс величезний внесок у розвиток аптечної справи на Рівненщині, побудову і зміцнення її матеріальної бази: за ці роки побудовано більш як 70 аптечних установ, серед них новий корпус аптечного складу, 8 міжлікарнійних аптек, 11 нових приміщень центральних районних аптек, літню базу відпочинку в с. Решуцьк, і останнє будівництво Ф. К. Доманюка — новий лабораторний корпус з аптекою в центрі міста Рівного.

Федір Кирилович усе життя працював у тісному контакті з усіма службами охорони здоров'я, користувався великим і заслуженим авторитетом. За багаторічну і самовіддану працю був нагороджений урядовими нагородами, знаком «Відміннику охорони здоров'я». У 1988 р. Ф. К. Доманюку було присвоєне почесне звання Заслуженого працівника охорони здоров'я Української республіки.

Ф. К. Доманюк був принциповим і справедливим керівником, людиною з добрим серцем і відкритою душою. Завдяки великому практичному і життєвому досвіду він для багатьох з нас став наставником і вчителем; міг строго спітати за недоліки і змів знайти для кожного слова підтримки в скрутну хвилину, порадити, допомогти.

Федір Кирилович мав гарну сім'ю: разом з дружиною виховав двох дочок, підростають дві онучки.

У жовтні 1989 р. у зв'язку з виходом на пенсію Федір Кирилович був звільнений з посади генерального директора об'єднання «Фармація», але, маючи неспокійну згадку, не міг лишатися острівно від громадського життя. Після короткого перепочинку продовжував працювати в системі охорони здоров'я.

Науково-виробниче об'єднання «Фармація»,
фармацевтичне товариство України,
редакція «Фармацевтичного журналу»



УДК 615.32

Перевозченко І. І., Заверуха Б. В., Андриенко Т. Л. Лекарственные растения. К.: Урожай, 1991. — 220 с.

В останні десятиліття людство стало сумніватись у своїй мудрості щодо результативності нових препаратів, синтезованих у хімічних лабораторіях. Часто негативні наслідки застосування хімічних препаратів не виявляються при короткочасному їх вживанні, але можуть бути небажаними при регулярному застосуванні. А хворіємо все частіше, і в похилому віці таблетки стають нашим постійним супутником. В результаті діє старе правило: одне лікуємо — інше калічимо. Таких недоліків позбавлені препарати, виготовлені на основі природної рослинної сировини — лікарських трав, чагарників і дерев. Препарати з рослин мають м'яку і комплексну дію на організм, не викликають побічних ефектів і їх важко передозувати.

Щоб лікарська рослина могла принести користь для здоров'я людини, слід вивчати кожний вид: його хімічний склад, розповсюдження у природі, правила заготівлі і збирання, морфологічні ознаки. Це завдання автори добре оформлено щодо по-ліграфії рецензованої книги вирішили для 161 виду рослин.

Опису рослин передує невелика глава «Сучасний стан запасів лікарських рослин на Україні і питання їх охорони», з якої ми д'знаємося, що нині в Україні по-справжньому заготілюють лише 50 видів у сумарній кількості 6—7,5 тис. тонн лікарської сировини. Основними районами заготівлі є Полісся, Лісостеп і Карпати. Менше сировини збирають у Степу та в Криму. Багато лікарських рослин за своєю природою є рослинами пустирів, рудералами. Їх збирають у полезахисних лісомсугах, протиерозійних насадженнях, на перелогах, збитих вигонах, на пустырях тощо. З цієї причини загальні запаси лікарської сировини в Україні автори обчислюють у 5 млн. тонн, але експлуатаційні запаси, які можна вилучити з природи без риску знищити ці види, звичайно набагато менші. Проте очевидно, що між реальними заготовками і можливостями є немалій розрив і тому резерви заготівлі лікарської сировини в республіці ще розкриті не повністю. Однак волова оцінка запасів сировини надто рискована і тому для ряду видів навіть збереження сучасних обсягів заготівель є згубним.

Найменш безпечною є заготівля лікарської сировини, що являє собою плоди і квіти. Наприклад, для деревних і чагарникових видів, з яких збирають квіти або плоди (з повним додержанням правил заготівлі), цілком можливе значне збільшення збору. Ці рослини щорічно дають більш-менш стабільний врожай сировини. Є великі сировинні ресурси таких видів, як бузина чорна (квіти), липа (цвіт), береза (броньки), горобина (плоди), глід

(квіти, плоди), вільха (плоди), малина (плоди), сосна (броньки), шишіна (плоди), черемха (плоди) та ін. Також порівняно малобезпечним є збирання листя і надземних частин рослин без порушення підземних частин, де розташовані бруньки відновлення. Значні запаси сировини багаторічних трав'янистих рослин, у яких збирають траву і листя, що дає їм можливість поновлювати підземні органи. Це кропива дводомна (листя), чистотіл, великий (трава), спориш звичайний і гірчак почечуйний (трава), подорожник великий (листя), дерев'я звичайний (трава), полин гіркий і звичайний (трава), грицики (трава), хвощ польовий (трава), череда трироздільна (трава) та багато інших. Одночасно для рослин, в яких заготовляються підземні органи, або для видів з обмеженою по запасах популяцією необхідно знизити норму збору. Автори зазначають, що цині різко скоротилися запаси сировини таких цінних лікарських рослин, як лепеха, бобівник трилистий, конвалія звичайна, синюха голуба, оман високий, калган, наперстянка великоцвіткова, сухоцвіт болотний, змійовик, цмин піщаний, ромашка лікарська та ін. Майже повністю вичерпані ресурси для заготівлі валеріані лікарської, горицвіту весняного, золототисячника малого, алтеї лікарської, барвінку малого, осоки горбової (с. 7).

Уникнути порушення принципу максимально допустимого відіbrання врожаю популяції можна лише у випадку, якщо буде проведена інвентаризація запасів сировини по видах і здійснюватиметься постійний моніторинг за видами, запаси яких скорочуються. Крім того, необхідно широко впроваджувати лікарські трави в культуру.

Нині під плантації зелених ліків в Україні виділено 10 тис. га. Однак для вирощування лікарських трав можна використовувати місця, які не входять в орні угіддя. Автори вважають, що при створенні полезахисних лісомсуг, протиерозійних насаджень і лісокультур слід висаджувати трав'янисті, чагарникові, деревні лікарські рослини, зокрема калину, глід, аронію, бузину, горобину, черемху, липу, шишіну, терен, звіробій, материнку, буркун та ін. На земельних ділянках сільських лікарень, школ, будинків відпочинку, санаторіїв доцільно створювати спеціалізовані «аптекарські городи» для вирощування дефіцитних лікарських рослин, щоб зібрану сировину здавати аптекам. Широка мережа таких ділянок згодом могла б стати постійним джерелом цілющої фітосировини (с. 9).

Основна частина книги містить опис лікарських трав за вже описаною схемою з наведенням ретельно виконаних мальонків, які допоможуть читачеві розшукувати рослину у природі. Для кожної рослини зазначено її застосування в науковій та

© Б. М. Міркін, Л. Г. Наумова, 1993

народній медицині. Таким чином, по цій книзі можна не тільки навчитися розшукувати, правильно збирати й охороняти лікарські рослини, а і дізнатися про те, як ними можна вилікуватись. Зрозуміло, що самолікування — досить небезпечна справа, проте при консультації у лікаря читац книги зможе сам заготовити потрібні трави, для підтримування стану свого здоров'я.

Для деяких родів наведена етимологія латинських, українських та російських назв. Так, наприклад, пояснюється, що назва осоки Carex походить від латинського слова, що означає «не мати чогось небудь», оскільки чоловічі колоски не утворюють плодів. Назва Galeopsis (жабрій) походить від латинських слів «схожий на кішку» через м'яке опушчення рослини, Galium (підмаренник) — від грецького слова, що означає «молоко», оскільки підмаренники нібито викликають зброджування молока, і т. д. Українська назва парила пов'язана з тим, що рослина використовувалася для відпарювання бочок знищення неприємного запаху. Рід Вовче тіло названий так тому, що у рослини вигнуте стебло, і т. д.

Наведено також цікаві дані про використання деяких видів у більш широкому спектрі можливостей, ніж фітотерапія. Наприклад, плющ є важливим елементом зеленого будівництва (фітодизайн житлових приміщень і оранжерей).

Текст характеристик рослин написаний дуже конкретно і чітко, причому для тих видів, які можуть бути введені у культуру, зазначені ще і способи вирощування. Це дасть можливість, особливо сьо-

годні, коли кількість землевласників і площа земельних наділів значно зросла, тримати зелену аптеку на власному городі. Так, автори пропонують вирощувати алтею лікарську, аїс звичайний, валеріану лікарську, звіробій звичайний, мелісу лікарську, м'яту перцеву, синюху звичайну, проте рецензенти, вважають, що цей список занадто великий. Наприклад, у новій книзі А. М. Рабіновича (1989 р.) про лікарські трави, які можна вирощувати у власних садах і на городах, з числа видів, що включені в рецензовану книгу, зазначені бузина чорна, змійовик, оман високий, материнка, калина звичайна, коріандр посівний, кронива дводомна, родовник лікарський, перстач прямостоячий, підбіл, ялівець звичайний, подорожник великий, солодка гола, вовчуг польовий, кмин звичайний, деревій звичайний, фіалка триколірна, хмель звичайний, череда трироздільна, чистотіл великий, шиншина звичайна.

Рецензована книга є дуже корисною і змістовою. Однак список видів обмежений в основному тими, що використовуються у класичній науковій медицині. Книга матиме високий попит і, напевно, перевидаватиметься. У друге її видання корисно було б включити у перелік описаніх видів і лікарські рослини народної медицини.

Б. М. МІРКІН, д-р біол. наук,
проф. Башкир. держ. ун-ту,
Л. Г. НАУМОВА, канд. біол. наук, доц.

Надійшла в редакцію 16.10.92.

КЕРІВНИЦІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ УСТАНОВ!

Передплатуйте «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ» —
професійний журнал фармацевтичної галузі —
на 1994 р.

Передплатна ціна на рік — 4800 крб.
Індекс 74522

Редакція

СОДЕРЖАНИЕ

АКАДЕМИЯ НАУК ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ УКРАИНЫ. 3. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ В УКРАИНЕ. Кащерская В. Н. О создании в Украине Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств Министерства здравоохранения и концептуальные основы ее деятельности. 5. Варченко В. Г. «Укрфитотерапия» приглашает к сотрудничеству. 11. Литошенко Н. А. Химико-фармацевтическое объединение «Дарница» и его производственная программа. 14. ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ В ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД К РЫНКУ. Омельченко А. Г. Организация лекарственного обеспечения населения в Харьковском областном ПО «ФАРМАЦИЯ» в новых экономических условиях. 18. ФИТОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ. Дрозд Г. А. Проблемы фитотерапевтических кадров. 27. МЕНЕДЖМЕНТ. МАРКЕТИНГ В ФАРМАЦИИ. Мнущко З. Н. Бовкун Л. П. Хименко С. В. О формировании рынка витаминных препаратов. 30. ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. Блавацкая О. Б. Знаевская А. В. Парновский Б. Л. Методический подход к расчетам «taxa laborum» глазных капель. 33. ДИСКУССИЯ. Гром О. Л., Зименковский Б. С., Слтыня М. Л., Громовик Б. П. Пути совершенствования системы управления медикаментозным обеспечением населения и лечебно-профилактических учреждений. 37. ТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ. Зареченский М. А., Петухова И. Ю., Гайдукевич А. Н. Ионоселективные электроды как индикаторные при потенциометрическом титровании лекарственных препаратов. 40. Ярош А. К. Ингибиторы энкефалина: как потенциальные обезболивающие препараты. 44. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Болотов В. В. Айчеу Берихе Адхане, Карпушина С. А. Сравнительная оценка методов выделения дезоксигенана из биологического материала. 49. Сеникова И. Г., Мезин И. А., Темиров Ю. П., Швец В. И., Краснопольский Ю. М. Выделение и очистка тестикулярной гиалуронидазы. 53. Царевская М. Н., Савченкова Л. В., Битюкова Т. А., Гудзенко А. П. Кинетика мембранный проницаемости салициловой и ацетилсалициловой кислот и их комбинаций с другими лекарственными средствами. 56. Руденко В. П., Сербин А. Г. Построение листка и генеративных органов мелколепестника канадского. 60. Гром О. Л., Громовик Б. П., Грицишин И. М. Анализ информационного потока по фармакогенозии. 63. ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ. Левин М. Г., Асмолова Н. Н., Гризодуб А. И., Лотвин Б. М., Курилкина И. В., Казаринова З. М., Емельянов В. И., Георгиевский В. П. Определение морфина, кодеина, тебаина, наркотина и промедола в сточных водах и воздухе рабочей зоны производства инъекционных лекарственных средств. 67. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Мандриченко Б. Ю., Мазур И. А., Ткаченко Г. И., Бровко С. В., Стеблюк П. Н. Синтез и биологическая активность 2,4-дизамещенных-6-метилпиримидина. 72. Калашников В. П., Попова Т. Г., Шкадова А. И. Фотоэлектроколориметрическое определение фалимента в лекарственных формах. 74. Кубрак З. В., Попова В. И. Определение этацизина в крови и моче. 76. Фартушный А. Ф., Сергеева А. Э., Квасов Э. В. Определение но-шпы, анальгина и некоторых опиатов при отдельном и совместном их наличии в биологическом материале. 78. Яссер Мохамед Саид Абдель Гани Мохамед, Борзунов Е. Е., Али Хасан Нада. Приготовление и исследование микрокапсулированных препаратов фенигидина. 80. Кузьменко С. А. Влияние таурина на метаболические процессы в крови человека, инкубированной с ядом бледной поганки. 82. Чекман И. С., Ниженковская И. В., Полякова И. Ф., Самарский В. А., Осадчая С. М. Исследования комплексообразования азотсодержащих лекарственных средств из группы антагонистов кальция с аминокислотами и глюкозамином. 84. НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ, ИЗ ОПЫТА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ. Новикова С. М., Богацкая Л. Н., Федирко М. И., Котко Д. М., Коркунчик О. В. Влияние сочетанного использования эссенциала и адебита на показатели липидного и липопротеинового обменов у больных ИБС пожилого и старческого возраста. 86. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКИМ РАБОТНИКАМ. Колтун П. С., Завайдская Л. Б., Гуменюк Л. А. Анализ антисептической жидкости. 89. НЕКРОЛОГ. 91. РЕЦЕНЗИИ. 92.

**ДО ВІДОМА МЕДИЧНИХ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ!**

*Орендне Київське виробниче хіміко-фармацевтичне
об'єднання «ДАРНИЦЯ»
освоїло випуск лікарського засобу*

«МЕФЕНАМИНОВА КИСЛОТА»

в таблетках по 0,25 і 0,5 г

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- Активні форми ревматизму,
- Інфекційно-алергічний міокард,
- Інфекційний неспецифічний (ревматоїдний) поліартрит,
- Артральгічні і м'язові болі,
- Головний і зубний біль,
- Як жарознижувальний засіб при різних гарячкових станах,
- При непереносності ацетилсаліцилової кислоти.

Препарат вживають всередину після їди, запиваючи молоком, чаєм або водою. Лікування триває 20—45 днів.

Дози: для дорослих — по 0,5 г 3—4 рази на день, для дітей від 5 до 10 років — по 0,25 г 3—4 рази на день, старше 10 років — по 0,3 г 3—4 рази на день.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, різні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту. З обережністю призначають при захворюванні кровотворних органів і нирок.

*Наша адреса: 252093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13
Тел. 556-00-72, телегайн 131593*

ОКВХФО «ДАРНИЦЯ»

*Орендне Київське виробниче хіміко-фармацевтичне
об'єднання «ДАРНИЦЯ»
на основі відомого всім «ПАРАЦЕТАМОЛУ»
освоїло випуск таблеток*

«АСКОПАР», «ПАФЕИН», «ЦИТРОПАК»

*з вираженими жарознижувальними, болетамувальними
і протизапальними властивостями.*

Склад таблеток:

«АСКОПАР» Парацетамолу
 Кислоти ацетилсаліцилової по 0,2
 Кофеїну 0,04

«ПАФЕИН» Парацетамолу 0,5
 Кофеїну 0,05

«ЦИТРОПАК» Парацетамолу 0,18
 Кислоти ацетилсаліцилової 0,24
 Кофеїну 0,03
 Кислоти лимонної 0,02

*До цієї ж групи препаратів належать аналог аскопару
«АСКОФЕН» і аналог цитропаку **«ЦИТРАМОН»**, що також випускаються ОКВХФО «Дарниця»*

«АСКОФЕН»
Кислоти ацетилсаліцилової
Фенацетину по 0,2
Кофеїну 0,04

«ЦИТРАМОН»
Кислоти ацетилсаліцилової 0,24
Фенацетину 0,18
Кофеїну 0,03
Кислоти лимонної 0,02

Відмітності у складі таблеток дозволяють лікарю підібрати найбільш придатний для хворого препарат.

*Наши адреса: 252093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13
Тел. 556-00-72, телеграф 131593*

ОКВХФО «ДАРНИЦЯ».

ШВЕДСЬКИЙ ГІРКИЙ БАЛЬЗАМ БІТТНЕРА

Original großer Schweden bitter

Легендарна мікстура, що виготовляється з 24 цілющих трав,
має універсальну лікувальну силу без побічних явищ
і випускається вже понад 250 років

поліпшує функцію печінки, нирок,
сприяє впливав на функцію шлунка
і мікрофлору кишечника,
сприяє всмоктуванню вітамінів
і мінеральних речовин,
знешкоджує токсичні речовини,
виводить радіонукліди,
позитивно впливає на нервову систему,
сприяє нормалізації імунної
та ендокринної системи,
має протизапальні властивості,
придатний для діабетиків,
оскільки не містить цукру.



ОРИГІНАЛЬНИЙ РЕЦЕПТ І ЕКОЛОГІЧНО ЧИСТА СИРОВИНА
ГАРАНТУЮТЬ ЯКІСТЬ І ВИСОКИЙ ЛІКУВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
БАЛЬЗАМУ БІТТНЕРА

252032 Київ, вул. Комінтерну, 16
тел.: 244-29-69, СП «МЕДЛІК»

BITTNER



RHÔNE-POULENC RORER

**ОДНА З НАЙВІДОМІШХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ФІРМ СВІТУ**

**ПРОПОНУЄ
на фармацевтичний ринок України
ТАКІ ПРЕПАРАТИ:**

ПЕФЛАЦИН (Пефлоксацин)
Антибіотик широкого спектра дії

СЕКТРАЛЬ (Ацебутолол)
Кардіоселективний бета-блокатор

НІТРОНГ (Нітрогліцерин)
Коронаорозширювальний засіб

ПРОФЕНІД (Кетопрофен)
Нестероїдний протизапальний засіб

МААЛОКС
Антацидний засіб

ІМОВАН (Зопіклон)
Сноторвний засіб

ЕСЕНЦІАЛЕ ФОРТЕ
Мембронотерапевтичний засіб

ЛІПОСТАБІЛ ФОРТЕ
Для нормалізації ліпідного обміну

ХОЛАГОГУМ
Для лікування жовчного міхура,
печінки і підшлункової залози

ФЕРЛЕЦІТ
Для лікування залізо-дефіцитної
анемії

БЕЛУСТИН (Ломустин)
Протипухлинний засіб

ДЕТИЦЕН (Дакарбазин)
Протипухлинний засіб

БЕЛКОМІЦИН (Коліміцин)
Ефективний антибіотик

ФЛАГІЛ (Метронідазол)
Для лікування анаеробної інфекції,
амебіазу, лямбліозу і трихомоназу

ГЛЮКАНТИМ
Для лікування лейшманіозу

НЕЙРОЛЕПТИКИ

ПІПОРТИЛ, таблетки, краплі,

ПІПОРТИЛ 14, ампули

МАЖЕПТИЛ, таблетки, ампули

НЕУЛЕПТИЛ, капсули

ТЕРАЛЕН, таблетки, ампули, краплі

**ЛІКУВАЛЬНІ ЧАЇ
ФІРМИ «НАТТЕРМАНН»**

БРОНХІКУМ, від кашлю

ХОЛАФЛЮКС, жовчогінний

ДЕПУРАФЛЮКС, проносний

НЕРВОФЛЮКС, заспокійливий

УРОФЛЮКС, сечогінний

Адреса Представництва фірми РОН-Пулленк РОРЕР:

117049, Москва, вул. Митна, 1, прим. 9,
тел.: 230-02-43, 230-02-32, 230-02-54, Факс: 230-29-82