

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



ВИДАЄТЬСЯ
ЩОКВАРТАЛЬНО
З ДОДАТКАМИ

№3-4'94



Засновники

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ ФІРМА
«МАГІСТР»

Спонсори

УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ФІРМА «МАГІСТР»
СП ГЕДЕОН РІХТЕР-УКРФАРМ
ХАРКІВСЬКИЙ НДІ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ
ім.І.І.МЕЧНИКОВА
ЛУГАНСЬКЕ ОДКВП «ФАРМАЦІЯ»
ОДЕСЬКЕ ВО «ФАРМАЦІЯ»
СУМСЬКЕ ВО «ФАРМАЦІЯ»
ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА «ЗДРАВЛЄ» (ЛЕСКОВАЦ)
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «НОВОФАРМ» (м.Харків)
ПІДПРИЄМСТВО «БІОЛІК»

Головний редактор В.П.Черних
Заступник головного редактора І.М.Перцев
Відповідальний секретар Т.В.Жукова

Редакційна колегія:

С.А.Андронаті, П.О.Безуглій, Ю.Л.Волянський, В.П.Георгієвський, В.І.Грищенко,
Т.А.Грошовий, Ю.І.Губський, О.П.Гудзенко, С.М.Дроговоз, Б.С.Зіменковський, Т.Г.Ка-
ленюк, В.М.Кашперська, О.І.Климов, О.Ф.Кромар, М.О.Лозинський, Л.Т.Малая,
В.І.Мальцев, Л.М.Марковський, З.М.Мнушко, В.Д.Орлов, О.І.Павлій, В.В.Полторак,
М.С.Пономаренко, С.Г.Роспутняк, Б.А.Самура, А.М.Сердюк, О.В.Стефанов,
Ю.П.Теміров, О.І.Тихонов, В.М.Толочко, Н.І.Шарикіна, В.С.Яворський, Л.В.Яковлева

Редакційна рада:

М.Т.Алюшин (Москва), Р.О.Беряк (Львів), В.Г.Беліков (П'ятигорськ), В.І.Бобовников
(Одеса), А.Л.Бойко (Київ), В.Д.Головка (Чернігів), В.П.Гореньков (Мінськ), О.І.Гризо-
дуб (Харків), Р.Д.Дільбарханов (Алмати), Д.І.Дмитрієвський (Харків), В.О.Заболот-
ний (Харків), Ю.М.Краснопольський (Харків), Ю.Ф.Крилов (Москва), І.Й.Кузьменко
(Київ), В.К.Лєпахін (Москва), І.А.Мазур (Запоріжжя), Б.Л.Парновський (Львів),
В.І.Прокопiшин (Кишинів), В.О.Северцев (Москва), А.Л.Сятиня (Ужгород), Е.Л.Тара-
сявічус (Каунас), В.В.Тимофєєв (Харків), М.М.Тимченко (Харків), В.М.Федоров
(Харків), В.С.Черниш (Черкаси), А.М.Чернов (Харків), Ю.О.Шаранін (Луганськ)

Адреса для листування: 310002, м.Харків, вул.Пушкінська, 53, Українська фармацевтична академія,
редакція журналу «Вісник фармації», тел.(0572)45-00-86

Редактор А.Л.Краснікова
Художній редактор О.М.Олефір
Фото І.Р.Жеребкін
Коректор Н.І.Голубєва
Технічні редактори: А.В.Головченко, І.Є.Давиденко

Підписано до друку 30.12.94 Формат 60х84 1/8 Папір крейдяний Друк офсетний. Умовн.друк.арк.19,53
Обліков.-вид.арк.21,0 Тираж 5000 прим. Замовлення N 4-1102

Надруковано в друкарні видавництва «ХАРКІВ» 310037, м.Харків, пр.Московський, 247

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

Формування ідеології розвитку фармацевтичної галузі України, залучення широкого кола фахівців до всебічного висвітлення і вирішення проблем лікарського забезпечення населення нашої держави — основні призначення нашого журналу.

Цей номер «Вісника фармації» присвячений такій важливій проблемі, як виробництво ліків. Вкрай загострена ситуація з ліками вимагає від державних структур звернути увагу на кризовий стан вітчизняної фармацевтичної промисловості і взяти конкретних заходів щодо її відродження. Слід визначити найбільш актуальні та ефективні за сучасних умов принципи державної стратегії у відношенні розвитку галузі. Ці принципи викладені у проекті Концепції розвитку медичної і мікробіологічної промисловості, який надруковано у цьому номері журналу.

Становлення і відродження фармацевтичної промисловості може здійснюватись по-різному: шляхом реконструкції і модернізації діючих підприємств, розміщення на них сучасного технологічного обладнання, будівництва нових заводів «під ключ», використання потужностей оборонного комплексу і, кінець кінцем, за рахунок створення малих підприємств.

«Не гаяти часу!» — таке стоїть сьогодні завдання, яке передбачає використання всіх можливостей для вирішення проблеми ліків. Безперечно, провідне місце у їх виробництві повинно належати великим державним підприємствам, які мають відповідну матеріальну базу та кваліфікований персонал. Навіть за існуючих важких умов більшість підприємств державного сектора знайшла резерви для оновлення номенклатури ліків і розвитку нових напрямів діяльності, що допомагають вижити. Прикладом може служити діяльність Харківської фармацевтичної фірми «Здоров'я», ХФЗ «Красная звезда», підприємства «Біолік», Одеського ВХФО «Біостимулятор», дослідного заводу ДНЦЛЗ, фірми «Дарниця», ВХФО «Львівфарм», Дніпропетровського ХФЗ «Лікхім» та інших.

Але реалії сьогодення свідчать, що суттєвим резервом насичення України ліками є утворення суб'єктів ринкової економіки: різноманітних фірм, асоціацій, товариств, спільних підприємств і т.п. Процес створення таких структур не тільки данина часу, а й

практична необхідність, бо він сприяє розвитку здорової конкуренції, зниженню цін на ліки і насиченню ними ринку.

Важливим є розуміння того, що тільки через налагодження виробництва ліків можна подолати кризу у лікарському забезпеченні. Тому слід вітати зусилля тих, хто саме виробництву ліків присвячує свою діяльність, пристосовуючи передові зарубіжні технології до нашої матеріальної бази, налагоджуючи виробництво відомих у всьому світі «generics» препаратів. Одним з варіантів швидкого розв'язання проблеми ліків на сучасному етапі може стати залучення іноземних фірм до їх виробництва, використання їх інвестицій на придбання сучасного обладнання і передових технологій, закупівлю субстанцій та деяких компонентів матеріалів. Прикладом такого співробітництва є спільне українсько-бельгійське підприємство «MAGIC», яке діє на підставі довгострокового та взаємовигідного договору з Європейським Центром прикладних терапевтичних досліджень. Фірмою-інвестором «CERTA» (Бельгія) поставлене сучасне технологічне обладнання для виготовлення желатинових капсул, таблеток, мазей, супозиторіїв для чотирьох вікових категорій хворих. Сьогодні СП «MAGIC» з дозволу Фармакологічного Комітету виробляє 16 зареєстрованих в Україні «generics» препаратів різних фармакологічних груп: індометацин, диклофенак, ніфедипін, лоперамід, троксевазин, прометазин, піроксикам, пропранолол, діазепам та інші, на які готується необхідна НТД.

Останнім часом постала необхідність подбати про виробництво свого інсуліну, налагодити стабільний випуск вакцин, сироваток.

Однак, навіть при найсприятливіших обставинах створення підприємств та-

кого профілю — надто важка і копітка справа. Це стосується перш за все дотримання технологій та контролю якості ліків на всіх етапах їх виробництва. В Україні сьогодні є все для того, щоб забезпечити випуск високоякісних лікарських препаратів. Плідно працюють Державний Комітет медичної та мікробіологічної промисловості, Фармакологічний та Фармакопейний Комітети МОЗ України, Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів, Державний науковий центр лікарських засобів, створюється система розробки і атестації державних стандартних зразків лікарських препаратів. Через недосконалість законодавчої бази існує чимало організаційних та фінансових труднощів. Є вони і в сфері реалізації готової продукції. В різних регіонах України створено вже багато таких підприємств. І це добре. Такі виробництва разом з державними підприємствами створюють фармацевтичний ринок, вирішують одне завдання — допомогти хворій людині, забезпечити її ліками, подовжити її життя.

Крім того, своє місце у виробництві повинні знайти сотні розробок учених, які десятиріччями не знаходили впровадження. Треба об'єднати зусилля учених, менеджерів, виробничників і забезпечити підтримку з боку держави.

Запрошуємо всіх причетних до виробництва ліків виступити на сторінках журналу. Впевнений, що у наших підприємців як старого, так і нового покоління є досвід, яким можна поділитись з колегами.

«Вісник фармації» чекає на Вас!

Головний редактор
В.П. Черних

Виробництво ліків і ветеринарних препаратів належить до найбільш пріоритетних та соціально значущих напрямків розвитку і структурної перебудови економіки України. Від стану справ у цій галузі в значній мірі залежать можливості держави щодо збереження здоров'я нації та укріплення економічної незалежності. Суттєве прискорення розвитку медичної і мікробіологічної промисловості та поліпшення на цій основі забезпечення народного господарства ліками і засобами ветеринарного призначення обумовлені перш за все такими причинами:

— перетворенням України в незалежну державу, що має відтепер самостійно піклуватися про здоров'я та рівень життя населення;

— необхідністю змін в структурі галузі, викликаних розпадом єдиного технологічного простору у виробництві ліків, що мав колишній Союз і держави Ради Економічної Взаємодопомоги;

— потребами підвищення технічного рівня, ефективності та конкурентоспроможності галузі в умовах формування ринкових відносин.

Незважаючи на вже прийняті Урядом рішення з питань розвитку медичної і мікробіологічної промисловості, ситуація з виробництвом ліків та забезпеченням ними населення залишається незадовільною, а по деяких групах ліків навіть критичною. Це зумовлено недостатнім фінансовим забезпеченням намічених заходів та відсутністю комплексної державної політики щодо шляхів та методів ефективного забезпечення населення України ліками та препаратами ветеринарного призначення.

В Концепції визначаються найбільш актуальні та ефективні за сучасних умов принципи розбудови державної стратегії у вирішенні цієї проблеми. Крім того, положення Концепції можуть стати основою для розробки Комплексної національної програми розвитку медичної і мікробіологічної промисловості та поліпшення забезпечення населення ліками.

Журнал «Вісник фармації» надає свої сторінки Голові Держкомітету з медичної та мікробіологічної промисловості при Кабінеті Міністрів України Олександру Феодосійовичу Крамару для викладення основних положень проекту концепції розбудови фармацевтичної промисловості та підвищення рівня забезпечення ліками населення України.

Запрошуємо висловити свою думку з цієї важливої проблеми вчених та провідних фахівців галузі.

КОНЦЕПЦІЯ розвитку медичної і мікробіологічної промисловості та поліпшення забезпечення лікарськими і ветеринарними препаратами населення України

1. Обґрунтування необхідності розбудови власної медичної і мікробіологічної промисловості України

1.1. Оцінка потреб держави в ліках і засобах ветеринарного призначення та рівня їх задоволення

Для нормального функціонування системи охорони здоров'я Україна потребує більш як три тисячі найменувань лікарських препаратів. Потреба в них задовольняється таким чином: власне виробництво — 11%, поставки з Росії — 68%, імпорт з інших країн — 21%. Розпад економічних зв'язків, погіршення фінансового становища підприємств і держави в цілому призвели до суттєвих змін в структурі інтегрованих зв'язків України щодо забезпечення ліками та субстанціями для їх виготовлення. За три останні роки (включаючи 1993-й) асортимент лікарських засобів та препаратів, що надходили з Росії, скоротився майже в 7 разів (з 2101 до 300 найменувань), а імпорт — в 5 разів (з 646 до 130 найменувань).



Голова державного комітету України з медичної та медикобіологічної промисловості академік Крамар Олександр Феодосійович. Закінчив Київський політехнічний інститут (1968 р.). Інженер—механік за фахом. Працював на Шосткінському хімічному комбінаті (1968–1976 р.), потім заступником генерального директора концерну «Укрмедбіопрот» з інвестиційної політики. З 1993 р. очолює державний комітет.

Незважаючи на збільшення обсягів та номенклатури ліків власного виробництва в 1993 році, попит був задоволений лише на 12% від загальної потреби в ліках, а з врахуванням зовнішніх поставок рівень задоволення потреб на охорону здоров'я склав тільки чверть від необхідного.

Що стосується ветеринарних препаратів, то потреба в них сьогодні задовольняється по окремих групах тільки на 13-42%.

1.2. Аналіз сучасного стану фармацевтичної промисловості та потенціальних можливостей її розвитку

Сучасне становище з виробництвом ліків в Україні є наслідком того розподілу праці, що склався ще в межах колишнього Союзу, коли задоволення потреб України в лікарських препаратах орієнтувалось головним чином на поставки з Російської Федерації та інших держав — членів РЕВ. В Україну надходило більш як 80% сировини для виробництва готових лікарських препаратів, в тому числі таких життєво важливих, як інсулін, антибіотики, кортикостероїди, протиракові, серцево-судинні, антиастматичні, а також засоби для наркозу та наркотичні аналгетики.

Фінансування власної фармацевтичної промисловості тривалий час здійснювалося за залишковим принципом. За останні двадцять років в Україні не було збудовано жодного хіміко-фармацевтичного заводу. Основні виробничі фонди діючих підприємств зазнали морального та фізичного старіння, їх знос сьогодні становить 70-80%. Доля ручної праці на підприємствах сягає 40% і більше.

Обсяги фінансування на створення нових лікарських препаратів у 5-6 разів відстають від потреби.

В умовах дезинтеграції колишнього Союзу Україна залишилась без достатньої кількості науково-дослідних організацій, які спроможні виконувати весь комплекс робіт від фундаментальних розробок до створення нової техніки, готових лікарських препаратів та впровадження технологій їх випуску. В галузі відсутній контроль за виробництвом та визначенням якості препаратів у відповідності з вимогами міжнародних стандартів. Все це робить навіть ту обмежену кількість медичних препаратів, що виробляє вітчизняна промисловість, неконкурентоспроможною на зовнішньому ринку.

Критичне становище, що склалося в Україні з забезпеченням ліками, ускладнюється недосконалістю, а здебільшого відсутністю законодавства в галузі розробки, виробництва, контролю якості та збуту ліків, яке, з одного боку, стимулювало б виробників, а з другого — захищало споживачів від надмірно дорогої або неякісної фармацевтичної продукції.

В галузі працює 65 підприємств і три науково-дослідних інститути. В Україні є наукові центри з синтезу біологічно активних речовин, що діють на базі інститутів АН України та вищих медичних учбових закладів. Певні можливості щодо розширення наукової та виробничої бази фармацевтичної промисловості відкривають конверсія оборонних підприємств і диверсифікація хімічних підприємств тонкого органічного синтезу.

Потенціал власної фармацевтичної промисловості може суттєво збільшитися також за рахунок налагодження взаємодії українських підприємств з закордонними партнерами у створенні замкнених технологічних циклів з виробництва лікарських препаратів.

Сировинна база України створює сприятливі умови для розгортання виробництва багатьох видів сучасних фармацевтичних препаратів на основі використання хімічних продуктів коксування вугілля і нафтопереробки, рослинної сировини, продуктів тваринництва та хімічних речовин природного походження.

1.3. Досвід забезпечення фармацевтичною продукцією в зарубіжних країнах

За останні роки, особливо після економічної кризи 70-х років, виробництво фармацевтичних препаратів майже у всіх провідних країнах світу набуло особливо прискореного розвитку. Крім соціального значення фармацевтичної продукції слід враховувати суттєві економічні переваги, які передбачають «високу» наукоємність фармацевтичного виробництва, а саме:

— освоєння нового оригінального препарату робить виробника практично недосяжним для конкурента;

— екологія фармацевтичних виробництв менш обтяжлива в порівнянні з іншими хімічними виробництвами, особливо традиційних галузей;

— технологічні процеси дозволяють забезпечувати високий рівень апаратурного оснащення, автоматизації та продуктивності праці у виробництві фармацевтичних препаратів.

Тому для основних економічно розвинутих країн світу показовою є досить вагома частка фармацевтичних препаратів в структурі хімічної продукції. В США вона дорівнює 14,6%, Німеччині — 15,2%, Італії — 21,7%, Японії — 18,9%. В Україні цей показник знаходиться на рівні 3,1% або 4,2% разом з мікробіологічною продукцією.

Серед багатьох чинників, що забезпечують прискорений розвиток виробництва фармацевтичних препаратів в цих країнах, переважне значення надається високому рівню витрат на науково-дослідні та дослідно-конструкторські розробки (НДДКР) як в цілому по хімічній промисловості, так і у фармацевтичній зокрема.

Загальні суми витрат на НДДКР майже дорівнюють, а подекуди й перевищують обсяги капіталовкладень у хімічну промисловість. Якщо порівняти витрати на НДДКР, що несуть провідні хімічні фірми, з обсягом їх обороту, то найбільш типовим є приклад так званої «великої трійки» з Німеччини. В 1986 році рівень витрат по фірмах був таким: Bayer — 5,2%, BASF — 3,4%, Hoechst — 5,6%. На розробку нових фармацевтичних препаратів виділяється від 35 до 60% усіх асигнувань на хімічну промисловість. За світовою статистикою витрати на розробку одного оригінального лікарського препарату складають від 100 до 500 млн. дол.

Характерною особливістю зарубіжного досвіду щодо фінансування нових розробок в хімічній і фармацевтичній галузях є те, що держава покриває тільки 2-3% від усіх витрат на ці цілі. Використання фінансових можливостей фірм збільшується разом з їх розвитком. Саме ці процеси відбуваються у світі, де простежується посилення монополізації хімічної індустрії і фармацевтичної зокрема.

Потенціал держави у сфері виробництва і задоволення власних потреб в розгорнутому асортименті ліків та засобів ветеринарного призначення визначається також її можливостями щодо синтезу вихідних речовин. В США, наприклад, виробляється більше 19 тис. таких субстанцій, в Японії — біля 16 тис., в Німеччині — 9 тис. найменувань. Можливості України поки що обмежені лише 60 субстанціями.

Незважаючи на розгалужений асортимент лікарських препаратів, який мають економічно розвинуті країни, жодна з них не прагне повністю задовольнити свої потреби за рахунок власного виробництва. Фармацевтичні препарати в цих країнах становлять досить вагому компоненту зовнішньої торгівлі хімічною продукцією. Так, в США їх доля в структурі експорту хімічної продукції становить 10,6%, імпорту — 6%, в Німеччині, відповідно, 12 та 13,1%, в Італії — 13,1 та 10,5%, в Японії — 5,1 та 16%.

Крім того, в світі поширена практика ресинтезу препаратів за ліцензійними узгодженнями, що дає можливість скоротити час і асигнування на одержання необхідного асортименту препаратів. Але стратегічним напрямком розвитку багатьох іноземних фірм є здійснення проєктів, орієнтованих на реалізацію нововведень, так звана «наступальна» стратегія. Це дозволяє їм не тільки вистояти в конкурентній боротьбі, а й поширити свій вплив на окремі сфери ринку фармацевтичної продукції.

2. Основні принципи побудови державної політики щодо забезпечення ліками і засобами ветеринарного призначення населення України

2.1. Цілі та завдання державної політики

В умовах суверенітету України одним з головних факторів укріплення економічного потенціалу, соціального добробуту та міжнародного становища держави є забезпечення високого рівня здоров'я та життєдіяльності нації. Держава як конституційний гарант здоров'я нації ставить за мету створення нормативно-правових, матеріальних і фінансових умов, необхідних для докорінного поліпшення медичного обслуговування суспільства.

Асортимент ліків і засобів ветеринарного призначення повинен забезпечувати можливість ефективного лікування та проведення дійових профілактичних заходів в області охорони здоров'я людини, а також створювати належні санітарні умови для розвитку тваринництва як потужного джерела підвищення добробуту населення та економічної незалежності держави.

Оцінюючи сучасний науково-технічний та економічний стан фармацевтичної промисловості, а також особливості перехідного етапу до ринкових відносин, на якому знаходиться економіка України, слід визнати, що рішення цієї проблеми можливе лише на підставі комплексного підходу з врахуванням можливостей як власного виробництва, так і зовнішньоекономічного співробітництва в цій галузі. Тому досягнення поставленої мети потребує програмного забезпечення і безпосереднього державного регулювання.

Державна політика, створюючи умови для поліпшення забезпечення ліками і засобами ветеринарного призначення, повинна керуватися такими принципами:

- по-перше, надавати перевагу розвитку власної матеріально-технічної бази для виробництва ліків і засобів ветеринарного призначення;
- по-друге, здійснювати ефективне міжнародне співробітництво у сфері наукових розробок, виробництва і торгівлі лікарськими та ветеринарними препаратами;
- по-третє, гарантувати всебічну державну підтримку підприємництва у сфері виробництва ліків та ефективний соціальний захист населення.

Досягнення поставленої мети потребує вирішення таких головних завдань:

- визначення та систематичного уточнення потреб України в лікарських та ветеринарних препаратах з врахуванням особливостей проведення профілактичних і лікувальних заходів, пов'язаних з наслідками Чорнобильської катастрофи;
- розробки цільової комплексної програми розвитку фармацевтичної промисловості з визначенням етапів нарощування власного виробництва фармацевтичної продукції;
- здійснення комплексу заходів щодо розвитку і раціонального використання сировинної бази для виробництва ліків з врахуванням перш за все власних ресурсів виробничого та природного походження;
- створення нормативно-правового забезпечення державної політики з метою поліпшення лікарського забезпечення суспільства, впровадження міжнародних вимог у сферу розробок, виробництва, випробування та контролю якості лікарських препаратів;
- активізації наукових досліджень з розробки та впровадження нових лікарських і ветеринарних препаратів, а також сировинних субстанцій для їх виготовлення;
- розвитку на засадах взаємовигідної співпраці зовнішньоекономічних зв'язків з обміну науковими розробками, сировинними компонентами і субстанціями, послугами виробничої та ринкової інфраструктури щодо виготовлення і реалізації лікарських препаратів;
- поширення ринкових відносин в роботі підприємств і організацій, що здійснюють розробку, виробництво та реалізацію лікарських і ветеринарних препаратів, переходу до переважно економічних методів державного управління розвитком галузі та забезпеченням ліками;
- створення державної системи всебічного інформаційного забезпечення виробників та споживачів медичних і ветеринарних препаратів, скоординованої з міждержавним інформаційним фондом.

2.2. Зовнішньоекономічне співробітництво

Як свідчить світова практика розбудови фармацевтичної промисловості, не тільки неможливо, але й недоцільно кожній країні прагнути виробляти увесь асортимент необхідних ліків самостійно. Цей висновок особливо актуальний для України, яка не має достатніх можливостей для виробництва багатьох лікарських препаратів, і перш за все, через обмежену кількість власних сировинних субстанцій та допоміжних речовин. В той же час подальша орієнтація країни на закупівлю готових лікарських препаратів посилює як економічну, так і політичну залежність України від держав — виробників ліків.

Тому в зовнішньоекономічних зв'язках фармацевтичної промисловості України пріоритетного значення набувають такі напрямки, як: переорієнтація на закупівлю переважно фармацевтичних субстанцій та неупакованих лікарських форм, яких бракує, та на випуск готових лікарських препаратів; створення спільних підприємств з розробки та виготовлення готових лікарських препаратів; закупівля ліцензій на виробництво найважливіших фармацевтичних субстанцій і виготовлення з них відповідних лікарських препаратів на власних підприємствах.

Це дасть змогу суттєво скоротити час і заощадити кошти, відпущені на виробництво ліків.

Важливими передумовами ефективної зовнішньоекономічної діяльності повинні стати:

- розвиток співробітництва, як правило, з авторитетними іноземними фірмами, базовими в цій галузі;
- укладання переважно довгострокових договорів з послідовним нарощуванням співробітництва, починаючи з закупівлі субстанцій і закінчуючи отриманням технологій та обладнання для спільного виготовлення ліків;
- обмеження митних бар'єрів і податків на взаємні поставки сировини та матеріали для виготовлення ліків між країнами, що співробітничать у цій галузі;
- розширення експорту та імпорту ліків безпосередньо підприємствами — виробниками фармацевтичної продукції зі збереженням на перехідний термін державного регулювання цих процесів.

2.3. Залучення власного науково-виробничого потенціалу

В основу державної політики щодо кардинального поліпшення забезпечення суспільства ліками покладений принцип переважного розвитку власної матеріально-технічної бази.

Замість окремих вузькоспеціалізованих підприємств хіміко-фармацевтичної та мікробіологічної промисловості в Україні створюються один або декілька багатогалузевих комплексів із замкненим

технологічним циклом, розрахованих на виробництво і задоволення потреб держави в лікарських та ветеринарних препаратах.

За організаційним принципом — це державні міжгалузеві об'єднання підприємств і наукових організацій хімічної, хіміко-фармацевтичної, мікробіологічної промисловості та оборонного комплексу з високим ступенем функціонально-технологічних зв'язків, створені для розвитку конкурентоспроможного на світовому ринку виробництва ліків.

У правовому відношенні такі об'єднання в подальшому доцільно трансформувати у фінансово-промислові групи, що значно підвищить їх керованість, фінансові можливості, функціональну спрямованість та ефективність виробництва.

3. Стратегія розвитку медичної і мікробіологічної промисловості України

3.1. Пріоритетні напрямки організації виробництва

Розбудова власної медичної і мікробіологічної промисловості потребує досить тривалого часу та значних капіталовкладень, тому послідовність здійснення цього процесу розрахована на три етапи.

Перший етап (орієнтовно 1994-1996 рр.) передбачає стабілізацію виробництва ліків і ветеринарних препаратів на базі існуючих підприємств з використанням мінімальних критичних обсягів імпорту сировини, субстанцій та технологічного обладнання.

Пріоритетними напрямками організації виробництва на цьому етапі повинні стати: модернізація діючих фармацевтичних підприємств шляхом розміщення на них сучасного технологічного обладнання; державна підтримка нових найбільш перспективних розробок; ресинтез найважливіших лікарських субстанцій з використанням існуючої наукової і виробничої бази хімічної, хіміко-фармацевтичної промисловості та оборонного комплексу; реконструкція і розширення потужностей в сфері виробництва допоміжних речовин, пакувальних матеріалів, скловиробів та іншої продукції з використанням як вітчизняного, так і імпортного обладнання та сировини; структурно-технологічна перебудова окремих підприємств хімічної, хіміко-фармацевтичної, мікробіологічної промисловості та оборонного комплексу з створенням замкнених технологічних комплексів (об'єднань), орієнтованих на виробництво ліків.

Другий етап (орієнтовно 1997-2005 рр.) передбачає активізацію наукових досліджень і збільшення виробництва ліків за новою більш ефективною схемою розвитку власної промисловості і зовнішньоекономічних зв'язків.

На цьому етапі пріоритет надається таким напрямкам: визначенню та інтенсивній підтримці «точок росту» саме тих підприємств і наукових організацій, що здатні створити в Україні модель сучасної за світовим рівнем фармацевтичної промисловості; організації разом з провідними інофірмами спільних фармацевтичних підприємств з будівництвом нових об'єктів «під ключ»; створенню економічних і правових умов, які б сприяли переорієнтації підприємницької діяльності та капіталів як власних, так і зарубіжних інвесторів з сфери торгівлі ліками у їх виробництво; конверсії та диверсифікації хімічних підприємств оборонного комплексу з організацією на них виробництва конкурентоспроможних сировинних субстанцій; проектно-конструкторським розробкам з створення сучасного технологічного обладнання для фармацевтичної промисловості та організації його виробництва на машинобудівних підприємствах України; прискоренню технічного переозброєння галузі.

Третій етап (орієнтовно 2006-2015 рр.) — це створення раціональної структури виробництва ліків, забезпечення сталого функціонування фармацевтичної промисловості України та випуск конкурентоспроможної продукції.

Враховуючи те, що цей етап розпочнеться в третьому тисячолітті, його пріоритети поки що можуть бути визначені як узагальнюючі орієнтири для досягнення головної мети, а саме: виходу на рівень розвинутих країн світу в науково-технічному забезпеченні виробництва ліків; оптимізації асортиментної структури виробництва ліків з врахуванням потреб держави та її місця в сфері міжнародного розподілу праці і зовнішньої торгівлі; створення сприятливих умов для подальшої трансформації медичної і мікробіологічної промисловості України в передову галузь у відповідності з вимогами науково-технічного і соціально-економічного прогресу в третьому тисячолітті.

3.2. Розширення наукових досліджень

Визначальна роль у розвитку галузі відводиться науковому потенціалу, створенню наукових центрів, здатних виконувати комплексні дослідження від фундаментальних і прикладних розробок до проектно-конструкторських рішень щодо створення нових лікарських та ветеринарних препаратів.

Враховуючи потреби галузі в науковому забезпеченні виробництва, а також існуючий потенціал академічної і галузевої науки в Україні, доцільно створити декілька науково-дослідних центрів з таких актуальних напрямків, як:

- розробка та удосконалення готових лікарських препаратів;
- синтез нових лікарських субстанцій та допоміжних речовин;
- вітаміни;

- антибіотики;
- гормональні препарати;
- препарати крові та кровозамінники;
- біотехнологія і генна інженерія;
- вакцини, сироватки, імунопрепарати;
- протиракові препарати.

Особливої уваги заслуговує підняття матеріально-технічної бази і кадрового забезпечення таких центрів до рівня провідних іноземних фірм.

Держава повинна взяти на себе переважну долю асигнувань на підтримку цих центрів, особливо на перших етапах їх розвитку, з доведенням обсягів фінансування НДДКР до 10-15% від вартості реалізації продукції галузі.

Невід'ємною частиною наукових досліджень повинно стати проведення за міжнародними стандартами дослідних випробувань лікарських препаратів, які розробляються вітчизняною промисловістю.

3.3. Удосконалення управління

Активізацію виробництва та подолання дефіциту ліків передбачається здійснювати шляхом послідовного поширення ринкових відносин на всі ланки комплексної системи «наука-виробництво-реалізація» ліків. Провідну роль в забезпеченні збалансованого та ефективного функціонування цієї системи повинна відігравати служба маркетингу, як складова частина Держмедбіопрому України.

Крім дослідження ринків збуту, кон'юнктури на лікарські препарати, планування їх виробництва та рекламно-інформаційної діяльності важливою функцією цієї служби є створення єдиного за умовами функціонування економічного простору для всіх суб'єктів ринку фармацевтичної продукції.

Вказані заходи мають зробити ліки доступними для переважної більшості населення, забезпечити економічну зацікавленість в їх розробці та виробництві, підвищити ефективність зовнішньої торгівлі ліками за умов протекціоністського захисту власних виробників. Крім того, слід суттєво поліпшити нормативно-правове забезпечення державної політики у фармацевтичній галузі. Основою для цього повинен стати «Закон про ліки» — головний нормативний акт з регулювання взаємних правових відносин між державою, розроблювачами і виробниками ліків, а також системою органів охорони здоров'я, торгівлі та окремими споживачами ліків.

Необхідно створити позавідомчу державну систему контролю за виробництвом і якістю ліків, медичних виробів та ветеринарних препаратів, організувати службу сертифікації та атестації їх виробництва у відповідності з міжнародними вимогами.

Враховуючи давні технологічні зв'язки фармацевтичних виробництв України з аналогічними підприємствами в країнах СНД, особливо в Росії, а також соціальне значення цієї сфери, доцільно розробити пакет міждержавних угод щодо спрощення митних правил, фінансових розрахунків та податкової системи при взаємному обміні сировиною і матеріалами для виготовлення ліків, а також при обміні безпосередньо лікарськими препаратами.

Одним з провідних важелів державного регулювання розвитку фармацевтичних виробництв і забезпечення населення ліками на перехідний період є державний контракт, за допомогою якого повинна задовольнятися переважна кількість державних потреб в лікарських та ветеринарних препаратах.

В централізованому порядку, особливо на перших етапах, підлягають регулюванню нормативи оподаткування фармацевтичної діяльності, рівні цін на ліки, ветеринарні та медичні вироби, торгові скидки, обсяги фінансування НДДКР, валютні кошти, що виділяються на закупівлю імпоротної сировини, субстанцій, готових лікарських препаратів, а також ліцензій, технологій та обладнання.

З метою покращення керованості, ефективності виробництва та створення конкурентного ринкового середовища слід прискорити реформування підприємств фармацевтичної галузі, які знаходяться у державній власності, шляхом їх корпоратизації і приватизації та за рахунок створення міжгалузевих об'єднань, акціонерних товариств, промислово-фінансових груп. Невід'ємною складовою частиною заходів, що стосуються підвищення дієвості управління розвитком медичної і мікробіологічної промисловості та поліпшення забезпеченості ліками населення, має стати створення розгалуженої системи інформаційного забезпечення з розробки, виробництва і реалізації лікарських та ветеринарних препаратів і потужного банку даних щодо номенклатури, якісних характеристик, умов використання та інших показників за асортиментом ліків як власного, так і зарубіжного виробництва.

Спираючись на основні положення Концепції, доцільно розробити довгострокову Національну програму розвитку медичної і мікробіологічної промисловості та поліпшення забезпечення лікарськими і ветеринарними препаратами населення України.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочко

УДК 614.2+658.336.8

ТЕОРІЯ МЕНЕДЖМЕНТУ І ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА

З.М.Мнушко, Н.М.Калюжна, Н.М.Омельченко

Українська фармацевтична академія

Розглянутий зв'язок фармацевтичної практики з теорією менеджменту, обґрунтована необхідність її використання в сучасних умовах. Вказується на особливу роль керівників-менеджерів у досягненні ефективності діяльності аптек з використанням різноманітних методів і стилів управління.

Однією з необхідних передумов поліпшення економічного становища фармацевтичної галузі є удосконалення системи управління.

Створення аптечних підприємств, що мають різні форми власності, отримання господарської самостійності супроводжуються виникненням ряду проблем. Серед них можна виділити такі як: забезпечення ефективної діяльності підприємств, постачання і збут, ціноутворення, вивчення ринку, рекламна діяльність, забезпечення конкурентоспроможності товару. Рішення цих проблем зумовлює якісні зміни в самому процесі управління.

При адміністративно-командній системі управління, яка існувала раніше, всі організуючі функції належали центру. Сьогодні, при переході до ринкових відносин, перевага надається принципам децентралізації, що, безумовно, вимагає високої соціальної активності, цілеспрямованості керівників, а також наукового підходу до процесу управління з ефективним використанням теорії менеджменту [8, 10], основні складові якої зображені на схемі.

Головним завданням менеджменту є пошук ефективного управління, спрямованого на досягнення поставленої організацією мети. В сучасних умовах змінюються і напрямки реалізації цієї мети. В даній економічній ситуації, безумовно, не-

обхідно враховувати і такі елементи, як рентабельність, нововведення, становище на ринку, відповідальність перед суспільством, матеріальні та фінансові ресурси [9].

Теорію менеджменту не можна розглядати поза організаційними відносинами через те, що організація є суб'єктом управління і знаходиться у тісному взаємозв'язку з іншими підприємствами.

Процес управління в наш динамічний час передбачає проведення складної роботи, успіх якої неможливий без відповідних знань.

Управління — особливий різновид діяльності, що перетворює неорганізовану групу в ефективний виробничий колектив. Управління, як таке, є стимулюючим елементом соціальних змін [9].

Значні перетворення в економіці, широке запровадження госпрозрахунку і самофінансування викликали перебудову управлінської сфери аптечної мережі. Виробничий процес — це складна керована система, яка вимагає оптимального застосування різних методів управління, підходів до нього та знання його функцій, що, власне, і вивчає менеджмент.

Згідно з теорією менеджменту процес управління передбачає такі функції: планування, організацію, мотивацію, контроль.

Планування — основна функція управління, один із засобів, за допомогою якого керівництво спрямовує зусилля усіх членів організації на досягнення загальної мети [1, 9]. Як вже було сказано, в сучасних умовах планування децентралізоване, що сприяє узгодженню об'ємів та номенклатури лікарських засобів, що виробляються і закуповуються, з потребами в них. Внаслідок такого планування аптеки не матимуть справи з продукцією, яка не користується попитом споживачів, що дозволить уникнути



Схема. Основні складові теорії менеджменту

зайвих витрат будь-якого роду ресурсів. Планування в ринкових умовах передбачає виявлення дійсної потреби в лікарських засобах, а не формального виконання планових показників.

З метою підвищення ефективності роботи аптечних підприємств необхідно згрупувати всі показники їх діяльності у вигляді бізнес-плану. В бізнес-плані мають бути відображені і такі аспекти: види підприємницької діяльності, оцінка ринку збуту лікарських засобів, стратегія маркетингу (поширення товару, ціноутворення, реклама, методи стимулювання продажу), організаційний план, фінансовий план (прогноз об'ємів реалізації лікарських засобів та інших товарів аптечного асортименту, витрати і прибутки, баланс активів і пасивів). Планування має бути спрямоване на задоволення попиту споживачів і отримання прибутку.

З точки зору організації як функції з'являються нові вимоги відносно діяльності аптечних підприємств, пов'язані із забезпеченням ефективності їх роботи. Більш важливими стають проблеми забезпечення конкурентоспроможності товару, рекламна діяльність, розширення асортименту продукції і підвищення її якості у відповідності з попитом ринку.

Мотивація, як функція управління, полягає в тому, що члени організації виконують поставлену їм за обов'язок роботу. Ця функція носить характер спонукання до діяльності, спрямованої на досягнення особистої мети і мети організації [3].

Кожний керівник аптеки повинен спиратися на відповідні засоби і принципи мотивації своїх працівників. У даній економічній ситуації необхідно враховувати, що на перше місце висувається передусім принцип матеріальної зацікавленості працівників.

Контроль — це процес забезпечення досягнення організацією мети, який полягає у перевірці та порівнянні фактичного стану з тим, що повинен бути [2].

В нинішній економічній ситуації кожне аптечне підприємство є трудовим колективом, якому необхідно працювати в умовах ринкової економіки і самостійно вирішувати завдання подальшого розвитку. Це наближає аптеки до того, що всі прибутки підприємства, всі форми стимулювання працівників, масштаби задоволення соціальних потреб будуть залежати від кінцевих результатів роботи, а також від кількості і якості виробленої продукції та наданих послуг. Склалася ситуація, коли добробут кожного члена колективу та ефективність роботи всього підприємства знаходяться у прямій залежності від особистості та якостей керівника. Це змушує керівника знову й знову повертатися до всебічної виваженої оцінки обставин і прогнозів їх подальшого розвитку, шукати нестандартні заходи і знаходити несподівані резерви, приймати ефективні управлінські рішення [6]. Усьому цьому сприяє вивчення основ менеджменту.

Менеджер аптеки повинен здійснювати керівництво не примусовими методами, а проводячи роботу з людьми, переконуючи їх в необхідності усвідомлення проведення дійових змін, зміцнюючи впевненість, що лише вони можуть і повинні визначити свою долю. Інакше кажучи, менеджер повинен більш ефективно використовувати різні стилі управління: демократичний, контактний, делегуючий [12, 14]. Лише за умови використання відповідних стилей і методів управління (організаційних, економічних, соціально-психологічних) з'явиться можливість, а з нею і впевненість, у результативності самостійної діяльності аптекних підприємств [12].

Менеджери аптек повинні бути незалежними у своїх поглядах, адже розбіжність думок та відсутність однаковості сприяють виявленню істини і досягненню ефективного управління. Ефективність управління буде залежати і від того, наскільки швидко керівники усвідомлять, що світ знаходиться у постійному русі і підкоряється законам динаміки [11, 13]. На першому етапі працівники аптекних підприємств повинні вирішити питання, як краще задовольнити попит на лікарські засоби та різні види послуг населенню, а також лікувально-профілактичним установам. Кожен керівник повинен знати, що задоволені споживачі, талановиті та віддані справі працівники, ефективні лікарські засоби і високоякісні послуги неодмінно принесуть нові прибутки аптекним підприємствам.

Успіх будь-якої організації, в тому числі й аптеки, вирішальним чином залежить від сил, зовнішніх по відношенню до організації і тих, що діють у глобальному зовнішньому оточенні. Керівники змушені враховувати зміни в зовнішньому середовищі, оскільки аптекна мережа, як відкрита система, залежить від навколишнього світу у відношенні до постачання ресурсів, енергії, кадрів, а також споживачів. Важливе значення має законодавча база і діяльність державних органів. Менеджмент передбачає вивчення та використання аптекними підприємствами на практиці для досягнення мети чинників прямого і непрямого впливу зовнішнього середовища, його характеристик, різновидів міжнародного бізнесу (ліцензування, експорту, спільних підприємств).

Будучи цілісною відкритою системою, що тісно переплітається із зовнішнім світом, аптекна мережа водночас є складним багатофункціональним організмом, який має внутрішнє середовище і складається з багаточисленних взаємозв'язаних елементів. Згідно з теорією менеджменту організація має п'ять внутрішніх перемінних, динамічних та гнучких за характером в залежності

від економічної ситуації. Це мета, завдання, технології, структура, люди [9].

Мета аптеки полягає в якісному безпечному лікарському обслуговуванні населення поряд із забезпеченням рентабельності. Новими напрямками діяльності аптеки в сучасних умовах є наступні завдання:

- підвищення ефективності лікарського забезпечення;
- надання нових видів послуг;
- вивчення ринку лікарських препаратів;
- укладання прямих договорів з постачальниками;
- підвищення ефективності використання матеріально-технічної бази.

Ключовою проблемою для керівника є проблема комунікацій. Для виконання поставлених завдань і отримання максимального прибутку необхідно приділяти особливу увагу маркетинговим комунікаціям, що передбачають використання засобів стимулювання збуту, сервісну політику, формування відносин між виробниками та споживачами тощо. Сучасний менеджмент вимагає не лише виробництва і реалізації якісних лікарських препаратів цільовим споживачам за доступними цінами, але й постійних комунікацій з усіма суб'єктами ринку. Для здійснення своєї діяльності фармацевтичним підприємством необхідно підтримувати інформаційний обмін зі споживачами, виробниками, оптовими покупцями, посередниками і т.ін. Самостійність у прийнятті управлінських рішень та їх ефективна координація вимагають правильного визначення комунікаційних цілей, що передбачає знання керівником складових будь-якого комунікаційного процесу, необхідного для досягнення результативності в роботі.

Менеджером можна назвати людину лише тоді, коли вона приймає організаційні рішення або реалізує їх через інших людей. Прийняття рішень — складова частина будь-якої управлінської функції. Необхідність прийняття рішень пронизує все, що робить керівник, формулюючи мету і домагаючись її досягнення. Тому розуміння природи прийняття рішень надзвичайно важливе для кожного, хто хоче досягти великих успіхів у мистецтві управління [4, 5]. Ефективність рішення, яке приймається, багато в чому залежить від повноти інформації з проблем, що виникають, і тут очевидні переваги колективного прийняття рішень. Акцент, який робиться на залученні всього персоналу до вироблення тих чи інших організаційних рішень, — відмінна риса нашого часу. Один з найважливіших засобів реалізації подібного управлінського підходу — оперативні робочі групи. Їх створення дозволяє надзвичайно швидко приймати рішення з приводу найрізноманітніших виробничих проблем, зокре-

ма, інноваційного типу, що дозволяє своєчасно реагувати на зміну умов ринку [7].

ВИСНОВОК

Динамічні умови функціонування підприємств фармацевтичного профілю приводять до реор-

ганізації управлінської сфери, що обумовлено необхідністю вивчення теоретичних основ менеджменту і зарубіжного досвіду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блейк Р.Р., Моунтон Дж.Ср. *Научные методы управления: Пер. с англ.* – Киев: Наук. думка, 1990. – 247 с.
2. Бобрышев Д.Н. *Основные категории теории управления: Учеб. пособие.* – М., 1986. – 189 с.
3. Журавлев В.Г. *Методы развития творческих качеств руководителей и специалистов.* – М., Знание, 1991. – 64 с.
4. Зигер В., Ланг Л. *Руководить без конфликтов: Сокр. пер. с нем.* – М.: Экономика, 1990. – 335 с.
5. Казакевич Д.М. *Экономические методы в управлении.* – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука. Сиб. от-ие, 1992. – 360 с.
6. *Как добиться успеха: практ. советы деловым людям / Под. общ. ред. В.Е.Хруцкого.* – М.: Республика, 1992. – 510 с.
7. Кричевский Р.Л. *Если Вы руководитель ... Элементы психологии менеджмента в повседневной работе.* – М.: Дело, 1993. – 352 с.
8. Любимова Н.Г. *Менеджмент – путь к успеху.* – М.: ВО «Агропромиздат», 1992. – 159 с.
9. Мескон М.Х., Альберт М., Хедоури Ф. *Основы менеджмента: Пер. с англ.* – М.: Дело, 1992. – 702 с.
10. Лисичкин Г.С., Попов Г.Х., Терещенко И.С. и др. *Не смей командовать! (От административно-командных к экономическим методам управления).* – М.: Экономика, 1990. – 349 с.
11. *Советы управляющему / Сост. А.Н.Зотов, Г.А.Ковалева.* – Свердловск: Сред.-Урал. кн. из-во, 1991. – 304 с.
12. Уткин Э.А. *Профессия менеджер.* – М.: Экономика, 1992. – 174 с.
13. Цыгичко В.Н. *Руководителю о принятии решений.* – М.: Финансы и статистика, 1991. – 240 с.
14. Ярменчук А.Д. *Теория искусства управления (менеджеру здравоохранения)* – К.: Наук. думка, 1991. – Ч. 1. – 168 с.

УДК 614.2+658.336.8

ТЕОРИЯ МЕНЕДЖМЕНТА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

З.Н.Мнушко, Н.Н.Калужная, Н.М.Омельченко

Рассмотрена связь фармацевтической практики с теорией менеджмента, обоснована необходимость использования теории менеджмента в современных экономических условиях. Подчеркивается особая роль руководителей-менеджеров в достижении эффективности деятельности аптек при использовании различных методов и стилей управления.

UDC 614.2+658.336.8

THEORY OF MANAGEMENT AND PHARMACEUTICAL PRACTICE

Z.N.Mnushko, N.N.Kalyuzhnaya, N.M.Omelchenko

The article deals with the connection between pharmaceutical practice and theory of management. The necessity of management theory use in modern economic conditions was proved. The specific role of manager's leaders in effective activity of shops with using different methods and styles of operation was indicated.

Один з факторів подолання дефіциту ліків в державі — це широке застосування в медицині лікарських рослин та препаратів з них. Цю проблему успішно вирішують фахівці Українського державно-акціонерного консорціуму «Укрфітотерапія». Консорціум ставить своєю основною метою впровадження єдиної виробничої, технічної та економічної політики в практичну діяльність зацікавлених господарств — членів консорціуму. Слід зазначити, що консорціум об'єднує 12 спеціалізованих господарств по вирощуванню лікарських рослин та ряд заводів по їх переробці. Він приймає участь або й сам є ініціатором з організації та виконання ряду державних програм, направлених на розвиток сировинної бази лікарських рослин в Україні та створення нових фітопрепаратів.

Сьогодні ми друкуємо статтю головного фахівця консорціуму «Укрфітотерапія» О.І.Буханець, в якій розглянуті важливі питання забезпечення лікарськими рослинами як населення, так і фармацевтичної промисловості України.

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Павлієм

614.27:633/635:312(477)

ПОТРЕБИ ТА СТАН ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОЮ РОСЛИННОЮ СИРОВИНОЮ МЕДИЧНОЇ ПРОМИСЛОВOSTІ ТА НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

О.І.Буханець

Консорціум «Укрфітотерапія», м. Київ

Наведена інформація щодо потреби та стану забезпечення лікарською рослинною сировиною медичної промисловості та населення України, проаналізовані дані обсягів її поставок. Підкреслена актуальність охорони навколишнього середовища.

Головні організації, що виступають замовниками лікарської рослинної сировини, — це концерн «Укрмедбіопром» (для підприємств медичної промисловості), НВО «Укрфармація» (для аптечної мережі), Головне підприємство України по переробці лікарської рослинної сировини (м. Житомир). Потреба в ній на 1993 р. складала більше 19 тис. тонн сировини. Якщо виключити подвійний рахунок, так як замовлення НВО «Укрфармація» частково задовольняється за рахунок фасованої продукції Головного підприємства по переробці лікарської рослинної сировини, то потреба становитиме близько 17 тис. тонн.

В асортиментному розрізі об'єм складається з 115 видів лікарської рослинної сировини. Перелік лікарських рослин, що культивуються в

спеціалізованих господарствах, нарахує всього 23 найменування, а саме: корінь і трава алтеї лікарської, плоди амі зубної, трава беладонни, кореневище з корінням валеріани лікарської, коріння вовчуга, плоди горобини чорноплодної, трава жовтушника сіруватого, насіння льону звичайного, трава мачка жовтого, листя м'яти перцевої, квітки нагідок, листя наперстянки пурпурової, плоди обліпихи, плоди перцю стручкового, листя подорожника великого, листя подорожника блошного, маткові ріжки, квітки ромашки лікарської, плоди фенхелю звичайного, листя шавлії лікарської, плоди шипшини, трава череди. Щоправда, потреба в плодах шипшини, в основному, задовольняється за рахунок дикорослих запасів, а в плодах обліпихи, листі подорожника — частково за рахунок дикорослих запасів.

Виробництво лікарської рослинної сировини в спеціалізованих господарствах консорціуму складає близько 6 тис. тонн (погоджений план виробництва на 1993 рік складає 5,6 тис. тонн). Затверджене по «тановлю Кабінету Міністрів України від 10.02.93 р. № 101 державне замовлення на лікарську рослинну сировину передбачає 3,1 тис. тонн. Це становить всього 18% від загаль-

ної потреби на лікарську рослинну сировину, а від потреби саме на вказані види — 31%.

Як бачимо, задоволення попиту на лікарські рослини за рахунок тих видів, що культивуються, зовсім незначне.

Консорціумом «Укрфітотерапія», його науковими підрозділами проводиться робота по вирощуванню вкрай необхідних видів лікарських рослин. Досягнуті домовленості із спеціалізованими господарствами, починаючи з 1993 року, щодо вирощування таких культур як звіробій, ехінацея пурпурова, меліса лікарська, родіола рожева, арніка гірська, цмин італійський.

Держзамовлення на лікарську рослинну сировину на 1993 рік на 50 тонн перевищує в обсязі держзамовлення минулого року. Вперше з ініціативи консорціуму, за погодженням з господарствами було затверджене держзамовлення на сировину з лікарських рослин, які до цього не культивувались, наприклад, звіробій, цмин італійський. Разом з тим існує й інша проблема. Протягом багатьох років в радгоспі «Радуга» Сімферопольського району вирощувались на значних площах такі лікарські культури як беладонна, мачок жовтий. Після розпаду СРСР, розриву зв'язків між підприємствами медичної промисловості та постачальниками сировини такі її види як трава беладонни, трава мачка жовтого не знаходять збуту. Ось чому радгосп змушений був піти на значне скорочення площ під цими цінними культурами. Також в ряді радгоспів не знаходить збуту одержана від переробки трави м'яти перцевої олія м'ятна (сирець). Запаси її в радгоспах консорціуму становлять понад 10 тонн.

На сьогодні існує значна потреба в сировині дикорослих видів. Вона складає понад 7 тис. тонн сухої сировини на рік.

Заготівлю лікарської рослинної сировини здійснюють заготівельні організації Укоопспілки, Міністерство лісового господарства України, аптечні установи НВО «Укрфармація». Планові показники заготівлі цими організаціями на 1993 рік розподілились таким чином: Укоопспілка — 2400 тонн, Міністерство лісового господарства України — 500 тонн, НВО «Укрфармація» — 1000 тонн. Як видно з наведених даних, основна маса заготівель лікарської сировини дикорослих видів здійснюється структурними підрозділами Укоопспілки.

На жаль, за останні роки об'єми сировини значно зменшились. Причина полягає не лише у виснаженні запасів дикорослих лікарських рослин та природоохоронних заходах, хоч ця причина, безумовно, існує. На наш погляд, проводиться недостатня робота з організації заготівель, відсутня система матеріального заохочення за-

готівельників лікарських рослин. Здійснені інститутом ботаніки ім. М.Г.Холодного АН України дослідження (1986 р.) підтверджують, що в Україні є резерви лікарської сировини багна болотного, глоду, бузини, кропиви, липи, підбілу, грициків, пижмо звичайного, хвощу польового, споришу, шипшини, кропиви собачої, полину.

Просліджується процес інтенсивного скорочення запасів материнки, конвалії травневої, цміну піщаного, звіробю, тим'яну, ромашки. Слід брати до уваги й те, що можливості заготівлі дикорослих лікарських рослин значно скореговані ситуацією, яка склалася після Чорнобильської аварії. Ось конкретні цифри. Фактична поставка сировини дикорослих лікарських рослин заготівельними організаціями Укоопспілки для потреб медицини в 1992 році склала близько 3 тис. тонн, разом з гарбузовим насінням — 6 тис. тонн. Мінлісгоспом заготовлено 0,5 тис. тонн сировини, аптечними закладами НВО «Укрфармація» — близько 0,8 тис. тонн.

Зведена заявка на лікарську сировину дикорослих видів на 1993 рік, яка була направлена в Головне управління заготівель Укоопспілки, передбачає близько 6,6 тис. тонн. Погоджені обсяги поставки сировини — 2,4 тис. тонн, тобто 36% від заявленої кількості. Укоопспілкою досягнуті домовленості з обласними підрозділами про заготівлю всього 36 видів сировини. А як бути з іншими видами сировини, такими як трава астрагала шерстистоквіткового, трава (пагони) багна болотного, березові бруньки, квітки глоду, трава барвінку, листя брусниці, трава горицвіту весняного, трава споришу та гірчаку печучино-го, квітки волошки, трава буркуна лікарського, листя та плоди суниці, кореневище з корінням родовика лікарського, плоди дикої моркви, трава з кореневищем перстачу білого, листя скумпії звичайної, кореневище з коренями синюхи голу-бої, корінь солодки, листя мучниці, кореневище з коренями чемериці лобелієвої?

Як бачимо, в цей список не ввійшли ті лікарські рослини, які не ростуть в природних умовах України, як-то алое деревовидне, евкаліпт, заманиха висока, ортосифон, термопсис ланцетовидний та інші. Щоб вирішити цю проблему, на наш погляд, необхідно працювати паралельно в кількох напрямках. Є лікарські рослини, збільшення запасів яких можливе в межах України без значних матеріальних та трудових витрат. До таких рослин можна віднести валеріану лікарську та ромашку без'язичкову і лікарську, потреба в яких задовольняється вкрай недостатньо, солодку голу, волошку синю, грицики, материнку та інші види.

Питання в тому, хто повинен на місцях займатись цією справою? Поки що цим, за винятком окремих спеціалістів, займались хіба що юні на-

туралісти. Планова системна робота фактично не велась. Згідно з чинним законодавством вона повинна здійснюватись власниками та користувачами угідь із запасами дикорослих лікарських рослин. Але на державному рівні проблема не вирішена. Про організацію такої роботи повинні піклуватись органи Міністерства охорони навколишнього природного середовища України, для чого вони повинні мати відповідні укомплектовані штати, фінансові можливості та певні повноваження. Значного удосконалення вимагає і організація заготівель. Консорціум не може задовольнити потребу підприємств медичної промисловості України в сировині дикорослих видів, виходячи тільки з можливостей заготівельних організацій споживчої кооперації. Останні, в свою чергу, вважають, «що серйозну перешкоду у цій важливій роботі створюють на місцях районні та обласні інспекції Міністерства охорони навколишнього природного середовища України»*.

Ми вважаємо, що планові завдання по заготівлі дикорослих лікарських рослин повинні узгоджуватись колегіально комісією з представників Укоопспілки, Міністерства охорони навколишнього природного середовища України, консорціуму «Укрфітотерапія».

В питаннях збереження ресурсів біологічно активних речовин України та їх раціонального використання доцільне створення спеціальної координаційної ради при Міністерстві охорони навколишнього природного середовища, Міністерстві охорони здоров'я або при Українському державно-акціонерному консорціумі «Укрфітотерапія».

Ще одна проблема. В 1991-1992 рр. існувала система державного замовлення на постачання лікарської рослинної сировини дикорослих видів для медичної промисловості та аптечних закладів України. Це певним чином зобов'язувало заготівельників, дозволяло визначити обсяги закупки лікарської рослинної сировини дикорослих видів, економічно найвигідніших для держави та найоптимальніших з точки зору конкретних споживачів сировини, визначало певну міру державної підтримки та зацікавленості заготівельних організацій в укладанні договорів на постачання лікарської рослинної сировини. Державне замовлення на заготівлю лікарської рослинної сировини дикорослих видів на поточний рік затверджене не було (постановою Кабінету Міністрів України

були затверджені обсяги державного замовлення на постачання лікарської рослинної сировини лише для спеціалізованих господарств консорціуму «Укрфітотерапія»).

Враховуючи надзвичайну соціальну значимість проблеми забезпечення громадян України та лікувальних закладів лікарськими засобами, ми вважаємо за необхідне при формуванні планів на 1994 рік передбачити надання системі споживчої кооперації державного замовлення на постачання лікарської рослинної сировини для медичної промисловості та аптечних закладів України і забезпечення статистичної звітності про хід заготівлі. Доки буде існувати державне замовлення як складова частина системи економічних методів державного регулювання в Україні, до тих пір воно буде сприяти задоволенню першочергових потреб медичної промисловості, аптечних закладів в лікарській рослинній сировині, в тому числі й дикорослих видів.

Тепер декілька слів про ті види сировини, які традиційно ввозились в Україну з інших регіонів. В зведеній заявці на лікарську рослинну сировину на 1993 рік їх нараховується 19 найменувань.

Безперечно, є можливість, в тому числі й економічна доцільність, культивування деяких видів. Над цим питанням працюють науково-дослідні установи консорціуму. Безумовно, цей фактор повинен враховуватись при роботі по створенню нових фітопрепаратів та плануванні їх виробництва на підприємствах медичної промисловості України. Звичайно, в кожному конкретному випадку повинен враховуватись і соціальний фактор, приміром, що вигідніше, освоювати нове виробництво на імпортній сировині чи передбачити імпорт нових готових лікарських засобів або пошук замінників з наявних сировинних ресурсів? Тому до розробки комплексної державної програми розвитку сировинної бази лікарських рослин в Україні, створення нових фітопрепаратів (головна організація по роботі над програмою — Державний науковий центр лікарських засобів, м. Харків) залучені спеціалісти консорціуму «Укрфітотерапія», інститутів лікарських рослин, ефіроолійних та лікарських рослин Української академії аграрних наук, інституту ботаніки ім. М.Г.Холодного АН України, які мають обґрунтувати можливість сировинного забезпечення виробництва з метою створення нових фітотерапевтичних лікарських засобів.

* Цитата з відповіді заступника голови правління Укоопспілки В.М.Паламарчука Міністерству охорони здоров'я України, вихідний номер канцелярії Укоопспілки 21-2-12/36 від 07.05.93 р.

УДК 614.27:633/635:312(477)

ПОТРЕБНОСТИ И СОСТОЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

О.И.Буханец

Приведена информация о потребностях и состоянии обеспечения лекарственным растительным сырьем медицинской промышленности и населения Украины. Показаны перспективы и целесообразность использования растительного сырья, определены его объемы в зависимости от потребностей.

UDC 614.27:633/635:312(477)

THE DEMAND AND CONDITION OF PROVISION WITH VEGETABLE COMMODITIES OF MEDICINE AND UKRAINIAN PEOPLE

O.I.Bukhanets

The information about demand and condition of provision with vegetable commodities of medicine and Ukrainian people was given. Prospects and expedience of using vegetable commodities and volumes of them have been shown.

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •

МАЗЬ «ЛЕВОСИН»

Левосин — це сучасний препарат для лікування гнійних ран, інфікованих змішаною мікрофлорою.

Має виражену антимікробну, протизапальну, знеболюючу та дегідратуючу дію;

очищає рану від гнійно-некротичних мас в стислі строки;

зменшує набряк та гостре запалення інфільтратів м'яких тканин;

має оптимальні споживчі характеристики: рівномірно розподіляється на поверхні тканин, не прилипає до ран, легко видаляється перекисом водню, водою або водними розчинами, не забруднює білизну; забезпечує високу концентрацію діючих речовин в осередку ураження;



при необхідності може вводитись безпосередньо у природні та патологічні порожнини;

значно скорочує строки лікування в порівнянні з аналогічними препаратами;

може застосовуватись для профілактики загноювання ран при мілкому виробничому та побутовому травматизмі.

Застосування. На рану щоденно накладають стерильну марлеву серветку, просочену препаратом, або вводять підігріту до 35-36°C мазь в гнійну порожнину через катетер або за допомогою шприца.

Виробляє мазь Українська фармацевтична академія (СП «Магік»).

Зберігається мазь при кімнатній температурі в захищеному від світла місці протягом 2 років.

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •

«ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»



представляє

ЛУГАНСЬКЕ ОБЛАСНЕ ДЕРЖАВНЕ КОМУНАЛЬНЕ ВИРОБНИЧЕ ПІДПРИЄМСТВО «ФАРМАЦІЯ»

Лікарську допомогу населенню м. Луганська та Луганської області (населення 2886 тис. чол.), а також лікувально-профілактичним закладам області (190 лікарень та диспансерів, 95 лікарняних амбулаторій і поліклінік) надають 374 аптеки (311 міських і 63 сільських), 610 аптечних пунктів, в тому числі 107 аптечних пунктів I категорії (філій аптек) та 503 аптечних пункти II категорії (з них 363 — в сільській місцевості).

В структурі обласного виробничого підприємства «Фармація» функціонує 2 аптечних склади, фармацевтична фабрика, майстерня з ремонту та виготовлення аптечних меблів, аптечний магазин, автобаза.

Контроль за якістю лікарських препаратів, які поступають від промисловості або виготовляються в аптеках, здійснюють обласна і Старобельська контрольно-аналітичні лабораторії.



Генеральний директор Луганського державного комунального підприємства кандидат фармацевтичних наук Гудзенко Олександр Павлович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут у 1976 році. Тривалий час працював завідуючим центральною районною аптекою, з 1987 року — директор, а з 1992 року — генеральний директор ОДКП «Фармація»

З 374 аптек підприємства 126 спеціалізованих: 25 міжлікарняних аптек, 12 лікарняних госпрозрахункових, 14 аптек «Матері та дитини», 2 мілкооптові, 1 аптека лікарських рослин, 1 гомеопатична, 1 з обслуговування інвалідів Великої вітчизняної війни, 70 аптек реалізують тільки готові лікарські препарати.

В 5 аптеках організовані фітофармацевтичні відділи, в одній аптеці — гомеопатичний відділ, в ЦРА №8 м. Луганська — відділ по лікарському обслуговуванню осіб, які постраждали від Чорнобильської катастрофи.

Рівень спеціалізації аптек становить 33,7%. Весь ліжковий фонд лікувально-профілактичних закладів (38935 ліжок) обслуговується госпрозрахунковими аптеками.

В системі ВП «Фармація» працює 840 провізорів та 1710 фармацевтів. Кваліфікаційну категорію мають 208 провізорів: вищу — 72 спеціалісти, 1-шу категорію — 97 спеціалістів, 2-гу категорію — 39 спеціалістів. В тому числі кількість провізорів-організаторів становить 146 спеціалістів, провізорів-технологів — 30 спеціалістів, провізорів-аналітиків — 27 спеціалістів. 5 фахівців мають 1-шу та 2-гу кваліфікаційні категорії провізора загального профілю. Кваліфікаційну категорію мають також 120 фармацевтів, в тому числі вищу — 5 спеціалістів, 1-шу категорію — 84 спеціалісти, 2-гу категорію — 31 спеціаліст.

Адреса і телефони: Луганське обласне державне комунальне виробниче підприємство «Фармація», 348056, м. Луганськ, вул. Леніна, 1

Генеральний директор: тел. (8-0642) 52-34-01

Замісник генерального директора: Блажен Ася Григорівна (тел. 52-42-37)

Комерційний директор: Бабенко Микола Михайлович (тел. 52-85-31)

Торговий відділ: тел. 52-41-04

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

МИ ВСЕ ЧАСТІШЕ ВЖИВАЄМО ТЕРМІНИ: МЕНЕДЖЕР, БІЗНЕСМЕН, ПІДПРИЄМЕЦЬ. ЯКА РІЗНИЦЯ МІЖ ЦИМИ ПОНЯТТЯМИ? (І.К., м. Суми)

Менеджер — це керівник, адміністратор, особа, відповідальна за вироблення та прийняття рішень з організаційних питань управління. У широкому значенні «менеджер» — це професійний керівник.

Оскільки в кожній галузі є своя специфіка, менеджери повинні знати і враховувати її. В Україні затверджений ряд спеціальностей стосовно менеджменту: менеджмент у виробничій сфері, менеджмент у невиробничій сфері, менеджмент зовнішньоекономічної діяльності підприємств, менеджмент транспорту, менеджмент освіти та деякі інші. В сучасних умовах менеджер повинен бути організатором інноваційного процесу, тобто володіти філософією підприємництва.

Підприємець — особа, яка вишукує засоби і використовує можливості для організації та управління підприємством і тим самим бере на себе підприємницький ризик.

Бізнесмен — ділок, комерсант; підприємець — основний суб'єкт ринкової економіки, метою діяльності якого є вишукування та використання нових можливостей для одержання прибутку (доходу), що пов'язані з освоєнням нових ринків, випуском нових товарів (послуг), виробничих технологій.

Поняття «підприємець» і «бізнесмен» за суттю дуже близькі. Бізнесмен — це людина, зайнята в бізнесі. Вона може бути власником будь-якого підприємства (діла) — бізнесу, і в цьому значенні бізнесмен — підприємець. Але він може бути також найнятий підприємцем для виконання будь-якої роботи в галузі бізнесу. Іншими словами, поняття «бізнесмен» найчастіше застосовується по відношенню до власника будь-якого підприємства (діла).

З.М.Мнушко — професор, зав. кафедрою менеджменту та маркетингу у фармації Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором З.М.Мнушко

УДК 614.27:615.3:616.33+339.138] 001.5

ВИВЧЕННЯ РИНКУ ФЕРМЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ПОКРАЩУЮТЬ ПРОЦЕСИ ТРАВЛЕННЯ

В.М.Толочко, О.В.Шандебура, О.П.Гудзенко

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації УкрФА

В статті викладені результати вивчення ринку ферментних препаратів, які покращують процеси травлення, з врахуванням їх терапевтичної ефективності і частоти виписування лікарями.

Захворювання органів травлення за частотою та розповсюдженням посідають одне з перших місць в загальній структурі захворювань і показників госпіталізації населення. За останні 10-15 років спостерігається стійка тенденція до їх зростання. Особливо це стосується хронічного холециститу і виразки шлунку [4, 5]. Тому захворювання системи травлення з проблеми суто медичної переросли у проблему медико-соціальну, що вимагає прийняття невідкладних заходів з удосконалення організації медичної допомоги і покращення лікарського забезпечення.

Фармакотерапія захворювань системи травлення досить складна, тому що вона включає велику кількість препаратів різних фармакологічних груп. Проблема ускладнюється крім того і їх дефіцитом в Україні. В зв'язку з цим виникла необхідність досконального вивчення не тільки ринку для реалізації препаратів, які покращують процеси травлення, але й розробки напрямків розширення виробництва, що стало предметом наших досліджень, проведених на прикладі Донецької, Луганської та Хмельницької областей України.

Щонайперше нами був досліджений перелік ферментних препаратів, які покращують процеси травлення. Особлива увага приділялась тим, які на даний час знаходяться в обігу аптечної мережі. Це такі препарати: в Україні — нігедаза та ораза (17% від загальної кількості); в країнах ближнього зарубіжжя — холензим, солізим, сомілаза, панкреатин (33%); в інших країнах світу — дігестал, фестал, панкурмен, панзинорм-форте, мезим, трифермент (50%). Всього 12 препаратів.

Далі був проведений поглиблений аналіз стану ринку цих препаратів. Для цього був використаний аналітико-дискриптивний метод і метод експертних оцінок з врахуванням терапевтичної ефективності, частоти призначення та наявності в аптечній мережі. З метою отримання репрезентативних даних виводили «середньовиважені» показники, виходячи з оцінки кожного експерта та його компетентності. Максимальна оцінка становила 10 балів [3].

Було встановлено, що ринок ферментних препаратів, які покращують процеси травлення, знаходиться в Україні на стадії формування. Реальна наявність препаратів даної групи в аптеках — 1-2 найменування із загального асортименту. За цих умов попит на зарубіжні ферментні препарати, що покращують процеси травлення, в Україні задовольняється на 0,14%, а на вітчизняні — на 1,45%. Дещо більшим попитом у лікарів і хворих користуються зарубіжні препарати: дігестал, панзинорм, мезим. Подальше вивчення їх терапевтичної ефективності та частоти призначення лікарями показав, що найбільш ефективними з даної групи препаратів слід вважати фестал (його оцінка становить 9,76 бала), дігестал (9,27 бала), панзинорм (9,27 бала) та панкурмен (8,5 бала). Холензим, нігедаза, сомілаза, які серед наявних в аптеках препаратів даної групи займають чільне місце, за ефективністю набагато поступаються зарубіжним аналогам (рис. 1).

Серед препаратів, що випускаються в Україні і країнах ближнього зарубіжжя, найвищу оцінку отримав препарат сомілаза (7,45 бала).

Вивчення наступного показника — частоти призначення — показало, що лікарі віддають перевагу зарубіжним препаратам цієї групи, що пов'язане, на їх думку, з більшою ефективністю препаратів, більш раціональним їх дозуванням та кращим зовнішнім виглядом упаковки. Крім того, частота виписування їх лікарями залежить від наявності або відсутності того чи іншого препарату в аптечній мережі. Цей фактор стає чи не найважливішим і помітно зменшує вагомість впливу медичних показників [2].

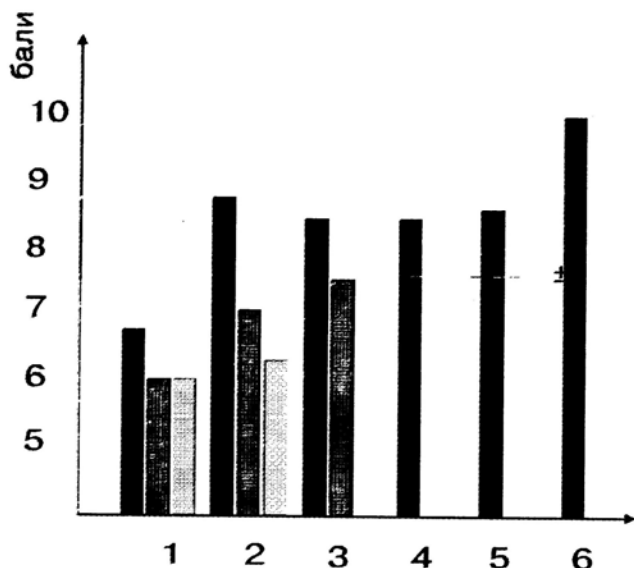


Рис. 1

Результати вивчення терапевтичної ефективності ферментних препаратів, що покращують процеси травлення

Препарати виробництва

України: 1. Нігедаза 2. Ораза

країн ближнього зарубіжжя: 1. Солізим 2. Холензим 3. Смілаза

інших країн світу: 1. Мезим 2. Трифермент 3. Панкурмен 4. Панзинорм 5. Дігестал 6. Фестал

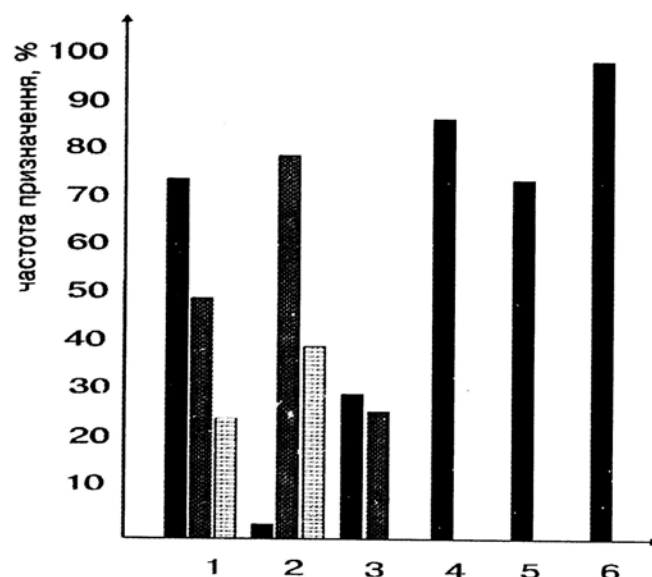


Рис. 2

Частота призначення лікарями ферментних препаратів, що покращують процеси травлення

Препарати виробництва

України: 1. Нігедаза 2. Ораза

країн ближнього зарубіжжя: 1. Солізим 2. Холензим 3. Смілаза

інших країн світу: 1. Мезим 2. Трифермент 3. Панкурмен 4. Панзинорм 5. Дігестал 6. Фестал

Як видно з рис. 2, в умовах гострого дефіциту препаратів і відсутності методів регулювання забезпечення ними населення не зовсім обґрунтовано зростає використання холензиму, солізиму, орази в порівнянні з більш ефективними препаратами.

Одержані результати дозволили виділити напрямки розробки форм і методів регулювання за-

безпечення населення ферментними препаратами цієї групи на базі обґрунтування попиту та потреби в них.

ВИСНОВОК

Встановлено, що в умовах ринку необхідна розробка методичних підходів до забезпечення населення України ферментними препаратами, що покращують процеси травлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дремова Н.Б., Кобзарь Л.В. Использование метода коллективных экспертных оценок для анализа номенклатуры и изучения спроса на лекарственные средства // Фармация – 1978. – Т. 27, №1. – С. 12-16.
2. Максудова Г.В. Использование метода экспертных оценок в планировании потребности в антимикробических препаратах / ВНИИФ. – М., 1985. – С. 90-92. – Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР. 1984, №957-85.
3. Методические указания по прогнозированию спроса на медикаменты на примере гормональных препаратов с помощью метода экспертных оценок // ВИБ. – М., 1981. – С. 17-29.
4. Оболонцева Г.В., Віднюкова О.І., Брюзгінова Л.П. та ін. // Фармац. журн. – 1990. – №3. – С. 30-34.
5. Эльштейн Н.В. Проблемы общей гастроэнтерологии. – Таллинн: Валгус, 1979. – 207 с.

УДК 614.27:615.3:616.33+339.138] 001.5

ИЗУЧЕНИЕ РЫНКА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, УЛУЧШАЮЩИХ ПРОЦЕССЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В.М.Толочко, О.В.Шандебура, А.П.Гудзенко

Изложены результаты изучения рынка ферментных препаратов, улучшающих процессы пищеварения, с учетом терапевтической эффективности и частоты выписывания врачами.

UDC 614.27:615.3:616.33+339.138] 001.5

RESEARCH OF ENZYME PREPARATIONS WHICH IMPROVING DIGESTION PROCESSES

V.M.Tolochko, O.V.Shandebura, A.P.Gudzenko

The results research of enzyme preparations which improving digestion processes, their therapeutic efficiency and frequency of their prescribing are given.

«ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»



представляє

АПТЕЧНЕ ОБ'ЄДНАННЯ «ФАРМАЦІЯ» КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ

Київ — столиця України, центр політичного, адміністративного, учбового, наукового та культурного життя. Окрім цього в місті багато територіальних науково-дослідних закладів, закладів охорони здоров'я республіканського підпорядкування, є медичний університет, інститут удосконалення лікарів, медучилища тощо. Слід зазначити, що за рівнем забезпечення медичними кадрами, лікарняними ліжками, сучасною лікувально-діагностичною апаратурою, по впровадженню сучасних методів обстеження і лікування м. Київ перевищує інші регіони України. В місті функціонує 86 стаціонарних, 160 амбулаторно-поліклінічних закладів. На 10 тис. населення приходить 124 лікарняних ліжка, 82 лікаря, 129 середніх медпрацівників. Стаціонарна та амбулаторно-поліклінічна допомога диференційована за профільністю, значно частіше застосовуються найновіші ефективні методи діагностичних обстежень. Ці особливості медичної допомоги в м. Києві впливають на організацію та структуру забезпечення і специфіку вживання населенням ліків. Більше 60% окремо розміщених амбулаторно-поліклінічних закладів та підрозділів системи міського територіального медичного об'єднання мають на своїх площах аптеки або аптечні пункти; інші заклади розташовані поблизу аптек або аптечних пунктів.

З метою підвищення ефективності праці, з врахуванням проведеного комплексного аналізу економічного стану в аптечній мережі міста проведено укрупнення аптек, реорганізація малих збиткових аптек у відділи та аптечні пункти. В аптечній мережі намітилась тенденція до виходу окремих аптек на самостійний баланс. Так з 14 центральних районних аптек збереглися лише 9. 116 аптек одержали статус підприємств.

До аптечного об'єднання як підрозділи дирекції входять: аптечна база, контрольно-аналітична лабораторія, виробнича майстерня з виготовлення, ремонту аптечних меблів та проведення поточних ремонтів в аптеках. Аптечна мережа міста представлена 116 аптеками-підприємствами, 9 центральними аптеками районів, які об'єднують 185 аптек, 104 аптечні пункти I категорії, 15 аптечних пунктів II категорії та 24 кіоски.

В аптечній мережі міста працює 4460 чоловік, в т.ч. 1601 — провізор, 185 завідуючих аптеками, 221 заступник завідуючих аптеками, 1195 рядових працівників (провізорів), 1124 — фармацевти, 1735 чоловік допоміжного персоналу. Кваліфікаційну категорію має 571 провізор, в т.ч. вищу — 240 чол., першу — 249 чол., другу — 92 чол. та 163 фармацевти, в т.ч. першу — 52 чол., другу — 111 чол.

Будівництво і організація аптек ведеться згідно з генеральним планом забудови міста. Останнім часом в нові забудови в районах переведені аптеки з неза-



Генеральний директор аптечного об'єднання «Фармація» Київської міської державної адміністрації Бойко Анатолій Леонтійович. Закінчив фармацевтичний факультет Львівського медичного інституту в 1964 році і працював заступником завідуючого приймальним відділом центрального аптечного складу Київського обласного аптечного управління, завідуючим відділом розподілу та реалізації медичних товарів, заступником начальника Київського міського аптечного управління, консультантом начальника аптеки центрального військового госпіталю республіки Афганістан (1979-1981 рр). З 1981 року він заступник начальника Київського міського аптечного управління, а з 1987 року — генеральний директор.

довільною матеріально-технічною базою. Нові аптеки будуються в нових мікрорайонах: Позняках, Осокорах, Біличах, Троєщині. Навантаження на 1 аптеку з обслуговування амбулаторних хворих становить 13,5 тис. чоловік, враховуючи відомчі аптеки. В трьох районах міста цей показник перевищує середньореспубліканський. 72,5% аптек — спеціалізовані, 34 аптеки — міжлікарняні та лікарняні госпрозрахункові, 14 — дитячі, 32 аптеки — готових ліків, 1 — геріатрична та 1 — гомеопатична.

В місті Києві однією з перших за індивідуальним проектом, за який одержано бронзову медаль на виставці передового досвіду, була побудована міжлікарняна аптека. Вона оснащена новим обладнанням і обслуговує понад 3000 тис. ліжок. Останнім часом аптека вийшла на прямі стосунки із заводами-постачальниками та інофірмами. В місті будується ще одна міжлікарняна аптека. Першою в державі організована дитяча аптека, а також гомеопатична аптека, яка є школою передового досвіду з вивчення питань виготовлення та призначення гомеопатичних ліків, а також базою для навчання слухачів Київського інституту удосконалення лікарів.

Аптечна база розміщена на площі 21 тис. м², її товарообіг в 1992 році складав 630 млн. крб. База має всі умови для зберігання і централізованої доставки ліків та інших медтоварів в аптеки. Всі облікові операції просування товаро-матеріальних цінностей механізовані. В кожному відділі ведеться комп'ютерна обробка прибутково-витратних операцій.

Контрольно-аналітична лабораторія розміщена на нормативних площах, має філію на аптечній базі, забезпечена необхідною апаратурою, приладами, меблями. В лабораторії створене місце провізора-аналітика, яке є учбово-методичним зразком. В умовах ринкового господарювання особлива увага приділяється додержанню якості ліків, що закуповуються в малих підприємствах та комерційних структурах. На робочих місцях лабораторії виконуються всі види контролю, в тому числі й радіологічний.

На базі диспансеру, стаціонару, поліклініки по реабілітації та аптеки був організований Київський центр по радіаційному захисту громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Аптека — це головне підприємство, яке обслуговує підрозділи Центру, а також надає допомогу аптекам, що обслуговують евакуйоване населення та ліквідаторів наслідків аварії. Для цих аптек розроблені цільові коефіцієнти.

Особлива увага приділяється людям похилого віку, які мешкають в будинках-інтернатах, в житловому будинку територіального центру ветеранів війни і праці та геріатричному пансіонаті. На території госпіталю інвалідів війни розміщена лікарняна госпрозрахункова аптека і аптечний пункт, які повністю забезпечують інвалідів, учасників війни, воїнів-інтернаціоналістів необхідними ліками. Слід зазначити, що департаментом медицини і соціального захисту населення держадміністрації прийнята постанова про пільгове забезпечення ліками окремих категорій громадян м. Києва.

Київрада, держадміністрація постійно дбають про рішення проблеми забезпечення населення ліками. Тільки в минулому році було виділено 1,2 млн. доларів США для придбання життєво необхідних ліків. В поточному році таких ліків було закуплено на 200 млн. конвертованих карбованців безпосередньо з заводів Росії та Прибалтики і на 127 млн. крб. в Україні. На 700 тис. американських доларів закуплено інсулінів, антибіотиків, протидіабетичних засобів, протитуберкульозних препаратів. Розглядається питання про виділення безпроцентної позики для закупівлі ліків в Росії.

Хотілося б підкреслити, що вимоги до порядку закупівлі лікарських засобів у комерційних підприємств, рекомендовані наказом МОЗ України №61, повинні бути обов'язковими для аптек всіх регіонів та областей. Тільки тоді в цих питаннях можуть бути досягнені певні позитивні результати.

Закупівля медпрепаратів у комерційних структур заводів Росії та Прибалтики сприяла появі ліків з високими цінами. Керуючись постановою кабінету Міністрів України, ми відпрацювали і погодили з управлінням цінової політики та з департаментом медицини держадміністрації питання ціноутворення. Формування роздрібних цін на ліки та медтовари, одержані від державних підприємств, проводиться по чотирьох групах цін. Середня торговельна націнка становить 170%. На ліки, закуплені у комерційних структур, встановлена торговельна націнка в межах 50%.

Забезпечення системи охорони здоров'я міста інформацією про лікарські засоби здійснює служба фармацевтичної інформації (відділ інформації, 60 кабінетів інформації, провізори окремих аптек та аптекних пунктів), яка була оснащена комп'ютерною технікою. Довідково-інформаційна служба 0-67, що надає інформацію про наявність ліків в аптеках, автоматизована. Сьогодні на базі цієї служби наказом департаменту створена довідково-інформаційна служба міста з відділами: консультативно-інформаційна служба «Здоров'я» (порада лікаря по телефону 0-83), довідково-інформаційна служба про ліки (тел. 0-67), екстрена психологічна допомога «Довір'я» (тел. 221-00-08).

Фактичний обсяг товарообігу за 1992 рік становив 1,1 млрд. крб. (183% до плану). Понад план реалізовано лікарських засобів і виробів медичного призначення на суму 499 млн. крб. За пільговими і безкоштовними рецептами реалізовано ліків на суму 51,9 млн. крб.

В поточному році за підсумками I кварталу товарообіг становив 1,8 млрд. крб. Одержано прибутку на 490 млн. крб. За пільговими рецептами відпущено лікарських засобів на суму 75 млн. крб.

Настав час напрацювання матеріалів і варіантів подальшої структури, пов'язаної із заходами по впровадженню страхової медицини в місті.

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Каленюком

УДК 615:001.4/083.74/

ДО ПИТАННЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТЕРМІНІВ

О.Л.Гром, Б.П.Громовик, Г.Д.Гасюк

Львівський медичний інститут

Обґрунтована доцільність створення постійно діючої термінологічної комісії в галузі фармації, а також робочої групи з підготовки та видання української фармацевтичної енциклопедії.

Проблема стандартизації та впорядкування фармацевтичної термінології, якій присвячена стаття проф. І.М.Перцева в журналі «Вісник фармації» [3], не нова, але, без сумніву, на сьогоднішній день дуже актуальна для України. За останні сімдесят років наукові і практичні працівники неодноразово ставили питання про необхідність підготовки та видання фармацевтичної енциклопедії. З різних причин ці спроби не увінчалися успіхом, якщо не брати до уваги «Энциклопедический словарь аптечного работника», виданий у 1960 році. Незначний обсяг і тираж словника, відсутність узагальнених теоретичних розділів, застарілість ряду понять на час видання та інші суттєві недоліки зумовили його низьку інформаційну цінність.

Розвиток теорії та практики фармації за останні десятиліття спричинив появу нових фармацевтичних дисциплін, впровадження нових напрямків у пошуку та виробництві лікарських препаратів, методів їх дослідження та аналізу. За цей період відбулися радикальні зміни в організації, економіці та управлінні фармацевтичною службою. Вищесказане зумовило появу нових термінів, залучення понять з інших галузей науки, модернізацію та наповнення якісно новим змістом тлумачень багатьох категорій і понять, які застосовувалися раніше.

На сьогодні в Україні фармацевтична термінологія характеризується численністю, якісною неоднорідністю і неоднозначністю роз'яснень, багатомовністю різних інформаційних джерел. Основні українськомовні підручники з фармацевтичних дисциплін за рядом висвітлених питань застаріли для використання з навчальною метою, а деякі з них за часом видання можна віднести до бібліографічних раритетів. Це створює значні труднощі при пошуку та використанні термінів, а також при розумінні суті процесів і явищ, які ці терміни відбивають. Зазначені причини суттєво впливають на якість підготовки спеціалістів, зумовлюють ускладнення, що виникають при науковій та практичній діяльності.

З метою усунення вказаних недоліків у нашому інституті підготовлені словники з окремих фармацевтичних дисциплін. Серед них російсько-український словник-довідник «Медичні інструменти» (П.В.Олійник, Г.Д.Гасюк, О.Л.Гром та ін.), який на даний час знаходиться у видавництві, а також російсько-український тлумачний словник з організації та економіки фармації (О.Л.Гром, Д.В.Дикун, Б.П.Громовик, Г.Д.Гасюк), направлений на рецензію до МОЗ України.

Значна робота видавничої спілки «Словник», яку очолює проф. Л.І.Петрух, в галузі термінології закінчилась виданням «Орфографічного словника українських медичних термінів» [2]. В плані видання — аналогічний словник з фармації.

Питання фармацевтичної термінології та інші проблеми оновлення української фармацевтичної термінології ґрунтовно розглядалися на I-й міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми медичної термінології» (Львів, травень 1993 року) [1].

Підсумовуючи вищесказане, необхідно зробити висновок, що перший етап у розвитку ук-

раїнської фармацевтичної термінології — висвітлення проблеми та вирішення її окремих напрямків — вже пройдений. Слід приступити до виконання наступного етапу, на якому передбачається обов'язкове створення при Науковому товаристві фармацевтів постійно діючої термінологічної комісії, у функції якої вхолодила б уніфікація та стандартизація не тільки нових, але й раніше уживаних понять. На базі видавничої спілки «Словник» необхідно створити робочу групу з підготовки та видання української фармацевтичної енциклопедії.

ЛІТЕРАТУРА

1. «Актуальні проблеми медичної термінології»: Тез. доп. I-ї міжнар. наук. конфер. — Львів, 1993. — С. 16-17, 40, 48-49, 82-84, 86-89, 96-97, 101-104, 116-117.
2. Орфографічний словник українських медичних термінів / ЛДМІ ВС «Словник». НТ ім. Т.Шевченка. — Львів, 1993. — 473 с.
3. Перцев І.М. / / Вісник фармації. — 1993. — № 1-2. — С. 23-27.

УДК 615:001.4/083.74/

К ВОПРОСУ СТАНДАРТИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

О.Л.Гром, В.П.Громовик, А.Д.Гасюк

Обоснована целесообразность создания постоянно действующей терминологической комиссии в области фарма-
ции, а также рабочей группы по подготовке и изданию украинской фармацевтической энциклопедии.

UDC 615:001.4/083.74/

QUESTION OF THE STANDARTIZATION OF PHARMACEUTICAL TERMINOLOGY

O.L.Grom, V.P.Gromovik, A.D.Gasyuk

It was grounded the necessity of form terminological committee in pharmacy and also working group for the publishing of Ukrainian pharmaceutical encyclopedia.

ДОВІДНИК «ВФ»

«ПОСІБНИК ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ПАТОЛОГІЇ» Під редакцією професора А.І.Березнякової

Це перший в Україні посібник, розрахований на студентів фармацевтичних вузів (фармфакультетів). Видання підготовлено авторськими колективами кафедр патології Української фармацевтичної академії, Санкт-Петербурзького хіміко-фармацевтичного інституту та кафедри патологічної фізіології 2-го Московського медичного інституту.

Матеріал посібника подається відповідно до навчальної програми з врахуванням вимог педагогіки і психології вищої школи щодо оптимізації навчального процесу. Матеріал до кожної теми охоплює питання для самостійної підготовки, опис експериментальних досліджень, тестові завдання і ситуаційні задачі. До переваг посібника можна віднести і те, що він вміщує матеріал як для аудиторної, так і для позааудиторної підготовки студентів, довідкові таблиці, предметний покажчик.

Посібник відзначається високим науковим і методичним рівнем. Він без сумніву буде корисним для студентів та викладачів фармацевтичних вузів (факультетів).

Рекомендована д.ф.н., професором А.В.Кабачною

УДК 614.27:615.015.32

ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПРОЕКТУВАННЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ АПТЕК

В.М.Толочко, Н.В.Суботнікова, Л.І.Нефедов, С.Ю.Запорожцев

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації УкрФА

Викладені результати досліджень з розробки та взаємозв'язку приміщень, їх розмірів і комплектації основним виробничим обладнанням гомеопатичних аптек з використанням інтерактивної комп'ютерної технології на базі персонального комп'ютера IBM/AT-386 в системі AutoCAD.

Дослідження показали, що гомеопатичні аптечні установи мають особливості у виробничій діяльності [2, 3], які повинні прийматись до уваги при формуванні матеріально-технічної бази. Така база нормується відповідними будівельними нормативами. Але для гомеопатичних аптек вони ще не розроблені, і більшість з них міститься в непристосованих умовах, що впливає на виготовлення, зберігання та реалізацію лікарських засобів. Одночасно ускладнюється відкриття нових аптек, бо немає єдиної точки зору щодо їх матеріально-технічної бази, витрат на придбання обладнання. Тому назріла необхідність у розробці нормативних документів для проектування і матеріального забезпечення гомеопатичних аптек в Україні, що й стало предметом наших досліджень.

Розробка взаємозв'язку приміщень гомеопатичних аптек та їх компоновка при проектуванні.

На основі вивчення виробничої та господарської діяльності гомеопатичних аптек різних областей України були вилучені кількісні показники їх специфіки: об'єми робіт, перелік лікарських засобів екстемпорального виготовлення, потоки відвідувачів та їх склад, взаємозв'язок з медичними установами, перелік лікарських та інших засобів, що потребують особливих умов виробництва і зберігання тощо (всього біля 20 показників). На цій підставі був розроблений і випробуваний на практиці склад приміщень для гомеопатичних аптек (табл. 1).

Далі, використовуючи метод побудови семантичних моделей з відображенням ступеня взаємозв'язку між складовими (приміщеннями аптеки), ми побудували матрицю їх технологічних зв'язків. При цьому ми виходили з позначення: $A = |(a_{ij})|$, де $a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{якщо } a_{ij} = 1, \text{ що передбачає прямий зв'язок між елементами системи (приміщеннями аптеки),} \\ 0 & \text{та } a_{ij} = 0, \text{ коли прямий зв'язок відсутній.} \end{cases}$

Приймаючи до уваги значну кількість елементів (приміщень) та угруповання в матрицю їх технологічних зв'язків, ми провели аналіз всієї системи.

Встановлено, що доцільно мати чотири зони: торговельну, виробничу, розпакувальну для товарів, що надходять, і господарчо-побутову. В межах кожної з них було проведено моделювання на базі персонального комп'ютера IBM PC/AT-386 в системі AutoCAD варіантів компоновки приміщень [1]. Відпрацьовано 144 таких варіанти. Одержані результати дозволили приступити до наступного етапу досліджень з метою нормування забезпечення гомеопатичних аптек обладнанням та обчислення оптимальних розмірів приміщень.

Розробка технології компоновки обладнання в приміщеннях гомеопатичних аптек і встановлення їх оптимальних розмірів

При проектуванні гомеопатичних аптек важливо враховувати раціональні розміри приміщень та компоновку в них обладнання, чому й присвячений цей розділ. Для вирішення завдання була використана інтерактивна комп'ютерна технологія на базі персонального комп'ютера IBM PC/AT-386 в системі AutoCAD, призначена для автоматизованого проектування з візуалізацією одержаних проектних рішень.

Як приклад наводимо розрахунки компоновки обладнання одного з приміщень — кабінету лікаря-гомеопата, інформаційної. Приймаючи до уваги результати дослідження його функціонального призначення з фіксацією об'єму і видів робіт, ми склали перелік необхідного об-

Таблиця 1

Склад приміщень для гомеопатичної аптеки

№ п/п	Назва приміщень
1	Торговий зал
2	Кабінет лікаря-гомеопата
3	Кабінет завідуючого аптекою
4	Кімната для відвідувачів похилого віку та відвідувачів з дітьми
5	Кабінет провізора-аналітика
6	Асистентська
7	Кімната для отримання очищеної води
8	Мийна
9	Розпакувальна
10	Приміщення для зберігання готових ліків
11	Приміщення для зберігання товарів ручного продажу
12	Приміщення для зберігання інших медикаментів і скляної тари
13	Приміщення для зберігання лікарської рослинної сировини
14	Приміщення для гомеопатичних лікарських засобів, які потребують особливих умов зберігання
15	Приміщення для зберігання горючих та легкозаймистих речовин
16	Приміщення для зберігання внутрішньоаптечних заготовок на основі спирту
17	Приміщення для зберігання дезінфекційних засобів і кислот
18	Холодильна камера
19	Кімната персоналу
20	Гардероб персоналу
21	Туалетна кімната
22	Кімната особистої гігієни персоналу
23	Комірка предметів прибирання

Таблиця 2

Матриця несумісності обладнання кабінету лікаря-гомеопата в гомеопатичній аптеці

	3-1-1	3-1-2	3-2-1	3-2-2	3-3-1	3-3-2	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8
3-1-1	x	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3-1-2	1	x	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3-2-1	1	1	x	0	1	1	1	1	1	1	1
3-2-2	1	1	0	x	1	1	1	1	1	1	1
3-3-1	1	1	1	1	x	0	1	1	1	1	1
3-3-2	1	1	1	1	0	x	1	1	1	1	1
3-4	1	1	1	1	1	1	x	1	1	1	1
3-5	1	1	1	1	1	1	1	x	1	1	1
3-6	1	1	1	1	1	1	1	1	x	1	1
3-7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	x	1
3-8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	x

Таблиця 3

Матриця технологічних зв'язків обладнання кабінету лікаря-гомеопата в гомеопатичній аптеці

	3-1-1	3-1-2	3-2-1	3-2-2	3-3-1	3-3-2	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8
3-1-1	x	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1

	3-1-1	3-1-2	3-2-1	3-2-2	3-3-1	3-3-2	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8
3-1-2	0	x	0	1	0	1	1	1	1	1	0
3-2-1	1	0	x	0	0	0	0	0	0	0	0
3-2-2	0	1	0	x	0	0	0	0	0	0	0
3-3-1	1	0	0	0	x	0	0	0	0	0	0
3-3-2	0	1	0	0	0	x	0	0	0	0	0
3-4	0	1	0	0	0	0	x	0	0	0	0
3-5	1	1	0	0	0	0	0	x	0	0	0
3-6	1	1	0	0	0	0	0	0	x	0	0
3-7	1	1	0	0	0	0	0	0	0	x	0
3-8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	x

ладнання з присвоєнням умовного шифру: столи робочі (3-1) — 2 шт.; крісла робочі (3-2) — 2 шт.; стільці напівм'які (3-3) — 2 шт.; шафа-вітринна (3-

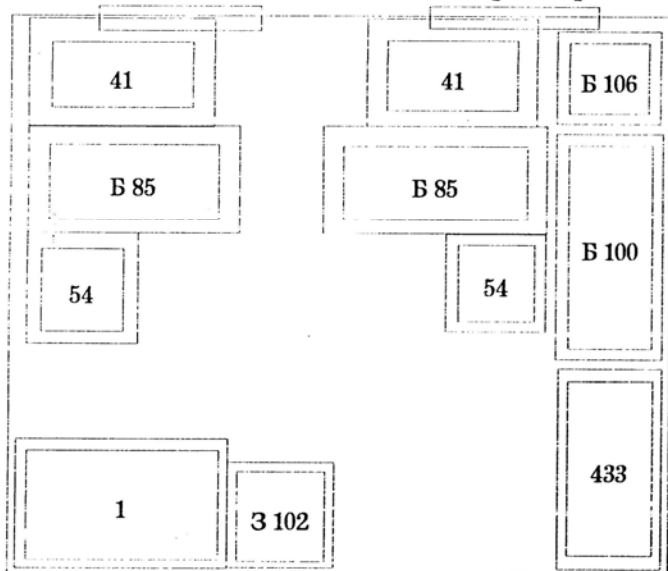


Рисунок. Габаритна комп'ютерна схема розташування обладнання в кімнаті лікаря-гомеопата гомеопатичної аптеки (варіант №13, де загальна площа становить 21,7 м²)
S=21,6576; P=19,04; a=5,760; b=3,760; L=12,528; K₁=8,5770;

4) — 1 шт.; шафа для документів (3-6) — 1 шт.; диван медичний (3-8) — 1 шт. У цьому приміщенні повинен бути також умивальник (3-7) та відро педальне для сміття (3-5). Далі будували матрицю сумісності та технологічних зв'язків цього обладнання, де «0» означає несумісність (відсутність функціональних зв'язків) обладнання, а «1» — навпаки сумісність (наявність функціональних зв'язків) між цими двома видами. Для приміщення, що досліджувалось, матриці наведені в табл. 2 та 3.

Взаємонакладення матриць несумісності та технологічних зв'язків дозволяє побудувати

варіанти габаритних комп'ютерних схем розміщення обладнання в приміщеннях гомеопатичної аптеки з метою встановлення їх оптимальних розмірів. На рисунку наведений варіант №13 схеми кабінету лікаря-гомеопата.

Позначення обладнання на рисунку виконане згідно з [1]. Цей варіант є оптимальним з врахуванням багатокомпонентного аналізу таких критеріїв:

1. Площа S та периметр P приміщення;
2. Протяжність комунікацій з врахуванням функціонально-технологічних зв'язків L.
3. Площа приміщення S₁, не заповненого устаткуванням:

$$K_1 = \frac{S}{S - S_1} ; \quad K_2 = \frac{S}{S - S_{функц}}$$

4. Наближення розмірів приміщень до стандартів будівельних конструкцій (економічний фактор).

Методичні підходи до проектування, що покладені в основу методичних рекомендацій, інформаційного листа і затверджені РНВО «Фармація» Міністерства охорони здоров'я України, використані у розробці раціональних розмірів усіх приміщень гомеопатичної аптеки з метою їх оснащення виробничим обладнанням.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методичні підходи до проектування гомеопатичних аптек з використанням інтерактивної комп'ютерної технології на базі персонального комп'ютера IBM/AT-386 в системі AutoCAD.

2. Обґрунтовані раціональний склад, розміри і взаємозв'язок приміщень для гомеопатичних аптек, а також їх оснащення основним виробничим обладнанням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбом планировочно-технологических решений межбольничных аптек / ГипроНИИЗдрав, ВНИИФ. — Москва, 1981. — 140 с.

2. Нагинская В.С. Автоматизация архитектурно-строительного проектирования. — М.: Стройиздат, 1986. — 110 с.
3. Нормирование сети специализированных гомеопатических аптек (отделов) в областных центрах и городах областного подчинения: Метод. рекомендации/ М-во здравоохран. Украины; ХФИ; РНПО «Укрфармація». Сост.: В.М.Толочко, О.Н.Должникова, Н.В.Крепак, В.Н.Кашперская. — Киев, 1991. — 10 с.
4. Нормирование сети гомеопатических аптек (отделов) в сельских районах: Метод. рекомендации/ М-во здравоохран. Украины; ХФИ; РНПО «Укрфармація». Сост.: В.М.Толочко, В.Н.Кашперская, О.Н.Должникова, Н.В.Крепак. — Киев, 1991. — 9 с.

УДК 614.27:615.015.32

ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ ОБОСНОВАНИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПРОЕКТИРОВАНИЮ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ АПТЕК

В.М.Толочко, Н.В.Субботникова, Л.И.Нефедов, С.Ю.Запорожцев

Изложены результаты исследований по разработке состава и взаимосвязи помещений, их размеров и комплектации основным производственным оборудованием гомеопатических аптек с использованием интерактивной компьютерной технологии на базе персонального компьютера IBM/AT-386 в системе Autodesk AutoCAD.

UDC 614.27:615.015.32

RESEARCH WITH THE AIM OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE HOMOEOPATHIC CHEMIST'S SHOPS PROJECTING

V.M.Tolochko, N.V.Subbotnikova, L.I.Nefedov, S.Yu.Zaporozhtsev

Results of composition and correlation investigations of premises's were worked out, their dimensions and compounding by main productional equipment of homoeopathic chemist's shops with the use of interactive computer technology on the base of personal computer IBM/AT-386 in the Autodesk AutoCAD system were grounded.

ДОВІДНИК «ВФ»

«СПРАВОЧНИК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Под редакцией академика Б.А.Самуры

Розрахований на лікарів, фармацевтів, студентів і аспірантів медичних та фармацевтичних вузів.

У довіднику наведені стислі відомості щодо 350 нових лікарських препаратів, які випускаються промисловістю України та зарубіжними фірмами і надходять в аптечні та лікувальні установи.

Анотації на лікарські препарати містять назву препаратів та їх синоніми, інформацію відносно механізму дії, показання та протипоказання до медичного застосування, вказівки щодо можливої побічної дії, способів вживання та доз, а для деяких препаратів — особливі примітки щодо вживання.

Однією з переваг довідника є наявність відомостей про можливу взаємодію лікарських препаратів при їх комбінованому застосуванні.

«ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»



представляє

ВІННИЦЬКЕ ОБЛАСНЕ ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ «ФАРМАЦІЯ»

**ПОШУК ОРГАНІЗАЦІЙНИХ ФОРМ І МЕТОДІВ РОБОТИ З ПОКРАЩЕННЯ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ НАСЕЛЕННЯ ТА ЛІКУВАЛЬНО-
ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ОБЛАСТІ**

В.В.Постольник

До ОВО «Фармація» Вінницької області входять: аптечна мережа (326 аптек, в т.ч. 108 міських і 218 сільських, 45 аптечних пунктів I категорії, 954 аптечних пункти II категорії, 7 кіосків), аптечний склад, фармацевтична фабрика, контрольно-аналітична лабораторія з бактеріологічним відділом та майстерня з ремонту і виготовлення аптечного обладнання.

За останні 2 роки зусилля керівництва ВО «Фармація» були спрямовані на максимальне збереження аптечної мережі (особливо в сільській місцевості), на підвищення професіоналізму працівників, удосконалення структури управління з метою забезпечення населення та закладів охорони здоров'я ліками.

В 1993 році в області відкрито 3 нових аптеки: в м. Вінниця (№325), в с. Носківці Жмеринського району (№326), в с. Комунарівка Калинівського району (№329). В с. Удич Теплицького району аптека №109 переведена в нове приміщення. Відкриті гомеопатичний відділ в аптеці №310 м. Козятина і відділ з виготовлення ліків з рослинної сировини в аптеці №285 м. Вінниці. В цілому в області працює 96 спеціалізованих аптек, що складає 29,4% від всієї аптечної мережі.

За нашими клопотаннями було прийнято держадміністрацією 3 розпорядження: «Про створення обласного виробничого підприємства «Фармація» і управління майном аптечних підприємств та установ області» (№110 від 22.03.93 р.); «Про поліпшення лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів області» (№135 від 29.03.93.); «Про зміцнення матеріально-технічної бази аптечної мережі області» (№147 від 12.04.93 р.).

В 1993 році задовольнити потреби області в лікарських препаратах вітчизняного і зарубіжного виробництва вдалося лише на 45%. Позитивно були вирішені питання забезпечення протиастматичними, протидіабетичними, протисудомними, антиаритмічними препаратами, препаратами нейрореплетичної та протифекційної дії, психостимуляторами, гормональними препаратами для лікування жіночих статевих органів, деззасобами, сироватками, в т.ч. протидифтерійною, та гумовими виробами.

Виділена обласною держадміністрацією валюта була використана для закупки в німецькій фірмі «Хоріко Лімітед» 17 життєво необхідних лікарських препаратів. Крім того в країнах СНД було закуплено ліків на суму 2580 млн. куп, а в комерційних структурах була зроблена закупка життєво необхідних препаратів на суму 6480,8 тис. куп.



Генеральний директор Вінницького обласного об'єднання «Фармація» Постольник Володимир Васильович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут в 1973 році. Завідував центральною районною аптекою (1973-1975 рр.), працював директором фармацевтичної фабрики (1975-1980 рр.), а з 1980 р. — замісником генерального директора з постачання. З 1992 року — генеральний директор ОВО «Фармація».

Аптеками області заготовлено від населення 30,5 тонн лікарських рослин. Налагоджені тісні взаємозв'язки з облспоживспількою і державним лісогосподарським об'єднанням «Вінницяліс» з питання заготівлі і переробки лікарської рослинної сировини.

Набутий певний досвід з організації виробництва в аптеках препаратів, напрацьованих вченими Вінницького медінституту, а також деяких препаратів на місцевих промислових підприємствах; налагоджені поставки ліків в область на основі бартеру. Сьогодні ОВО «Фармація» вирішує питання поставки сировини (підшлункової залози великої рогатої худоби) Каунаському ендокринному заводу взамін на готову продукцію (кальцитрин, соматотропін, гіфотозин, пітіутрин).

Для часткового забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами використовуються можливості таких підприємств як Вінницьке ВО «Хімпром» та олієжиркомбінат.

Постійним резервом поповнення запасу найпростіших широковживаних ліків є фармацевтична фабрика об'єднання, яка в 1993 році налагодила виробництво 44 найменувань фармацевтичної продукції на суму 164283 тис. куп.

Аптеки області намагаються компенсувати відсутні таблетовані ліки промислового випуску шляхом приготування складних порошків і розчинів та виготовлення свічок і мазей.

ОВО «Фармація» працює в тісному контакті з обласним управлінням охорони здоров'я, вирішує всі проблеми з організації лікувально-профілактичного процесу в області тощо.

Товарообіг аптечної мережі області за 1993 рік склав 19863,0 млн. куп, тобто 67,5%, з них відпуск населенню становив 4048 млн. куп, а лікувально-профілактичним закладам — 13275,0 млн. куп.

За станом на 01.01.1994 року в області із загальної кількості аптек, яка становить 326, 157 збиткові, в т.ч. 4 ЦРА. Тільки завдяки сумісним зусиллям обласної та районної держадміністрацій, Рад народних депутатів і медичної громадськості об'єднанню вдалося зменшити кількість збиткових аптек з 180 до 157. Діяльність аптек в сільській місцевості повністю збиткова.

В зв'язку з підвищенням оптових розцінок на ліки наявних оборотних коштів аптекам недостатньо для формування найнеобхідніших товарних запасів. Звернення Міністерства охорони здоров'я і НВО «Укрфармація» до місцевої адміністрації не принесло помітних результатів через неспроможність місцевого бюджету фінансувати оборотні кошти.

Питання пільгового оподаткування щодо оплати комунальних послуг та електроенергії місцевими органами влади вирішуються дуже повільно через той же дефіцит бюджету. Але навіть при позитивному вирішенні цих питань фінансовий стан аптек не покращиться. Для їх нормального функціонування оборотні кошти під товари необхідні вже сьогодні (понад 20 млрд. куп), причому незалежно від того, буде це бюджетне фінансування чи кредитування банком під невисокий процент хоча б на півроку. Це питання потребує вирішення на рівні Мінфіну і

Національного Банку, оскільки на місцевих рівнях воно вирішується лише частково.

В минулому році становище з оплатою ліків ускладнювалось через неплатоспроможність Агропромбанку, у відділеннях якого знаходяться рахунки всієї сільської аптечної мережі (27 ЦРА з 30).

В січні 1994 року лікарні залишилися без фінансування через те, що своєчасно не був затверджений бюджет на 1994 рік. Авансовими платежами аптеки не були забезпечені тому, що в січні місяці аптечна мережа області могла розраховувати тільки на свої власні сили.

Невирішені економічні проблеми аптечних закладів (обмеженість кредитних ресурсів та високі процентні ставки на них, непроіндексованість оборотних коштів, постійне зростання орендної плати та комунальних послуг тощо) зумовлюють потребу у високих надбавках (націнках) до оптових цін на ліки. Так наприклад, в 1993 році середня націнка на ліки в об'єднанні складала 89%.

В зниженні вказаної націнки і покращенні фінансової діяльності аптечної служби могло б відіграти, на нашу думку, важливу роль звільнення аптек від сплати податку на додаткову вартість. Крім того, інші збитки за 1993 рік по об'єднанню в об'ємі 253 млн. куп полягають в штрафних за несвоєчасну сплату податків на додаткову вартість та на прибуток через відсутність коштів.

Серйозні проблеми існують і в питаннях роботи з кадрами, а саме: скорочення чисельності фахівців, організація роботи та фінансування інтернатури, відсутність можливості підготовки провізорів за заочною формою навчання тощо. Багато інших проблем можна вирішити тільки на республіканському рівні, а саме:

- звільнення аптек від сплати податку на додаткову вартість;
- вирішення питання планомірного забезпечення сироватками, середовищами з Дагестану, хімреактивами;
- виділення фондів лише на ту продукцію, яка виробляється вітчизняною промисловістю в обмеженій кількості;
- необхідність врахування у випадках передоплати ціни та кількості найменувань ліків на момент здійснення оплати;
- оперативне створення повного переліку зареєстрованих в Україні імпортованих лікарських препаратів.

СТАН ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКАМИ ТА ПРЕДМЕТАМИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ В КАЛІНІВСЬКОМУ РАЙОНІ

О.Г.Ванельчук, М.В.Федик

Центральна районна аптека №38

Міжлікарняна аптека №243 Вінницької області

Калинівський район Вінницької області налічує близько 70 тис. чоловік населення. Лікувально-профілактичну допомогу хворим надають центральна районна лікарня із стаціонаром на 600 ліжок та поліклініка, розрахована на 900 відвідувань в зміну; 6 дільничих лікарень; 6 лікарських амбулаторій; 34 фельдшерсько-акушерських пункти та 4 здоровпункти на промислових підприємствах. Забезпечення ліками населення та лікувально-профілактичних закладів району здійснюють 14 аптек і 37 аптечних пунктів.

На міжлікарняну аптеку №243 припадає майже половина товарообігу району. Це сучасна, високоорганізована, енергонасичена аптечна установа. Вона планувалась, як аптека з великими потенційними можливостями по виробництву ліків аптечного асортименту, прийому та відпуску продукції в готовому вигляді. Аптека обслуговує центральну районну лікарню з усіма її підрозділами, здоровпункти заводів, санітарно-епідеміологічну станцію, дошкільні заклади, школи тощо. За-

гальний товарообіг за один місяць складає понад 7 млн. крб (за станом на 01.01.1994 року).

Звичайно, основне місце в асортименті займають готові до вживання ліки, які надходять з бази заводів-виробників при сприянні районної адміністрації. Частина товарів, що надходить на основі прямих зв'язків, складає майже третину всього залишку. Значне місце в асортименті ліків займають також ліки аптечного приготування. До процесу виготовлення ліків залучено 15 досвідчених фахівців. При наявності в аптеці 4 дистильаторів, 3 автоклавів, 3 сушильних шкафів, 2 мийних машин, 2 напівавтоматів для закрутки ковпачків на флакони та іншої апаратури аптека має всі можливості для випуску в необхідних кількостях ліків високої якості. Аптека підтримує тісний зв'язок з підприємствами району, працівниками яких був розроблений та виготовлений ряд допоміжних засобів для проведення різних технологічних операцій. Одержання асептичних та стерильних ліків досягається шляхом створення замкнутого циклу виробництва, який повністю виключає зустріч «чистих» та «брудних» потоків (рецептурного посуду, допоміжних матеріалів, готової продукції тощо).

Санітарно-епідеміологічна служба району і контрольно-аналітична лабораторія надають постійну допомогу в підтримці належного санітарного стану аптек. І це не простий нагляд за процесом, а різноманітні конкретні заходи по упередженню можливих причин забруднення ліків бактеріологічною флорою. Набутий досвід роботи, дотримання високого рівня виробництва та високої професійної підготовки кадрового потенціалу дають можливість перейти на посерійне виготовлення ліків, що значно скорочує затрати, збільшує кількість та якість одержаної продукції.

Слід відмітити, що ми відмовились від вузької спеціалізації працюючих. Весь фармацевтичний персонал може працювати як на відпуску ліків, так і над їх приготуванням. Зміна робочих місць проходить раз на два місяці. Методами контролю якості ліків володіють 4 працівники. Персонал пройшов курс професійної підготовки з обслуговування апаратури та додержання умов техніки безпеки. Такий організаційний рівень оснащення виробництва дозволяє виготовляти понад 30 найменувань ін'єкційних розчинів, а також цілий ряд очних крапель, мазей тощо. Для працівників підприємств готуються захисні креми та мазі, а для дітей дошкільних та шкільних закладів — відхаркуючі мікстури, чаї, напої. Загалом, продукція аптечного приготування користується великим попитом у замовників. Більша частина ліків аптечного приготування випускається серіями за узгодженими із замовниками прописами.

Фахівці аптеки надають допомогу працівникам медичних установ в підтримці належних умов зберігання ліків та стану їх обліку, проводять з персоналом заняття з визначення умов прийому ліків, їх дії та з інших питань.

З метою обробки приміщень УВЧ-промінням в позаробочий час використовуються таймери, які вимикають і вмикають лампи в нічний час. Перекачування агресивних рідин здійснюється ручними насосами. Збір та доставка рецептурного посуду на місце подальшої обробки виконується за допомогою касетних візків. Витяжки з лікарської сировини готуються в інфундирному апараті індивідуального виконання з підігрівом. Для стерилізації ліків паром застосовуються переобладнані соковарки. Окрім цього аптека забезпечена й іншими засобами для полегшення та прискорення процесу приготування ліків.

Робота аптечної установи неможлива без певного інформаційного забезпечення. Для проведення цієї роботи створений кабінет фармацевтичної інформації, який концентрує дані про наявність ліків у районі, видає довідки лікарському персоналу щодо лікарських та допоміжних речовин, способів прийому ліків та можливих ускладнень при застосуванні.

Всі приміщення аптеки мають внутрішній телефонний зв'язок з можливістю виходу на міську лінію. З метою видачі короткострокової інформації з тих чи інших питань встановлений автовідповідач, що дає можливість отримати інформацію, зателефонувавши в аптеку. На робочих місцях, де проводяться чис-

ленні розрахункові операції, встановлені калькулятори, призначені для скорочення часу обробки документації.

Значний об'єм займають ліки з рослинної сировини, тому працівники аптеки в співдружності з персоналом лікарні ведуть активну заготівлю дикоростучих рослин та культивують деяку частину необхідних рослин самостійно. Щорічно обробляється більше 200 кг сухої сировини. Для полегшення процесу переробки сировини при районній аптеці передбачені стаціонарна електросушилка та січкарня, що дозволяє вести обробку незалежно від погодних умов.

Поряд з позитивними сторонами в роботі є й негативні, пов'язані з хронічною нестачею ліків та сировинних матеріалів, неадекватністю в оплаті праці та об'ємі виконаних робіт, невизначеністю подальшої перспективи, невідповідністю діючих наказів та інструкцій наявним умовам праці, що дуже заважає збереженню високого рівня виробництва.

ДОВІДНИК «ВФ»

ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ФІНАНСОВО-ГОСПОДАРСЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ В ПОТОЧНОМУ РОЦІ ЗАКОНОМ УКРАЇНИ «ПРО АУДИТОРСЬКУ ДІЯЛЬНІСТЬ» (1993 Р.) ПЕРЕДБАЧЕНЕ ОBOB'ЯЗКОВЕ ПРОВЕДЕННЯ АУДИТУ. ЩО ЯВЛЯЄ СОБОЮ АУДИТ ТА ЧИМ ВІН ВІДРІЗНЯЄТЬСЯ ВІД ДЕРЖАВНОГО КОНТРОЛЮ?

Аудит (від лат. audit — слухати) — це незалежна перевірка публічної бухгалтерської звітності та іншої обліково-звітної інформації про фінансово-господарську діяльність суб'єктів господарювання з метою підтвердження їх достовірності, повноти та відповідності чинному законодавству і встановленим нормативам.

На відміну від державного контролю, суть якого полягає в забезпеченні збереження державної власності, в економному використанні ресурсів, в правильному проведенні обліку тощо, аудиторська діяльність виходить за межі суто фінансових ревізій, інвестицій, експертиз прибутків та витрат. Крім перевірки та підтвердження фінансової і бухгалтерської звітності вона включає в себе аналіз ефективності діяльності підприємства (рентабельності, фінансової стабільності та ін.) і виявлення можливості її покращення. Особливе місце в аудиторській діяльності займає перевірка додержання підприємством чинних законодавств (господарського, податкового, цінового, трудового) та способів їх більш ефективного застосування. В результаті перевірки виявляються ненавмисні помилки, перекручення звітності, незаконні дії, а також факти шахрайства. Вказуючи на помилки, допущені бухгалтерськими працівниками аудитор тим самим допомагає уникнути штрафних санкцій, що накладаються податковими інспекціями та іншими контролюючими органами, а також захистити підприємство від недобросовісних партнерів. Аудит здійснюють аудитори, які можуть працювати самостійно або в аудиторській фірмі.

Аудиторська фірма — це організація, яка має ліцензію на організацію аудиту. Для здійснення аудиту в аудиторській фірмі повинен бути як мінімум один аудитор, який має кваліфікаційний сертифікат. Останній видається строком на 5 років особам, що мають стаж роботи за даною спеціальністю не менше 3-х років.

Діяльність незалежних аудиторських фірм не підлягає державному управлінню. Питання, пов'язані з підготовкою, роботою та професійним захистом аудиторів, регулюють Аудиторська Палата України та Спілка аудиторів України.

Аудиторська Палата України здійснює сертифікацію спеціалістів, котрі займаються аудиторською діяльністю, затверджує норми аудиторської діяльності, веде реєстр аудиторів та фірм, що здійснюють аудит. Вона функціонує як незалежний орган на засадах самоуправління. Члени Палати працюють на громадських засадах.

Професійний захист аудиторів здійснює Спілка аудиторів України.

Робота аудитора чітко регламентована і направлена на підвищення ефективності та уніфікації аудиторської практики.

К.Ю.Зверева — доцент кафедри ЕУПФ Укрфармакадемії

ПРОБЛЕМИ ВИРОБНИЦТВА

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 66.011.002.237

АВТОМАТИЗАЦІЯ БАГАТОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВІБРАЦІЙНИХ АПАРАТІВ

А.М.Чернов, С.М.Чистовалов, В.В.Авсєєв,
А.М.Бесарабов

Державна фірма «Новофарм»

Розроблена автоматизована система управління хіміко-технологічними процесами в багатофункціональних вібраційних апаратах на основі міні та мікро ЕОМ. Система дозволяє забезпечити контроль за ходом процесу та високу якість кінцевого продукту.

Перспективним напрямком технічного переоснащення фармацевтичних виробництв є використання багатофункціональних вібраційних апаратів, які дають змогу проводити в єдиному робочому обсязі практично всі технологічні процеси (розчинення, синтез, фільтрацію, промивку, кондуктивну сушку, подрібнення та поділ на фракції) [1]. Принципові відмінності цих апаратів викладені нами раніше [6, 7].

Найчастіше вібраційні багатофункціональні апарати застосовуються у виробництвах, де основна увага приділяється чистоті та якості продуктів, що виробляються. Це стосується виробництва хімічних реактивів і особливо чистих (ос. ч.) речовин, хіміко-фармацевтичної продукції і, в першу чергу, виробництва синтетичних лікарських засобів [8].

Проблема чистоти та якості виробляємих продуктів передбачає обладнання вищеназваних апаратів сучасними засобами контролю та управління, інакше без точного додержання параметрів технологічного процесу вона не матиме ефективного рішення і при найкращому апаратурному оснащенні.

З метою автоматизації технологічних процесів застосовуються різні апаратні засоби: мікропроцесорні контролери (МПК), універсальні міні та мікро ЕОМ, персональні комп'ютери [2]. До теперішнього часу в малотоннажних хімічних технологіях широке розповсюдження знаходили комплекси управління на основі ЕОМ типу СМ-1800 [2]. Ця мікро ЕОМ розроблялась з метою застосування в системах управління технологічними процесами. На базі СМ-1800 були автоматизовані деякі апарати малотоннажної хімії, наприклад: вузол періодичної ректифікаційної очистки фтористо-водневої кислоти [5]; вузол обробки

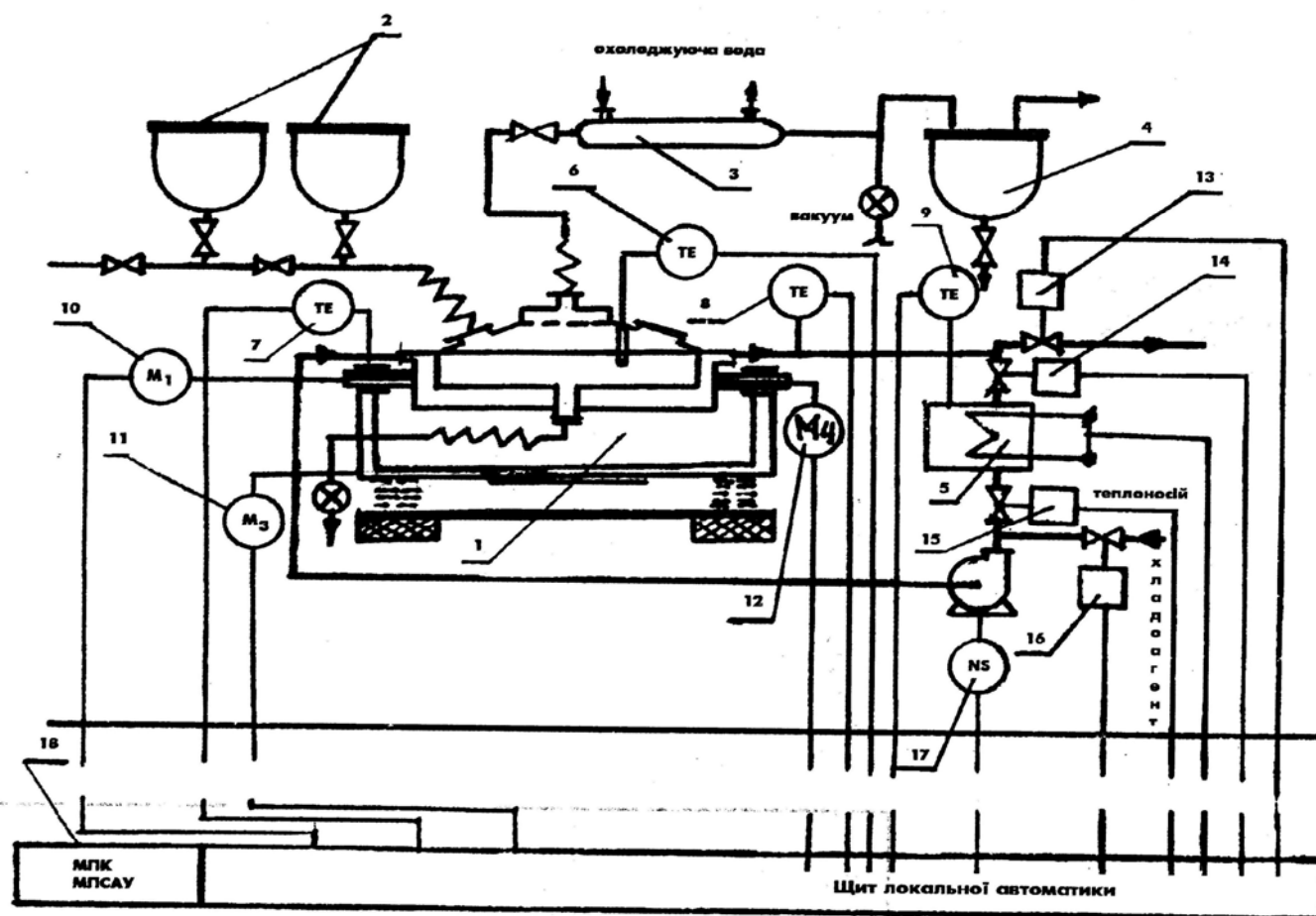


Рис. 1. Автоматизована система управління вібраційним комбінованим апаратом
 1 — Автоматизований багатofункціональний апарат; 2, 3, 4 — Мірники, холодильник ресивер; 5 — ТЕН;
 6...9 — Термоелектроперетворювач типу ТКК0879; 10...12 — Електроприводи; 13...16 — Електропневмоперетворювач; 17 — Насос з магнітним пускачем; 18 — Управляючий мікропроцесорний контролер.

реагентів і синтезу виробництва полікомпонентних матеріалів для волоконної оптики [4]; дистиляційний апарат при виробництві алкоксидів германію ос.ч. [3]. Але зараз така техніка застаріла як морально, так і фізично через обмежені обчислювальні можливості та низьку надійність.

Сьогодні найбільш перспективним слід визнати застосування мікропроцесорних технологічних контролерів (МПК), які значно надійніші в експлуатації. Рівень мікроелектронного оснащення дозволяє помітно підвищити їх обчислювальні можливості навіть у порівнянні з великими машинами [2]. Прикладами застосування МПК в управлінні періодичними хіміко-технологічними процесами можуть служити розроблені на основі МПК типу В7 система автоматизованого управління СВЧ-сушилкою [9] та побудований на базі МПК типу МПЦУ автоматизований стенд для вивчення процесів відмивання [10].

Запропонований нами варіант автоматизованої системи управління вібраційним багатofункціональним апаратом (рис. 1) базується на

застосуванні МПК типу МПСАУ. Конструктивно мікроконтролер представляє собою єдиний модуль в металевому корпусі з вмонтованими вузлами МПК, мережним блоком живлення, одноплатною ЕОМ та блоком пристрою зв'язку з об'єктом (ПЗО).

Блок ПЗО є основним вузлом МПСАУ. Структурна схема блока ПЗО зображена на рис. 2. Це модульна конструкція для збору даних про стан об'єкта та обробки інформації, а також для видачі низьковольтних сигналів управління на виході цифро-аналогового перетворювача (ЦАП). До блока входять: спеціалізований модуль, модуль спецконтролера, модуль АЦП/ЦАП, модуль дискретного вводу-виводу (ДВВ) та блок живлення.

Функцію центрального процесора в МПСАУ виконує спецконтролер, в який крім процесора входить вузол управління пам'яттю місткістю 8 Кбайт, ППЗУ місткістю 16 Кбайт та набір контролерів для зв'язку з зовнішнім устаткуванням (друкувальним пристроєм, дисплеєм, клавіатурою).



Рис. 2. Структурна схема блока пристрою зв'язку з об'єктом

Введення інформації з дискретних датчиків і вивід дискретних сигналів управління на виконавчі механізми забезпечує модуль ДВВ. Модуль АЦП/ЦАП здійснює перетворення аналогових сигналів у цифровий код 8 і за допомогою 2-х каналів цифрового коду — в аналоговий сигнал.

МПК типу МПСАУ функціонує самостійно за закладеною в енергонезалежній пам'яті програмою. При необхідності підтримки діалогу з оператором до контролера залучають алфавітно-цифровий дисплей з клавіатурою або друкуючим пристроєм. Оператор може спостерігати на моніторі мнемосхему технологічного процесу і при необхідності втручатися в його хід. Крім того,

контролер за допомогою послідовного інтерфейса може зв'язуватись з віддаленою ПЕОМ, що значно розширює можливості автоматизованої системи.

Вищеперелічені властивості мікропроцесорних контролерів, зокрема, МПК типу МПСАУ, підкреслюють їх переваги при застосуванні завдяки гнучкості при налаштуванні та зміні параметрів технологічного процесу.

Розроблені системи (рис. 1) забезпечують:

- підтримку заданих технологічних параметрів, в першу чергу, температури в робочій камері;
- вмикання (вимикання) пневмо-клапанів за сигналами управління;
- перетворення електросигналів у пневмосигнали;
- вмикання (вимикання) вібраційного та поворотного пристроїв за електричним сигналом через електромагнітне реле;
- вмикання (вимикання) насоса подачі теплоносія або холодоагента;
- вмикання (вимикання) ТЕНа за сигналом управління;
- вимикання (блокування) всієї системи у випадку короткого замикання.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена система оперативного контролю та управління технологічним процесом, яка забезпечує безаварійну і надійну роботу багатофункціонального вібраційного апарату, підвищення економічної ефективності виробництва, зменшення простоїв і підвищення якості кінцевого продукту, що дуже важливо при вилученні синтетичних біологічно активних сполук.

2. До переваг розробленої автоматизованої системи управління і контролю можна віднести великий час наробки на відмову та зручність користування в реальних промислових умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.С. №1570740 СССР // Б.И. — 1990. — №22.
2. Авсеев В.В., Бессарабов А.М., Ефремов А.А. // Реактивы и особо чистые вещества. — М. НИИТЭХИМ, 1991. — 30 с.
3. Алексеев О.В., Бессарабов А.М., Гринберг Е.Е. и др. // Высокоочистные вещества. — 1992. — №1. — С. 64-69.
4. Бессарабов А.М., Аносов С.Н., Глухан Р.И. и др. // Хим. пром. — 1990. — №2. С. 122-124.
5. Бессарабов А.М., Виноградов Г.Г., Блюм Г.З. и др. // Высокочистые вещества. — 1993. — №5. — С. 49-55.
6. Чернов А.М., Чистовалов С.М. // Вісник фармації. — 1993. — №1-2. — С. 53-60.
7. Чернов А.М., Авілов А.А., Дуднік С.Ф. // Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 47-50.
8. Шимичев В.С., Глухан Р.И., Бессарабов А.М. // Всесоюзная научно-техническая конференция «Реахимтехника-3»: Тез. докл. Днепропетровск, 26-28 сент. 1989. — Черкасы. — 1989. — С. 129.
9. Ярошенко А.М., Блюм Г.З., Бессарабов А.М. и др. // Перспективные конструкционные материалы и аппараты для технологии особо чистых веществ: Науч. тр. — М., 1991. — С. 48-52.

УДК 66.011.002.237

АВТОМАТИЗАЦІЯ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННЫХ АППАРАТОВ

А.Н.Чернов, С.М.Чистовалов, В.В.Авсеев, А.М.Бессарабов

Разработана автоматизированная система управления химико-технологическими процессами в многофункциональных вибрационных аппаратах на основе мини и микро ЭВМ. Система позволяет обеспечить контроль за ходом процесса и высокое качество конечного продукта.

UDC 66.011.002.237

AUTOMATISATION OF POLYFUNCTIONAL VIBRATING APPARATUS

A.N.Chernov, S.M.Chistovalov, V.V.Avseev, A.M.Bessarabov

The system automatisation control of chemical-technological processes in polyfunctional vibrating devices on the basis of mini- and microcomputers was worked out what allowed to ensure the control of process and high quality of final product.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ**ЯК ДОСЛІДЖУЮТЬ СУМІШІ ЦУКРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКИХ ШАРАХ СОРБЕНТУ?**

Для ідентифікації та розділення суміші цукрів застосовуються різні методи, в тому числі й хроматографія в тонких шарах сорбенту (ТШХ).

Для дослідження речовин можна використовувати пластинки, які готують в лабораторних умовах, застосовуючи різні марки силікагелів або алюмінію оксид, а також готові аналітичні пластинки типу Сорбфіл, Армсорб, ВЕТШХ та інші.

В ролі рухомих фаз системи найчастіше використовують суміші розчинників: метилетилкетон-льодяна оцтова кислота-метанол (30:10:10); бутанол-ацетон-вода (40:50:10); бензол-льодяна оцтова кислота-метанол (10:10:30), а в ролі проявників — дві суміші такого складу: свіжоприготовлену суміш 0,5 мл анісового альдегіду, 9 мл етанолу, 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти, 0,1 мл льодяної оцтової кислоти та 0,2% розчин нафторезорцину і 20% розчин трихлороцтової кислоти (змішують безпосередньо перед використанням у співвідношенні 1:1).

На лінію старту пластинки калібрувальним капіляром наносять суміш в точку діаметром 2-3 мм, а на відстані 1,5-2 см від неї наносять стандартні розчини досліджуваних цукрів. Після висушування на повітрі пластинки вносять в хроматографічну камеру, куди за 30-45 хвилин до того поміщали рухому фазу та здійснювали хроматографування (шлях пробігу рухомої фази становив 10 см). Пластинки висушують на повітрі до повного зникання запаху розчинників і обробляють їх вищеназваними проявниками, після чого вміщують в сушильну шафу з температурою 90-105°C на 5-10 хв і за кольором плям та значенням R_f на пластинках ідентифікують цукри.

Під дією нафторезорцину та температури плями цукрів набувають такого забарвлення: глюкоза — синьо-фіолетового, сахароза — червоного, фруктоза — червоно-чорного, лактоза — червоно-фіолетового.

З анісовим альдегідом плями глюкози утворюють синьо-сіре забарвлення, з сахарозою та з фруктозою — фіолетове, з лактозою — зеленкувате.

При хроматографуванні застосовують як одномірну (в системі 3 відмічається гарне розділення глюкози і фруктози, в системі 1 — глюкози і сахарози, в системі 2 — сахарози, глюкози та фруктози), так і двомірну хроматографію, наприклад, для розділення суміші глюкоза-фруктоза-сахароза-рафіноза спочатку хроматографують в першому напрямку в системі 2, а потім в другому напрямку в системі 1.

Крім ідентифікації та розділення цукрів метод ТШХ можна використовувати і для їх кількісного визначення безпосередньо на пластинках за інтенсивністю забарвлення та за площею плям цукрів після проявлення.

В.С.Бондар — доцент кафедри токсикологічної хімії Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором Л.С.Великим

УДК 615.12.014.24.001.4

ЗНОСОСТІЙКІ ЗАХИСНІ ПОКРИТТЯ ДЛЯ ПРЕС-ШТАМПОВОГО ІНСТРУМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

С.Ф.Дудник, Л.О.Забашта, М.М.Кирюхін, В.Г.Маринін, В.В.Сагалович,
А.М.Чернов

Харківське державне науково-технічне підприємство фармацевтичного устаткування «Плазмед»

Державне підприємство «Новофарм» (Харків)

Показано, що використання карбідних та нітридних покриттів, отриманих за допомогою новітніх фізичних технологій, підвищує корозійну стійкість матеріалів «сталь-покриття» у 15-20 разів, а зносостійкість – у 2-4 рази. Ресурсними випробуваннями в промислових умовах встановлено, що строк служби прес-штампового інструмента з такими зміцнююче-захисними покриттями збільшується у 4-5 разів.

Прес-штамповий інструмент для таблетування готових лікарських препаратів (ГЛП) виготовляється в основному із сталі ХВГ, яка має підвищену прожарюємість, незначний показник зміни форми в процесі термообробки та високий показник руйнівного опору робочих кромek при експлуатації.

Незважаючи на перелічені позитивні якості сталі ХВГ, прес-штамповий інструмент, виготовлений з неї, має незначний ресурс роботи. Строк його служби коливається від 100 до 2000 годин в залежності від умов експлуатації [1].

Одним з можливих шляхів підвищення зносостійкості прес-штампового інструмента є його поверхневе модифікування та зміцнення, що досягається методами імплантації, хіміко-термічної обробки та нанесенням покриттів. Комплексне використання цих методів, на наш погляд, найбільш ефективно підвищує зносостійкість прес-штампового інструмента при експлуатації в абразивно-корозійних середовищах в процесі таблетування ГЛП.

Покриття прес-штампового інструмента під час таблетування ГЛП зазнає значного впливу абразиву у вигляді твердих часток порошку таблетованих препаратів при одночасному безперервному циклічному навантаженні. При цьому у робочій зоні прес-штампів присутні агресивні хімічні сполуки.

Сьогодні все частіше у техніці використовуються вакуумні плазмові та газофазні покриття, призначені для підвищення зносостійкості металорізного інструмента та захисту виробів і вузлів, що зазнають впливу сил тертя, від агресивних середовищ [2-6]. Однак, даних з використання зміцнюючих покриттів в галузі фармацевтичних виробництв та впливу агресивних і ерозійних середовищ на матеріали «сталь-покриття» та самі покриття вкрай мало [4, 7].

В цій роботі наведені результати досліджень корозійної стійкості та зносостійкості матеріалів «сталь ХВГ-покриття» різного складу, отриманих газодифузійними та іонно-плазмовими методами осадження, при їх експлуатації в процесі таблетування ГЛП, а також дані щодо працездатності прес-штампового інструмента з покриттями.

Методика проведення досліджень

Раніше [7] було встановлено, що пошкодження прес-штампового інструмента при таблетуванні лікарських препаратів носить корозійно-ерозійний характер. Підвищення ресурсу роботи інструмента може бути досягнуте застосуванням високоміцних зносостійких покриттів, які поліпшують не тільки механічні характеристики поверхневих шарів інструмента, а й підвищують його корозійну стійкість. В зв'язку з цим особли-

вий інтерес становлять покриття з тугоплавких металів, а також їх нітридів, карбонітридів та композицій на їх основі. Такі покриття мають високий показник твердості та підвищену корозійну стійкість при використанні багатьох агресивних середовищ [4-10].

Карбідо- та нітридомісткі покриття з тугоплавких металів на зразках сталі ХВГ отримували іонно-плазмовим та газофазним методами. Вихідні характеристики зразків «сталь ХВГ-покриття» наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристики покриттів, отриманих іонно-плазмовими та газофазними методами

№п/п	Спосіб отримання	Тип покриттів	Твердість, $HV_{0.05}$, МПа	Товщина покриттів, мкм
1	Іонно-плазм.	Mo_2N	25000-20000	6
2	—	TiN	25000-20000	8
3	—	ZrN	30000-25000	5
4	—	(Ti+Zr)N	30000-25000	7-8
5	—	(Cr+Zr)N	32000-25000	6
6	—	TiN+CrN	20000	4+4
7	—	Cr+TiN	25000-20000	3+4
8	—	(Ti+Cr)C	40000-45000	5+3
9	—	ZrN+TiN	20000-18000	6
10	Газофаз.	Cr+CrC	20000-15000	15

Проведені дослідження показують, що покриття досить рівномірні, мають високу однорідність та щільність, а також гарну адгезію щодо матеріалу підкладки. На межі поділу «основа-покриття» не виявлено мікронесуцільностей та розшарувань. Мікротвердість покриттів змінюється від 18000 до 45000 МПа в залежності від складу та методу їх отримання. Структура матеріалу основи при нанесенні покриттів практично не змінюється. Дослідження шорсткості покриттів, осаджених на робочій поверхні, показує, що клас їх чистоти залежить значною мірою від класу обробки підкладки. Іонно-плазмові покриття завтовшки до 8 мкм не змінюють клас чистоти поверхні підкладки, а при більших товщинах можуть дещо погіршити його. Дослідження процесу корозійної дії агресивних середовищ проводилися з використанням металографічних та потенціостатичних методів. Металографічні методи дозволяють фіксувати зміни товщини, структури, показники корозійного та ерозійного руйнування матеріалу, а потенціостатичні — провести прискорені корозійні дослідження з можливістю розрахунку швидкості корозії та вивчення картини руйнування зразків.

Відомо [7], що органічні складові середовища з малою питомою електропровідністю мають незначний вплив на процес корозії прес-штампів в порівнянні з мінеральними кислотами і, в першу чергу, з HCl. Присутні галогени, перш за все Cl-іони, крім своєї хімічної активності мають велику рухомість і таким чином у водних розчинах негативно впливають на корозійну стійкість матеріалів.

Активоване вугілля та розчин соляної кислоти спричиняють найбільш сильну корозійну та ерозійну дію на прес-штамповий інструмент. У відібраних середовищах вивчалась корозійна поведінка сталі ХВГ, чистих тугоплавких металів Ti, Zr, Cr, Mo, нітридних та карбідних покриттів на основі тугоплавких металів та їх композицій, а також матеріалів «підкладка-покриття». Як матеріал підкладки використовували сталь ХВГ та графіт марки АГ-1500. Вибір графіту зумовлений його інертністю у відношенні досліджуваних агресивних середовищ, що дозволяє визначити корозійну стійкість саме покриттів з врахуванням впливу матеріалу підкладки.

Товщина покриттів змінювалась в межах 3-8 мкм. Використання покриттів завтовшки більше 8 мкм недоцільне через їх знижену адгезію до підкладки. Дослідження зносостійкості покриттів та матеріалів «сталь-покриття» проводилось за методом прискорених випробувань ерозійної стійкості матеріалів з використанням методів ультразвукової кавітації. Випробування зносостійкості прес-штампового інструмента з різними покриттями здійснювались в умовах промислового таблетування ГЛП.

Дослідження корозійної стійкості покриттів та матеріалів «підкладка-покриття»

На рис. 1 наведені потенціостатичні криві зразків із сталі ХВГ без покриттів та з покриттями різного складу, зняті у водній суспензії активованого вугілля. Нанесення покриттів на сталь ХВГ значно підвищує її корозійну стійкість. Швидкість корозії, розрахована за потенціометричними кривими з використанням відомих методик [11], для сталі ХВГ дорівнює 0,176 мм/рік, а для сталі ХВГ з покриттям — на порядок нижче і становить в середньому $(1+3) \cdot 10^{-2}$ мм/рік.

На рис. 2 та 3 наведені потенціостатичні криві для зразків графіту та сталі ХВГ з покриттями нітридів титану, молібдену, цирконію, карбіду хрому, а також сталі ХВГ з покриттями молібдену, титану та цирконію, зняті в однонормальному розчині соляної кислоти. У всіх випадках корозійні властивості покритих матеріалів вищі, ніж матеріалу основи. Швидкість корозії, розрахована за потенціостатичними кривими, становить для сталі ХВГ 0,773 мм/рік, для

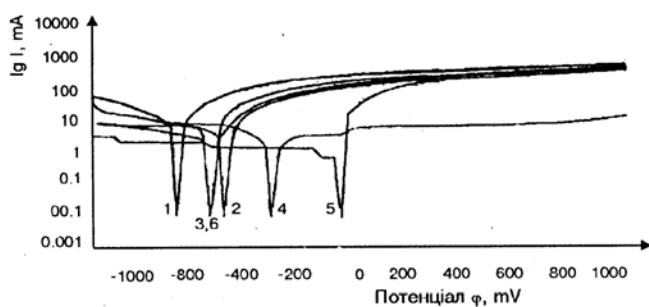


Рис. 1. Потенціостатичні криві матеріалів, зняті в суспензії активованого вугілля

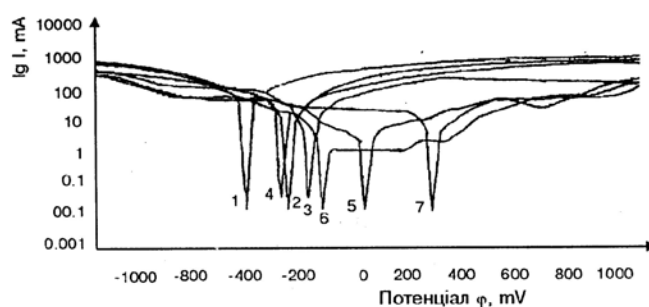


Рис. 2. Потенціостатичні криві матеріалів, зняті в 1н. розчині HCl. Підкладка зі сталі ХВГ

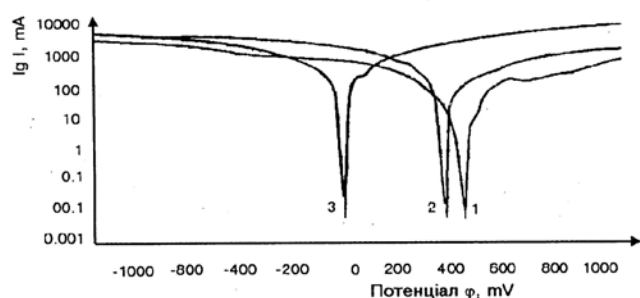


Рис. 3. Потенціостатичні криві матеріалів, зняті в 1н. розчині HCl. Підкладка з графіту

зразків з покриттями: нітридними — 0,04 мм/рік, карбідо-хромовими — 0,02-0,04 мм/рік (табл.2).

Таблиця 2

Швидкість корозії сталей з різними покриттями

№ п/п	Матеріал	Товщина покриття, мкм	Стан матеріалу	Швидкість корозії, мм/рік $\cdot 10^{-2}$	Середовище
1	сталь ХВГ	-		77,3	1н. HCl
2	Mo ₂ N-ХВГ	4	без термооброб.		"-
3	Mo ₂ N-ХВГ	8	"-	4,1	"-
4	Mo ₂ N-ХВГ	8	після термооброб.	2,6	"-
5	TiN-ХВГ	4	без термооброб.	1,9	"-
6	TiN-ХВГ	8	без термооброб.	3,9	"-
7	TiN-ХВГ	8	після термооброб.	3,2	"-
8	ZrN-ХВГ	4	без термооброб.	4,0	"-
9	ZrN-ХВГ	8	без термооброб.	3,9	"-

10	ZrN-ХВГ	8	після термооброб.	3,4	"-
11	(Zr+Ti)N-ХВГ	4	без термооброб.	3,59	"-
12	(Zr+Ti)N-ХВГ	8	без термооброб.	4,53	"-
13	CrCб-ХВГ	5	без термооброб.	2,9	"-
14	CrCб-ХВГ	8	без термооброб.	1,8	"-
15	CrCб-ХВГ	15	без термооброб.	5,6	"-
16	CrCп-ХВГ	4,3	після термооброб.	3,9	"-
17	CrCп-ХВГ	4	без термооброб.	3,9	"-
18	ХВГ	-	"-	17,6	Актив. вуг.
19	TiN	4	"-	2,78	"-
20	ZrN	4	"-	2,32	"-
21	(Cr-Ti)N	4	"-	2,32	"-
22	(Zr-Cr)N	4	"-	1,97	"-
23	(Zr-Ti)N	4	"-	3,25	"-
24	TiN	8	"-	2,78	"-
25	ZrN	8	"-	1,39	"-
26	(Cr-Zr)N	8	"-	0,93	"-
27	(Cr-Zr)N	8	"-	0,46	"-
28	(Zr-Ti)N	8	"-	2,32	"-

Швидкість корозії суто карбідних та нітридних покриттів (покриття на підкладці з графіту) у 3-8 разів нижча, ніж швидкість корозії матеріалів «сталь ХВГ-покриття», що свідчить про наявність деякої кількості

наскрізних мікропор у покриттях вказаних товщин.

Нами досліджена поведінка рівноважних потенціалів різних матеріалів в середовищі одно-нормального розчину соляної кислоти, в результаті чого було встановлено, що молібден, цирконій та титан мають тенденцію до підвищення позитивного значення рівноважного потенціалу, що, мабуть, викликане виникненням захисної плівки на всій поверхні досліджуваних зразків або її частковим утворенням на анодних ділянках. Покриттям з нітридів та карбідів (зразки графіт-покриття) не властиве явище збагачення потенціалів, які мають практично сталі показники, що свідчить про рівноцінність роботи їх анодних та катодних ділянок. Для покриттів завтовшки 3-5 мкм на підкладці зі сталі ХВГ характерний монотонний зсув рівноважного потенціалу в негативний бік, що ще раз безпосередньо свідчить про наявність деякої кількості наскрізних мікропор у покриттях даної товщини.

В табл. 2 наведені результати потенціостатичних випробувань матеріалів «сталі ХВГ-покриття» різного складу після термообробки, яка приводить до рівноваги саму структуру і властивості покриттів та матеріалу в цілому.

Термообробка в режимах, які стабілізують систему основа-покриття, дещо підвищує стандартний потенціал, що в свою чергу призводить до зниження швидкості корозії термооброблених матеріалів. Так, швидкість корозії матеріалу сталі ХВГ-Mo₂N у початковому стані складає $4,1 \cdot 10^{-2}$ мм/рік, а після термообробки — $2,6 \cdot 10^{-2}$ мм/рік.

Проведені дослідження показують, що покриття з нітридів та карбідів є корозійностійкими у вивчених середовищах і ефективно захищають матеріал основи від небажаних дій. Найбільш корозійностійкими виявилися матеріали з покриттями TiN, CrC, менш стійкими — з покриттями ZrN, (Zr+Ti)N, Mo₂N.

Дослідження зносостійкості покриттів та матеріалів «сталі-покриття»

На рис. 4 наведені результати прискорених випробувань зносостійкості матеріалів «сталі ХВГ-покриття TiN, Mo₂N, ZrN, (Zr+Ti)N, CrC». Швидкість зносу визначали за формулою:

$$V = [(0,862 \cdot M) / tPS] \cdot 10^5 \text{ мм/рік,}$$

де M — зміна маси, г;

P — щільність матеріалу, г/см³;

t — час випробувань, год;

S — площа дії ультразвуку, см².

На кривих, побудованих у координатах «зміна ваги — час випробувань», можна виділити дві стадії, які мають різні швидкості зносу матеріалу. Швидкість зносу на другій стадії в 2-3 рази вища, ніж на першій стадії. Різка підвищення швидкості зносу через певний час кавітаційних випробувань, мабуть, пов'язане з утворенням і розвитком великої кількості оголених ділянок основи, на яких покриття повністю руйнується. Тому по швидкості зносу матеріалів на першій стадії можна судити про відносну зносостійкість покриттів. Порівнюючи швидкість процесу на першій стадії та її довготривалість, можна зробити висновок, що практично всі по-

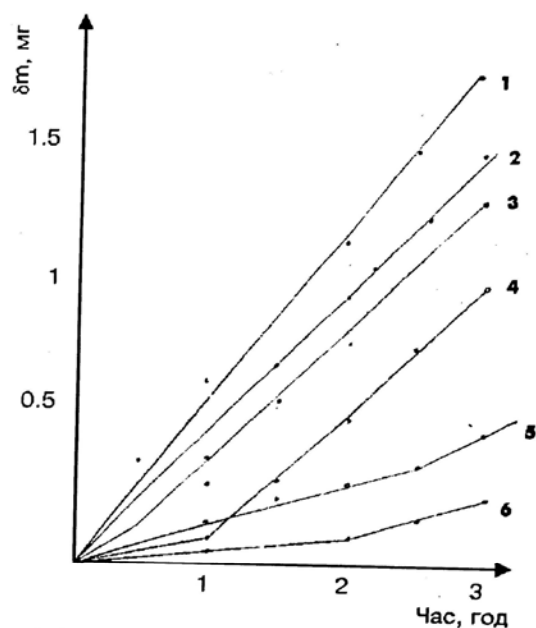


Рис. 4. Зменшення ваги при кавітаційних випробуваннях сталі ХВГ та матеріалів «сталі ХВГ-покриття» різного складу

криття підвищують зносостійкість сталі ХВГ. Найбільшу зносостійкість мають матеріали з покриттями Ti, CrC, CrCb, дещо гірші показники у матеріалів з покриттям ZrN. Найнижчі індекси зносостійкості у покриттів з Mo₂N та (Ti+Zr)N.

Металографічні дослідження показали, що зносостійкість покриттів знаходиться в прямій залежності від їх механічних характеристик. При кавітаційних випробуваннях покриттів з TiN, CrC розшарування та розтріскування не спостерігались.

Руйнування матеріалу «сталі-TiN, CrC» здійснюється в основному внаслідок розвитку цього процесу у наскрізних дефектах покриття з наступним ерозійним зносом матеріалу основи в цих місцях. Покриття біля країв зруйнованих ділянок сталі при подальших випробуваннях

руйнуються, звільняючи все нові ділянки сталі для кавітаційної дії. Поява та швидкий розвиток відкритих ділянок сталі призводять до значного росту швидкості зносу матеріалу.

При випробуваннях на зносостійкість матеріалів «сталь ХВГ-ZrN, Mo₂N, (Zr+Ti)N» поряд з руйнуванням основи в місцях наскрізних дефектів в покриттях спостерігається розшарування та розтріскування самого покриття. Зносостійкість матеріалів з конструкційних сталей з покриттями залежить від товщини покриттів. Найбільш зносостійкими виявилися матеріали з покриттями завтовшки 3-7 мкм. Подальше збільшення товщини прошарку призводить до збільшення швидкості зносу, що, мабуть, пов'язане зі зміною адгезійних властивостей покриттів, підвищенням їх внутрішніх напруг, а також зі зниженням ефекту контактного зміцнення, який виникає в покриттях при механічних навантаженнях за рахунок різниці в межах текучості матеріалів, що контактують. Термообробка композицій «сталь-покриття» при температурах 400-700°C практично не впливає на зносостійкість покриттів, але знижує рівень внутрішніх напруг матеріалу.

Покриття різних типів нанесені на прес-штамповий інструмент з діаметром 5 мм для пресування метилазиду та дігосину, з діаметром 6 мм — для пресування трифтазину, з діаметром 9 мм — для аспаркаму, алохолу, анаприліну, з діаметром 11 мм — для активованого вугілля. Дослідні партії прес-штампів з покриттями пройшли випробування в умовах промислової експлуатації на Борщагівському виробництві КВХФО «Дарниця» м. Києва при таблетуванні вугілля та алохолу, на ДВ заводі НДІХТЛП м. Харкова при пресуванні метилазиду та дігосину, на фармацевтичній фірмі «Здоров'я» м. Харкова при таблетуванні аспаркаму, анаприліну, бесалолу.

В результаті проведених випробувань було встановлено, що в усіх випадках зносостійкість пуансонів та матриць зі сталі ХВГ з покриттями в порівнянні з інструментом без покриття підвищується не менше, ніж у 2 рази. При таблетуванні метилазиду стійкість інструмента з покриттям збільшилась у 3 рази, а при пресуванні дігосину — в 2 рази. Випробування інструмента, що застосовувався при таблетуванні активованого вугілля, показали підвищення стійкості пуансонів більш ніж у 3 рази, а при таблетуванні алохолу — до 4-5 разів. Слід відзначити, що на відміну від прес-штампів без покриттів пошкодження матеріалу пуансонів з покриттями носить локальний характер. Значне підвищення зносостійкості спостерігається в матрицях з покриттями і при таблетуванні бесалолу. При візуальному огляді матриць з покриттями, які відпрацювали подвійний строк, в порівнянні з матрицями без покриттів сліди пошкоджень робочої поверхні не спостерігаються.

ВИСНОВКИ

1. Досліджена корозійна стійкість та зносостійкість карбідних та нітридних покриттів тугоплавких металів та матеріалів «сталь ХВГ-покриття». Показано, що покриття підвищують корозійну стійкість матеріалу «сталь-покриття» у 15-20 разів, а зносостійкість у 2-4 рази.

2. Проведені випробування прес-штампів з покриттями в промислових умовах. Встановлено, що використання покриттів підвищує ресурс прес-штампового інструмента у 4-5 і більше разів.

3. Виконані дослідження є підставою для ствердження, що карбідні та нітридні покриття тугоплавких металів дають досить високі показники корозійної та ерозійної стійкості в абразивно-агресивних середовищах в процесі виробництва синтетичних лікарських препаратів і можуть бути рекомендовані як зміцнююче-захисні покриття для прес-штампового інструмента у фармацевтичному виробництві.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брень В.Г., Падалка Р.Г., Толок В.Т. и др. // *Защита металлов.* — 1981. — №3. — С. 284-289.
2. II всесоюзное совещание по применению металлоорганических соединений для получения металлических и оксидных покрытий // *Тез. докл.* — М., 1977. — 115 с.
3. Димант А.Б. // *Труды НИИавтоприборов.* — 1985. — №51. — С. 78-93.
4. Дисломанова Л.М. *Прогрессивные методы нанесения износостойких покрытий на режущий инструмент* // *Обзор.* — М.: НИИМАШ, 1979. — 37 с.
5. Кирюхин Н.М., Сагалович В.В. и др. // *Отчет ГМВП «Плазмед», 1992.* — 47 с.
6. Николаев Н.Н., Соколов В.Д., Фомин Н.А. и др. // *Препринт НИИАР.* — 1985. 9(655). — М.: ЦНИИатоминформ, 1985. — 20 с.
7. Соколова Н.А., Фаличева А.И., Егоров К.Н. и др. // *Химия элементоорганических соединений.* — 1977. — Вып. 5. — С. 85-87.
8. *Технологические факторы долговечности инструмента и оснастки прессующих машин-автоматов* // *Процессы и аппараты химико-фармацевтических производств: Обзорная информация.* — М., 1989. — 24 с.

9. III Всесоюзное совещание по применению металлоорганических соединений для получения металлических и оксидных покрытий // Тез. докл. — М., 1980. — 137 с.
 10. Томапов Н.Д., Медведев И.Л., Егоров Ф.Ф. // Защита металлов. — 1985. — №5. — С. 682-688.

УДК 615.12.014.24.001.4

ИЗНОСОСТОЙКИЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ПРЕСС-ШТАМ-ПОВОГО ИНСТРУМЕНТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ

С.Ф.Дудник, Л.А.Забашта, Н.М.Кириухин, В.Г.Маринин, В.В.Сагалович, А.Н.Чернов

Показано, что использование карбидных и нитридных покрытий, полученных с применением новейших физических технологий, повышает коррозионную стойкость материалов «сталь-покрытие» в 15-20 раз, а износостойкость — в 2-4 раза. Ресурсными испытаниями в промышленных условиях установлено, что работоспособность пресс-штампового инструмента с такими упрочняюще-защитными покрытиями увеличивается в 4-5 раз.

UDC 615.12.014.24.001.4

WEAR-RESISTANCE COVERS FOR PRESS-INSTRUMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTION

S.F.Dudnik, L.A.Zabashta, N.M.Kiryukhin, V.G.Marinin, V.V.Sagalovich, A.N.Chernov

It is shown that the application of carbide and nitride covers produced by high technologies improved the corrosion resistance of «steel-coating» materials for 15 — 20 times and wear resistance for 2 — 4 times. Tests under production conditions have demonstrated that the normal operation of press-instrument with these strengthening-protective coating increases 4 — 5 times.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

ЯК МОЖНА ПОЯСНИТИ ВПЛИВ МАЗЕВОЇ ОСНОВИ НА ДІЮ МАЗІ, КОЛИ ПРИЙНЯТО ВВАЖАТИ, ЩО ОСНОВА Є ІНДИФЕРЕНТНОЮ ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ?

Результати експериментальних досліджень і особливо клінічні спостереження підтверджують, що ліки слід розглядати як складні дисперсні системи, в яких між лікарськими субстанціями та їх носіями виникають складні «взаємовідносини». Це особливо чітко простежується у випадку, коли ми маємо справу з мазями, супозиторіями та іншими лікарськими системами, в яких допоміжні речовини (основа) становлять інколи 90% та більше, і вони являють собою суміші кількох (інколи протилежних за фізико-хімічними властивостями) складових субстанцій, наприклад, гідрофільно-ліпофільна, абсорбційна та інші основи.

В результаті «взаємовідносин», що встановлюються між лікарськими субстанціями та допоміжними речовинами, основа втрачає характер індиферентної речовини і перетворюється в активну складову частину лікарської дисперсної системи та починає впливати на лікарську субстанцію, визначаючи силу її фармакологічної ефективності. Тому за рахунок оптимізації взаємовідносин між лікарською субстанцією та основою можна значно підвищити фармакологічну дію мазі, стабільність лікарської речовини, знизити її дозу при збереженні того ж терапевтичного ефекту. Так, кератолічна дія саліцилової кислоти та її всмоктування найкраще проявляється з емульсійної основи типу олія-вода; силіконові основи краще ніж інші зберігають активність пеніцилінів; левоміцетин в десятки разів ефективніший на поліетиленоксидній основі, ніж на гідрофілізованому вазеліні; терапевтична дія багатьох дерматологічних мазей залежить від ступеня гідрофільно-ліпофільної рівноваги основи мазі по відношенню до гідрофільно-ліпофільного рівня ліпідів, протеїнів та інших речовин в шкірі; швидкість вивільнення субстанції з основи залежить від того, наскільки врівноважена гідрофільно-ліпофільна система. Взагалі існує дуже багато факторів, які підтверджують, що ефект мазі залежить від основи. Зі зміною природи мазевої основи змінюється і терапевтичний ефект мазі.

У багатьох випадках мазева основа відіграє роль активного компонента мазі. Так, поліетиленоксиди у мазах Левомеколь, Левосин та інших, які використовуються для лікування інфікованих ран, можна розглядати як активні компоненти системи, що визначають її дегідратуючу та некролітичну дію, споживчі характеристики, потенціюють активність антисептиків, адсорбують гнійний екссудат та значно прискорюють загоєння ран.

Мазь може проявити оптимальну лікувальну дію тільки тоді, коли мазева основа підібрана з врахуванням фізико-хімічних і фармакологічних властивостей лікарських субстанцій. Отже, основа активно впливає на якісні та кількісні характеристики терапевтичної дії лікарської системи в цілому.

І.М.Перцев — професор, зав. каф. фармацевтичної технології та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 661.12:66.011:658.5:66-9/001.89

УДОСКОНАЛЕННЯ КОНСТРУКЦІЇ РОТОРНО-ПУЛЬСАЦІЙНИХ ЗМІШУВАЧІВ

В.І.Чуєшов, Д.В.Рибачук, А.П.Заїкін, О.І.Зайцев,
С.М.Дорошенко, О.А.Рубан

Українська фармацевтична академія

У статті наведені результати випробувань удосконаленої конструкції робочого органу роторно-пульсаційного змішувача, який забезпечує підвищення напору до 50% у порівнянні з базовою конструкцією.

Роторно-пульсаційні змішувачі знайшли досить широке застосування у хіміко-фармацевтичній та ряді інших галузей [1, 2]. Апарати мають багатоцільове застосування і, як правило, використовуються для змішування, екстракції, емульгування, гомогенізації, розчинення, диспергування та інших технологічних процесів. Їх застосування значно скорочує час технологічної операції, покращує однорідність і якість оброблюваного матеріалу, збільшує продуктивність, зменшує габарити устаткування, що має наслідком переведення виробництва на безперервний процес.

Через відносно низький напір, який розвивається в процесі роботи роторно-пульсаційного змішувача, у ряді випадків змішувач експлуатується спільно з насосом, що забезпечує потрібний напір і продуктивність.

З метою усунення необхідності встановлення спеціального насосу та збільшення натиску нами виконані роботи по удосконаленню конструкції робочого органу роторно-пульсаційного змішувача. Принципова схема роторно-пульсаційного змішувача наведена на рис. 1. Змішувач складається з циліндричного корпусу 1 та патрубків для входу і виходу робочого середовища. В середині корпусу на приводному валу 2 закріплений ротор 3, який являє собою несучий диск з отворами, по обидва боки якого на концентричних окружностях розташовані пальці. На корпусі містяться два однакові за конструкцією статори 4 з пальцями, розміщеними також на концентричних окружностях. Ряди пальців ротора виконані між рядами пальців статорів з певними радіальними і торцевими зазорами. Сполучені між собою роторні та статорні концентричні ряди утворюють дві робочі камери, розташовані по обидва боки несучого диску. Паралельна робота обох камер забезпечується наявністю отворів у несучому диску, через які здійснюється живлення другої камери.

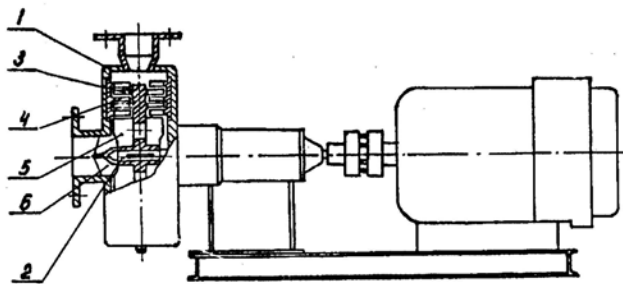


Рис. 1. Принципова схема роторно-пульсаційного змішувача.

Для створення потрібного напору на диску ротора встановлені крильчатка 5 з радіально спрямованими лопастями. Привід змішувача здійснюється від електродвигуна через втулочно-пальцеву муфту.

Технічні характеристики двох типорозмірів змішувачів.

Зовнішній діаметр ротора, мм	160	320
Зазор між пальцями ротора і статора, мм	I	I
Частота обертання ротора, хв ⁻¹	1500	1500
Потужність електродвигуна, кВт	7	45

З метою підвищення напору, який розвиває змішувач, була розроблена, виготовлена і випробувана удосконалена конструкція крильчаток, які встановлюються на диску ротора, з лопастями, загнутими назад, взамін крильчаток з радіально спрямованими лопастями.

Принципові схеми крильчаток з радіально спрямованими лопастями та з лопастями, загнутими назад, наведені на рис. 2.

Вузол захвату (34°) для удосконаленої конструкції крильчатки з конструктивних міркувань виконаний таким чином, що отвори, через які забезпечується живлення другої камери, не перебиваються.

З використанням в ролі оброблюваного середовища води проведені випробування на установці, яка містить ємність з пропелерною мішалкою, роторно-пульсаційний змішувач, ємність для прийняття рідини, запорну арматуру і манометри.

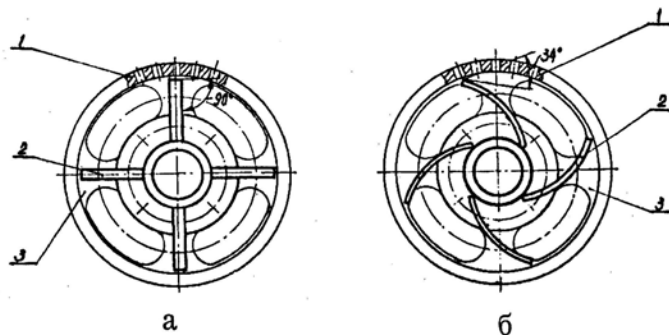


Рис. 2. Принципові схеми крильчаток з лопастями: а) крильчатка з радіально спрямованими лопастями; б) крильчатка з лопастями, загнутими назад.

Результати порівняльних випробувань двох типорозмірів змішувачів наведені в таблиці.

Таблиця

Результати порівняльних випробувань роторно-пульсаційних змішувачів

Крильчатка ротора з радіально спрямованими лопастями		Крильчатка ротора з лопастями, загнутими назад	
Продуктивність, м ³ /год	Напір, мм вод. ст.	Продуктивність, м ³ /год	Напір, мм вод. ст.
Змішувач з діаметром ротора 160 мм			
0	2,46	0	2,86
4	1,6	4	2
7	1	7	1,3
Змішувач з діаметром ротора 320 мм			
35-40	18-20	35-40	28-29

Як видно з таблиці, при використанні крильчаток з лопастями, загнутими назад, напір, який розвиває змішувач з діаметром ротора 160 мм, зростає на 11,6-30% у порівнянні з крильчатками з радіально спрямованими лопастями, а напір, який розвиває змішувач з діаметром ротора 320 мм, зростає на 50%.

Таким чином, використання розробленої удосконаленої конструкції робочого органу, оснащеного крильчаткою із загнутими назад лопастями, дозволяє істотно підвищити напір, який розвиває роторно-пульсаційний змішувач, і усунути необхідність установки додаткового насоса.

ЛІТЕРАТУРА

1. Свичар Л.И., Онацкий П.А., Гарбузова Г.Л. Роторно-пульсационные смесители для жидких сред: Экспресс-информ. / ЦИНТИХИМ НЕФТЕМАШ. – 1979. – №4. – 20 с.
2. А.С. 331811 СССР. МКИ В 01F 11/02 / П.П. Дерко, А.Н. Новичков, Ф.С. Лыс и др. // Открытия. Изобретения. – 1972. – №10.

УДК 661.12:66.011:658.5:66-9/001.89

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОНСТРУКЦИИ РОТОРНО-ПУЛЬСАЦИОННЫХ СМЕСИТЕЛЕЙ

В.И.Чуешов, Д.В.Рыбачук, А.П.Заикин, О.И.Зайцев, С.Н.Дорошенко, Е.А.Рубан

Приведены результаты испытаний усовершенствованной конструкции рабочего органа роторно-пульсационного смесителя, обеспечивающей повышение развиваемого смесителем напора до 50% в сравнении с базовой конструкцией.

UDC 661.12:66.011:658.5:66-9/001.89

IMPROVEMENT DEVICE OF THE ROTOR-PULSATION MIXERS

V.I.Chuyeshov, D.V.Rybachuk, A.P.Zaikin, O.I.Zajtsev, S.N.Doroshenko, Ye.A.Ruban

Experimental test results of the improved tool element of rotor-pulsation mixer have been shown to increase an operating head up to 50% in comparison to base construction.

ДОВІДНИК «ВФ»

**ЯКИЙ СКЛАД КРАПЕЛЬ БЕРЕША ТА ПРИ ЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЇХ СЛІД ВИКОРИСТОВУВАТИ?
(Л.П., м. Миколаїв)**

Останнім часом значним попитом користуються краплі за прописом Йозефа Береша (Угорщина). «Конструюючи» ці ліки, автор виходив з того, що для нормального функціонування систем організму людини потрібен широкий асортимент мікро- та макроелементів. Відомо, що їх недостатнє надходження до організму створює передумови для виникнення різних хвороб. Так, наприклад, нестача цинку викликає зниження імунітету до інфекцій, а у дітей — погіршення пам'яті; брак магнію, цинку, міді спричиняє захворювання серцево-судинної системи. Конче потрібні ванадій, молібден та інші елементи.

Враховуючи це, готують краплі, до складу яких входять 14 життєво важливих компонентів: аскорбінова кислота, гліцерин, гліцин, залізо, кобальт, магній, мідь, молібден, нікель, фтор, цинк, янтарна кислота. Краплі не тільки поповнюють організм необхідними речовинами, але й сприяють засвоєнню компонентів неорганічного походження та їх утилізації.

Застосовують краплі при втраті апетиту, втомі, безсонні, слабкості, при інфекційних хворобах та простуді. Вони корисні також при тривалій хворобі, видужуванні або при операційних втручаннях.

Слід пам'ятати, що особи, які брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської аварії або проживають в районах, забруднених радіонуклідами, можуть приймати краплі Береша тільки після обов'язкової консультації з лікарем.

Краплі Береша сумісні з ліками, що містять вітаміни А та вітаміни груп В, С, Е, Д, РР, і не сумісні з дубильними речовинами (чаєм, кавою), фруктовими соками та молочними продуктами.

Л.Д.Шевченко — доцент каф. фармацевтичної технології
та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором О.Ф.Піменовим

УДК 658.562.615.252.349.7:615.453.6]001.89

ТЕХНОЛОГІЯ ПОКРИТТЯ ТАБЛЕТОК «ГЛІСУЛЬФАЗИДУ» І КОНТРОЛЬ ЇХ ЯКОСТІ

П.Д.Пашнєв, Св.М.Коваленко, Г.М.Доля

Українська фармацевтична академія

Розроблена технологія нанесення кишково-розчинного покриття на таблетки препарату «Глісульфазид». Експериментальним шляхом встановлено, що речовини, які входять до складу оболонки таблеток, не впливають на результати аналізу. Запропонована методика потенціометричного контролю розчинення таблеток глісульфазиду в лужному середовищі.

З метою вирішення однієї з основних проблем сучасної медицини — створення нових високоефективних антидіабетичних препаратів — на кафедрі органічної хімії УкрФА під керівництвом професора В.П.Черних була синтезована субстанція глісульфазид (бензолсульфогідразид оксамінової кислоти), яка характеризується яскраво вираженою гіпоглікемічною активністю і сприяє регенерації α -клітин підшлункової залози.

Проведене раніше [2] дослідження по вивченню технологічних властивостей та кристалографічних характеристик субстанції дозволило розробити оптимальний склад і технологію таблеток шляхом вологого гранулювання.

В зв'язку з тим, що під час клінічних випробувань в деяких випадках таблетки викликали диспептичні явища, виникла нагальна необхідність розробки технології нанесення плівкового кишково-розчинного покриття на таблетки, а також дослідження можливості використання запропонованих нами [3] методик контролю якості лікарської форми.

Експериментальна частина. Нанесення плівкового покриття передбачає такий технологічний процес. Готували 6% розчин ацетилфталілцелюлози (АФЦ). Для цього в реактор з механічною мішалкою засипали $2,125 \pm 0,003$ кг АФЦ, додавали з мірника самопливом через завантажувальний люк $33,875$ кг ацетону, вмикали мішалку реактора і здійснювали перемішування

при кімнатній температурі протягом 1 години до повного розчинення АФЦ. Відважували в ступку $0,350 \pm 0,003$ кг діоксиду титану, туди ж невеликими порціями (по $0,05$ л) додавали етиловий спирт ректифікат 95° і ретельно перемішували. Оброблену таким чином суміш пропускати крізь капроновий фільтр, переносили в реактор і піддавали механічному перемішуванню протягом 10-15 хв до одержання рівномірно забарвленої суспензії. Одержану таким чином суспензію відфільтровували, зливали в 20-ти літрову ємність і передавали для здійснення операції нанесення плівкової оболонки.

Нанесення плівкової оболонки виконували за допомогою установки МЛТ-5. З цією метою 10 кг таблеток глісульфазиду з середньою масою $0,29$ г завантажували в дражирувальний котел, який встановлювали за допомогою кутоміра під певним кутом нахилу ($30-35^\circ$). Потім вмикали електрокалорифер та вентилятор і обдували таблетки протягом 2-3 хв без обертання котла з метою обезпилювання та просушування, припиняли подавання повітря і за допомогою тахометра встановлювали швидкість обертання котла $8-10$ об/хв. Після цього розпилювали на таблетки суспензію протягом 70 хв зі швидкістю $80-100$ мл/хв до одержання їх середньої маси $0,30$ г.

Склад оболонки однієї таблетки, г:	
титану діоксиду (ДОСТ 9808-84 А-1)	0,0015
ацетилфталілцелюлози (ФС 42-1263-79)	0,0085
загальна вага	0,01

Таблетки покриті оболонкою білого кольору з гладкою та однорідною поверхнею і повністю відповідають всім вимогам ДФ-ХІ (щодо показника розпадаємості, середньої маси, однорідності дозування).

Раніше нами для субстанції [1] і таблеток [3] були запропоновані методики якісного та кількісного визначення, а також була розроблена відповідна нормативно-технічна документація (тимчасові фармакопейні статті). Було експериментально доведено, що речовини, які

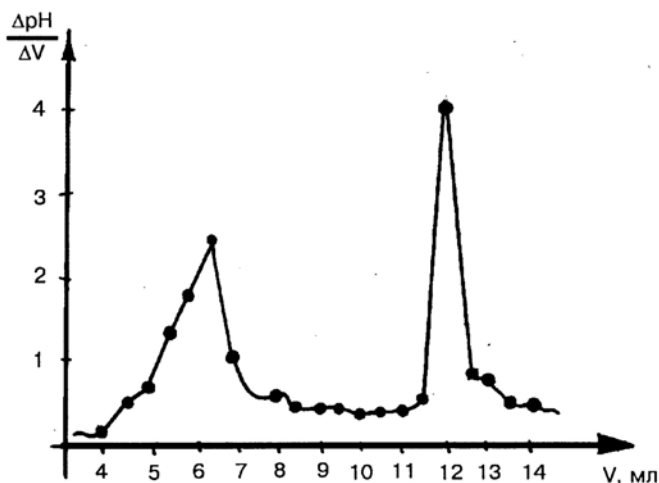


Рис. Диференціальна крива титрування лужного розчину глісульфазиду розчином хлористоводневої кислоти

входять до складу оболонки таблетки, не впливають на результати аналізу.

Через наявність кишково-розчинної оболонки вивчення процесу вивільнення субстанції з лікарської форми проводили в лужному середо-

вищі. З цією метою нами розроблена методика потенціометричного контролю розчинення таблеток глісульфазиду. Попередньо була визначена константа дисоціації бензолсульфогідрозиду оксамінової кислоти у воді ($pK = 7,1$), що свідчить про більш низьку основність аніону названої кислоти в порівнянні з гідроксид-іоном. При титруванні лужного розчину субстанції розчином хлористоводневої кислоти на кривій потенціометричного титрування простежуються два піки, перший (I) з яких відображає точку еквівалентності луку, а другий (II) — точку еквівалентності глісульфазиду (див. рис.).

Було встановлено, що в лужному розчині протягом 15 хв розчиняється не менше 80% препарату, що відповідає вимогам ДФ-ХІ.

1. Розроблена технологія нанесення плівкового покриття на таблетки «Глісульфазиду».

2. Встановлено, що речовини, які входять до складу оболонки таблетки, не впливають на результати аналізу.

3. Запропонована методика потенціометричного контролю вивільнення субстанції з лікарської форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Создание оптимальной технологии и разработка методик контроля качества субстанции оригинального гипогликемического средства «Глисульфазид» /Черных В.П., Макурина В.И., Гриценко И.С. и др.// Тез. докл. научно-практ. конф. — Харьков. — 1992. — С. 141.
2. Удосконалення технології препаратів цукрознижувальної дії у формі таблеток /Пашнев П.Д., Грубник І.М., Чуешов В.І. // «Вісник фармації». — 1993. — №1,2. — С. 92-93.
3. Физико-химические исследования и разработка методик контроля качества нового фармакологического средства «Глисульфазид» /Коваленко С.Н., Грубник И.М., Макурина В.И. и др. // Тез. докл. научно-практ. конф. — Одесса. — 1993. — С. 335-336.

УДК 658.562.615.252.349.7:615.453.6]001.89

ТЕХНОЛОГИЯ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТОК «ГЛИСУЛЬФА-
ЗИДА» И КОНТРОЛЬ ИХ КАЧЕСТВА

П.Д.Пашнев, Св.Н.Коваленко, Г.Н.Доля

Разработана технология нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки гипогликемического препарата «Глисульфазид». Экспериментально установлено, что вещества, входящие в состав оболочки таблеток, не влияют на результаты анализа. Предложена методика потенциометрического контроля растворения таблеток глисульфазид в щелочной среде.

UDC 658.562.615.252.349.7:615.453.6]001.89

TECHNOLOGY OF COVERING TABLETS
«GLYSULPHAZIDE» AND QUALITY CONTROL OF THEM
P.D.Pashnev, Sv.N.Kovalenko, G.N.Dolya

Technology covering of tablets «Glysulphazide» was worked out. It was found experimentally that substances of tablets cover have not influence on results of analyses. Method of potentiometrical control dissolubility of tablets «Glysulphazide» has been proposed.

Рекомендована д.ф.н., професором І.М.Перцевим

УДК 661.12.094.382:664.31/36

АНТИОКСИДАНТИ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ТА ХАРЧОВІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ

І.Є.Коробейникова, О.В.Оридорога, Л.М.Оридорога, Б.Г.Ясницький

Державний науковий центр лікарських засобів

Українська фармацевтична академія

Узагальнені дані застосування основних антиоксидантів у фармацевтичній та харчовій промисловості в світовій практиці. Наведена їх класифікація та проаналізовані перспективи подальшого застосування. Доведено, що антиоксиданти можуть використовуватись в ролі інгібіторів процесів окислення лікарських препаратів.

Однією з причин псування фармацевтичних та харчових продуктів є процес окислення, який призводить не тільки до зниження якості, але й до руйнування фізіологічно цінних компонентів, а в ряді випадків і до утворення токсичних сполук. Особливо чутливі до окислення ненасичені жири та олії, вітаміни, сполуки з альдегідними і фенольними групами.

Дія кисню повітря на лікарські речовини та продукти харчування призводить до реакції спонтанного окислення та аутоокислення, які протікають через стадію утворення вільних радикалів, що беруть участь в ланцюгових реакціях. Теорія ланцюгових вільнорадикальних реакцій, розроблена вченими на чолі з академіком М.М.Семеновим (як доповнення до перекисної теорії Баха-Енглера), покладена в основу уявлень про процес окислення органічних речовин.

Антиоксиданти (АО), як правило, в хімічному відношенні являються реакційноздатними, тобто вони можуть вступати у взаємодію з активними інгредієнтами і впливати на стійкість та ефективність лікарських препаратів і харчових продуктів, що потребує критичного підходу до всіх компонентів, які входять до складу фармацевтичних та харчових продуктів. Рецептура лікарського препарату повинна бути науково обґрунтованою, в зв'язку з чим АО, які застосовуються у фармацевтичній та харчовій промисло-

вості, повинні задовольняти певним вимогам [11, 13].

В країнах, де не роблять різниці між АО, які використовуються в харчовій та фармацевтичній промисловості (США, Англії, Японії, Австрії, Чехії та ін.), застосування АО виключається з їжі, призначеної для немовлят і маленьких дітей, крім препаратів вітаміну А, причому кількість їх регламентована [13].

В країнах СНД асортимент АО для фармації обмежений. Так, з 35 АО та синергістів, включених до фармакопеї різних країн світу [9, 11], в медичних цілях застосовують тільки 11. Деякі АО, які закладаються в продукти харчування, традиційно застосовують і в лікарських препаратах. Запропоноване повідомлення присвячене питанню практичного використання антиоксидантів натурального і синтетичного походження у фармацевтичній та харчовій промисловості.

В таблиці 1 представлені АО природного і синтетичного походження, які найчастіше застосовуються.

Поряд з жирами та оліями процесам окислення у фармації часто піддаються і біологічно активні речовини (адреналін, апоморфін, морфін тощо), що входять до складу лікарської форми для парентерального введення. Фенольні АО, прийняті в харчовій промисловості, непридатні для запобігання окислення вказаних сполук через дуже низьку розчинність у воді. АО розподіляються на розчинні у воді та розчинні в оліях [3, 9]. Перші використовуються в гідрофільних системах, другі — в ліпофільних (див. табл. 1, графу 3).

Посилення інгібуючої дії окислення може бути досягнене сумісним використанням декількох речовин. Так, наприклад, для інактивації кристалічного впливу на процеси окислення іонів металів перемінної валентності в систему вводять речовини, здатні утворювати стійкі хелатні сполуки з цими металами [12]. В табл. 1 наведені

Таблиця 1

Основні інгібітори процесів окислення, які застосовуються в світовій практиці

№п/п	Назва АО	Системи, в яких застосовуються АО	Вживані концентрації, % (мас.)	Допустиме добове вживання, мг/кг	Країни, в яких АО дозволені до застосування*)	Література
	Природні і неорганічні АО					
1	Галова кислота	Ліпофільн.	-	-	11,19,28	[10]
2	Гваякова смола	-"	-	2,5	2,9,13,22,24,29	[1,8,9,10]
3	Двоокис сірки	Гідрофільн.	-	0,7	22	[9,10]
4	Коніферил бензоат	Ліпофільн.	-	-	-	[2,6]
5	Лецитин	-"	0,02-0,20	-	2,11,19,22,28	[10,14]
6	Натрію метабісульфіт	Гідрофільн.	0,05-0,15	0,7	2,5,7,10,17,21,22,27,30	[2,6,9,10]
7	Натрію сульфит	-"	-	0,7	19	[10]
8	Нордигідрогваяретова кислота	-"	0,01-0,025	-	2,9,13,17,22,24,29	[3,6,7,9,10]
9	Тимол	Ліпофільн.	-	-	2,3,4,5,7,8,10,11,12,15,18,19,20,22,23,30	[9]
10	Б-токоферол	Ліпофільн.	0,001-0,075	2,0	2,3,6,7,9,13,14,18,22,24,26,27,30	[3,6,9,10,14]
11	Цистеїн	-"	0,01-pH7	-	22,25,27	[3,6,9,10]
	Синтетичні АО					
12	Аскорбіл-пальмітат	Ліпофільн.	0,01-0,15	1,25	22	[3,10]
13	Аскорбіл-міристат	-"	-"	-	-	[3]
14	Аскорбіл-стеарат	-"	-"	-	-	[3]
15	Бутилоксианізол	-"	0,005-0,100	0,5	1,2,9,12,13,22,24,25,27,29	[1,3,6,10,12,14]
16	Бутилокситолуол	-"	0,005-0,100	0,5	1,9,16,22,25,26,29,30	[3,6,10]
17	Дидаурил-тіодипропіонат	-"	-	3,0	22	[10]
18	Димеркаптопропанол	Гідрофільн.	-	-	2,3,6,7,10,12,14,18,21,22,27,30	[3,6,10]
19	Дистеарилтіодипропіонат	Ліпофільн.	-	-	-	[10]
20	Ізоаскорбінова кислота	-"	-	0,5	-	[10]
21	Додецилгалат	Ліпофільн.	0,05-0,10	0,2	1,2,3,8,16,17,22,24,26,27,29	[3,6,9,10,14]
22	Монотіогліцерол	Гідрофільн.	-	-	22	[10]
23	Натрію ізоаскорбат	-"	-	5,0	-	[10]
24	Натрію формальдегід сульфоксидат	-"	0,075-0,600	-	22,25	[3,10]
25	Октилгалат	Ліпофільн.	0,05-0,10	0,2	1,2,3,8,9,16,16,27,29	[3,6,9,10,12,14]

26.	Пропілгалат	-"	0,05-0,10	0,2	1-3, 5, 8, 9, 13, 17, 22, 24, 26, 27, 29	[3,6,10,12,14]
27	Тіосечовина	Гідрофільн.	-	-	-	[14]
28	Тіосорбітол	-"	-	-	-	[14]
29	Тіогліколева кислота	-"	-	-	-	[3,6]
30	Тіодипропінова кислота	Ліпофільн.	-	3,0	-	[10]
31	Третинний бутильований гідрохінон	-"	-	0,5	-	[10]
32	Етил галат	-"	0,05-0,10	-	-	[10]
33	Етоксигвін	-"	-	-	-	[10]
	Синергісти антиоксидантів					
34	Аскорбінова кислота	Гідрофільн.	0,01-0,05	15,0	У всіх країнах	[3,6,9,10,14]
35	Винна кислота	-"	0,01-0,50	30,0	2, 3, 7, 8, 11, 12, 22, 25, 27, 30	[3,10,14]
36	Гіпофосфорна кислота	-"	-	-	3,10,22	[10]
37	Динатрієва сіль дигідроетилен- діамінтетраоцтової кислоти	-"	0,01-0,05	2,5	3, 17, 22, 23, 25, 30	[10,14]
38	Лимонна кислота	-"	0,005-0,5	60,0	3, 8, 12, 17, 21, 22, 25, 30	[3,6,10,14]
39	Моноізопропілцитрат	-"	-	-	-	[11]
40	Натрію фосфат двозаміщений 12—ти водний	-"	0,005-0,01	-	2,3,4,7,10,11, 12,18,19,20, 25,27,30	[3,10]
41	Натрію фосфат однозаміщений 2—о водний	Гідрофільн.	0,005-0,01	-	2,3,4,5,7,10, 17,21,28	[3,10]
42	Фосфорна кислота	-"	0,001-0,005	5,0	2,3,8,10,12,20, 22,25	[6,14]

*) 1 — Австралія, 2 — Австрія, 3 — Англія, 4 — Аргентина, 5 — Бельгія, 6 — Бразилія, 7 — Угорщина, 8 — колишня НДР, 9 — Данія, 10 — Індія, 11 — Іспанія, 12 — Італія, 13 — Канада, 14 — КНР, 15 — Мексика, 16 — Нідерланди, 17 — Норвегія, 18 — Польща, 19 — Португалія, 20 — Румунія, 21 — Югославія, 22 — США, 23 — Турція, 24 - Фінляндія, 25 — Франція, 26 — колишня ФРН, 27 — Чехія, 28 — Швейцарія, 29 — Швеція, 30 — Японія.

основні синергісти, що застосовуються у фармації. Концентрації АО та синергістів (див. табл. 1, графу 4) можуть бути змінені у вказаних межах в залежності від тієї лікарської форми, в яку вони закладаються. Як правило, це визначається дослідним шляхом.

Законодавчі органи країн, в яких АО знайшли широке застосування, видають інструкції та правила, що дозволяють використання тих чи інших АО, визначають ступінь їх нешкідливості і допустимі концентрації в лікарських засобах та продуктах харчування.

В країнах СНД питання застосування АО в ліках та продуктах харчування знаходяться в компетенції органів охорони здоров'я. В міжнародному масштабі проблемами викори-

стання харчових добавок займається Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВОЗ, куди входять представники багатьох країн світу, в тому числі й СНД.

Величина допустимого добового споживання (ДДС) на 1 кг ваги тіла АО, які найбільш широко використовуються в світі, представлена в матеріалах 17-ої (1974 р.), 20-ої (1976 р.) та 21-ої (1978 р.) доповідей [9, 11] експертів ФАО/ВОЗ (див. табл. 1, графу 5). Токсикологічні дані АО періодично переглядаються комітетом експертів ФАО/ВОЗ із закінченням строку дії тимчасових показників ДДС в залежності від повноти і достовірності представлених результатів досліджень.

Таблиця 2

Стабілізація лікарських речовин, чутливих до окислення

№п/п	Антиоксидант, синергіст	Лікарський засіб
1	Аскорбінова кислота	Адреналін, вітамін А
2	Бутилоксіанізол	Спирти шерстяного воску
3	Бутилокситолуол	Спирти шерстяного воску, ланолін
4	Лимонна кислота	Ізоніазид
5	Натрію бісульфіт	Адреналін, апоморфін, морфін, фізостигмін
6	Натрію метабісульфіт	Фентоламін, фізостигмін з пілокарпіном
7	Нордигідрогваретова кислота	Вітамін А (олійний розчин)
8	Токоферол	—
9	Цистеїн	Апоморфін
10	Етилєндіамінтетраоцтова кислота або її натрієва сіль	Аскорбінова кислота, ізоніазид, вітамін А, преднізолон — очні краплі
11	Ефіри галоїдної кислоти	Вітаміни А і Д (олійний розчин)

За даними іноземної літератури [3, 4, 8, 14] в таблиці 2 систематизовані АО, а також лікарські засоби (що випускаються в країнах СНД), для стабілізації яких вони використовуються.

Рекомендується також застосування АО, придатних для запобігання окисленню резерпіну для ін'єкцій, тобраміцину сульфату для ін'єкцій, наркозного ефіру та очних мазей.

Області застосування і кількість допущених до вживання АО відрізняються в різних країнах. Наприклад, у Німеччині не допускається застосування синтетичних добавок з антиоксидантною дією для харчової рослинної олії, а в інших країнах такої заборони немає.

Незважаючи на те, що продукти харчування в більшості випадків призначені для нетривалого зберігання, на відміну від фармацевтичних препаратів, які повинні зберігатися 2-3 роки і більше, застосування АО в технології одержання харчових продуктів вельми широке, так як вони сприяють подовженню строку зберігання продуктів, які легко псуються внаслідок окислювальних процесів. АО в дозах, що рекомендуються комітетом ФАО/ВОЗ, додають в концентрати супів, соусів, сухих фруктів, в ковбаси і м'ясні вироби, сухі суміші для напоїв та десертів, картопляні вироби, в глибокозаморожену рибу, обсмажені продукти, вершки, сухі дріжджі, тваринні жири, вироби з тіста і печиво тривалого зберігання, рослинні харчові жири та олії, сухі корма, сухі сири, а також кондитерські вироби тощо [7, 13].

АО — сильні відновлювачі з високою реакційною здатністю, які, як правило, проявляють певну біологічну активність, про що свідчать матеріали 1-ої та 2-ої Всесоюзних конференцій «Біоантиоксидант» [2], організованих інститутом хімічної фізики АН Росії. Сьогодні проводяться роботи з вивчення можливостей використання АО в лікарських препаратах для комплексної терапії серцево-судинних захворювань, туберкульозу легень, виразок, пародонтозу тощо. В зв'язку з цим при використанні АО в ролі допоміжних речовин запропоновані концентрації повинні бути настільки малими, щоб вони, проявляючи в даному лікарському препараті виражену антиоксидантну дію, не могли виявляти фізіологічної активності, інакше це спричинить небажану зміну терапевтичної дії лікарського засобу в препараті або виникнення якогось побічного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз допоміжних речовин, що найбільш широко застосовуються як антиоксиданти у фармацевтичній та харчовій промисловості. Показано, що в країнах СНД антиоксиданти використовуються у цих галузях недостатньо і мають обмежений асортимент.

2. Використання антиоксидантів у виробництві лікарських препаратів та харчових продуктів відкриває можливість значного підвищення їх стабільності і тим самим покращення якості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисочкина Л.И. Антиокислители, консерванты, стабилизаторы, красители, вкусовые и ароматические вещества в рыбной промышленности. — М.: Пищ. пром-сть, 1976. — 182 с.
2. Минков Е., Богданова Св. // Фармація. Софія. — 1980. — Т. 30. — №4. — С. 14-24.
3. British Pharmacopoeia. — London. — 1988. — Vol 1. — 208, 234, 399, 473, 596, 598 p.p.

4. *Evaluation of certain food additives and contaminants (Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)*, WHO Technical, Report Series №776. – Geneva. – 1989. – P. 64.
5. Forgo Y., Buchi J. // *Pharm. Acta. Helv.* – 1970. – Vol. 45. – P. 207-247.
6. Gertz Ch., Herman K. // *Ernahr. – Umschau.* – 1983. – B. 30. – №10. – S. 337-338.
7. Kuttel S., Merei J. // *Gyodyszerezset.* – 1983. – Evf. 27. – №7. – old. 245-248.
8. Laverque L., Dumontet L. // *Labo pharm. Probl. et techn.* – 1978. – Vol. 26. – №273. – P. 118-121.
9. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia.* – 28 th Ed. – London. – 1982. – P. 2025.
10. Pattinson M.E. // *Food Technol. in New Zealand.* – 1978. – Vol. 13. – №5. – P. 7, 9, 11.
11. *The Pharmaceutical Codex.* – // Ed., London. – 1979. – P. 55-57.
12. Santoprete G., Canada M.R. // *Ind. alim.* – 1984. – Vol. 23. – №6. – P. 477-496.
13. Sastry D.S., Shende M.W. // *Indian Food Packer.* – 1983. – Vol. 37. – №5. – P. 39-49.
14. *The United States Pharmacopoeia XXI. The National Formulary XXI.* Easton – 1985. – P. 1491.

УДК 661.12.094.382:664.31/36

АНТИОКСИДАНТЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

И.Е.Коробейникова, В.А.Оридорога, Л.М.Оридорога, Б.Г.Ясницкий

Обобщены данные по применению основных антиоксидантов в фармацевтической и пищевой промышленности в мировой практике. Приведена их классификация, даны токсикологическая оценка и перспективы использования. Показано, что антиоксиданты могут быть использованы как ингибиторы процессов окисления лекарственных препаратов.

UDC 661.12.094.382:664.31/36

ANTIOXIDANTS IN PHARMACEUTICAL AND FOOD INDUSTRY

I.E.Korobejnikova, V.A.Oridoroga, L.M.Oridoroga, B.G.Yasnitsky

The article summarizes scientific data about using of basic antioxidants in pharmaceutical and food industry in world practice. Classification, toxicological appreciation of them and prospects of consequent use were given. It was established that antioxidants can be used as inhibitors of oxidant process in drugs.

ДОВІДНИК «ВФ»

СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ РОЗРОБКИ ТА АТЕСТАЦІЇ ДЕРЖАВНИХ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Вирішення проблеми забезпечення підприємств України державними стандартними зразками (ДСЗ) складу лікарських препаратів на сьогодні є одним з найважливіших кроків в становленні єдиної державної системи контролю за якістю ліків у фармацевтичній галузі. Держстандартом України затверджене «Положення по головних та базових організаціях щодо стандартних зразків складу та властивостей речовин і матеріалів» (від 09.03.1994 р.), згідно з яким на роль головної організації призначений ДНЦЛЗ, а в ролі базових організацій передбачені такі заклади: науково-дослідна лабораторія базальтових волокон НДІ проблем матеріалознавства НАН України (Київ); НДІ гематології та переливання крові (Київ); НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (Харків); Інститут мікробіології та вірусології НАН України (Київ); НДІ мікробіології та імунології (Харків); Інститут ядерних досліджень НАН України (Київ). Контролювати роботу по створенню та атестації стандартних зразків доручено Державному НВО «Метрологія» (Харків).

У відповідності з перспективним планом створення та впровадження державних стандартних зразків складу лікарських препаратів в ДНЦЛЗ передбачається проведення робіт по створенню або удосконаленню технологій одержання та розробці нормативно-технічної документації 19 видів ДСЗ складу лікарських препаратів.

(«Фармаком», №5-6, 1994)

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 612.322.3:582.675.1-148

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТУ НІГЕДАЗИ

Л.М.Корчагіна, Г.І.Кобзарь, П.І.Кабачний, Т.П.Скубко

Державний науковий центр лікарських засобів

Досліджені засоби, що забезпечують мікробну чистоту лікарського ферментного препарату нігедази на всіх стадіях технологічного процесу виробництва. Розглянуті переваги та недоліки термічної, світлової, хімічної та радіаційної деконтамінації.

В світлі зростаючих вимог до чистоти готових лікарських засобів ферменти, як високоспецифічні субстанції білкової природи, привертають до себе особливу увагу.

Існує декілька методів зниження мікробної контамінації нестерильних лікарських засобів, ефект яких залежить від джерел і шляхів попадання мікроорганізмів в лікарський препарат. Кінцевий рівень мікробної контамінації препарату залежить від чистоти його компонентів, виробничих приміщень, а також від можливості розмноження мікроорганізмів, які потрапили в напівфабрикат або в готовий продукт в процесі його виготовлення та зберігання.

Відомі такі шляхи бактеріостатичного впливу на мікрофлору, що спричиняють забруднення сировини та готових нестерильних ліків: тепловий, світловий, хімічний і радіаційний [1].

Метою нашої роботи було дослідження обсіменіння промислових та лабораторних зразків лікарського ферментного препарату нігедази поряд з детальною мікробіологічною та фізико-хімічною проробкою конкретних режимів дії, які б гарантували забезпечення мікробної чистоти субстанції нігедази при збереженні її біологічних властивостей. Випробування промислових та лабораторних зразків нігедази на мікробіологічну чистоту показали, що вона контамінована вище встановленого Фармакопеею СРСР XI видання рівня.

Результати перевірки мікробного обсіменіння на всіх технологічних стадіях нігедази, одержан-

ної на Одеському ВХФО «Біостимулятор» і в лабораторних умовах Державного наукового центру лікарських засобів, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 ілюструє контамінацію нігедази на різних стадіях технологічного процесу. Було встановлено, що на всіх етапах одержання препарату спостерігається його забруднення мікроорганізмами. Найбільша кількість грибів та бактерій, в тому числі й патогенних (род. *Enterobacteriaceae*), виявляється на стадії активації насіння і на останній стадії одержання порошку нігедази. Вказані дані свідчать про те, що присутність мікроорганізмів в субстанції нігедази носить не випадковий характер, а залежить від умов вирощування, збирання, зберігання і транспортування вихідної сировини, що служить джерелом одержання препарату, і умов виділення препарату. Мікроорганізми попадають також з повітря приміщення. Крім того, білкові розчини нігедази є гарним живильним середовищем для росту і розмноження мікрофлори. Водопровідна і дистильована вода, що використовується у виробництві нігедази на стадіях активації насіння та одержання екстракту нігедази, є також джерелом забруднення. З таблиці 1 видно, що контамінація нігедази, одержаної в лабораторних умовах, менша, в середньому, у 1148 разів в порівнянні з нігедазою, одержаною на ОВХФО. Це можна пояснити тим, що в лабораторії більш ретельно додержуються санітарно-гігієнічних вимог на всіх стадіях технологічного процесу, що пов'язане з невеликими масштабами виробництва.

Треба відзначити, що серед бактерій не були виявлені патогенні види *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Але на всіх етапах, як у виробництві, так і в лабораторії, виявлені представники родини *Enterobacteriaceae*, які є умовно патогенними, але за певних обставин можуть проявляти патогенні властивості. Таким чином, результати досліджень показують, що існує на-

Таблиця 1

Мікробне обсіменіння сировини і кінцевого продукту за стадіями технологічного процесу у виробництві і в лабораторії

№ п/п	Назва стадії	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату						
		Бактерії		Enterobacteriaceae	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Гриби	
		Виробництво	Лабораторія				Виробництво	Лабораторія
1	Насіння чорнушки дамаської	10^5	$8 \cdot 10^3$	+	-	-	$5,8 \cdot 10^3$	175
2	Насіння після активації	$3 \cdot 10^9$	$1,8 \cdot 10^6$	+	-	-	$5 \cdot 10^6$	180
3	Подрібнене насіння	10^8	$2 \cdot 10^6$	+	-	-	10^5	180
4	Знежирене насіння	10^3	10^3	+	-	-	90	5
5	Водний екстракт	$8,5 \cdot 10^7$	$1,5 \cdot 10^5$	+	-	-	800	160
6	Порошок нігедази	$1,24 \cdot 10^8$	$1,08 \cdot 10^5$	+	-	-	230	230

гальна необхідність очищення препарату від мікроорганізмів.

Як було відзначено вище, існують чотири способи деконтамінації лікарських препаратів, з яких необхідно було вибрати найбільш ефективний. Тепловий спосіб деконтамінації виявився непридатним для білкового ферменту нігедази, так як важко підібрати температурний режим обробки препарату, який би не порушив біохімічних властивостей ферменту і одночасно знизив би його мікробне обсіменіння. Спроба обробки препарату УФ-випромінюванням не дала позитивних результатів, тому що в цьому випадку деконтамінація відбувається тільки на його поверхні, а більш глибокі шари залишаються практично світлонепроникними [5].

Застосовувався також і хімічний метод деконтамінації на тих технологічних стадіях виробництва нігедази, де спостерігається найбільш сильне обсіменіння мікроорганізмами, а саме, на стадії активації насіння та одержання порошку нігедази. Виробництво ферменту передбачає активацію насіння протягом доби при температурі 37°C . В процесі активації насіння створюються сприятливі умови для зростання і розмноження мікроорганізмів, які містяться у вихідній сировині. Для зниження мікробного обсіменіння в процесі виробництва на вказаних стадіях були використані антисептики, на які одержаний дозвіл з використання в медичній практиці. Важливим фактором при цьому є індивідуальний вплив кожної речовини на ензиматичну активність препарату, оскільки можливе як її активування, так і інгібування при взаємодії реакційноздатних центрів ферментного білка з

функціональними групами бактеріцидних агентів, що мають різноманітну хімічну природу [6]. Саме через це в дослідах поряд з контролем мікробного обсіменіння була проведена перевірка активності ферменту та вмісту в ньому білка.

Оскільки стадія активації насіння передбачає замочування останнього, були використані водні розчини антисептиків, результати впливу яких наведені в таблиці 2. Дослідження по визначенню патогенних бактерій не проводилось. Оцінка мікробного обсіменіння за технологічними стадіями виробництва нігедази та зразків субстанції, які були одержані з використанням антисептиків, була проведена в лабораторії мікробіології ДНЦЛЗ. Введення розчинів антисептиків дає можливість знизити рівень мікробного обсіменіння на 1 г готової продукції в середньому у 260 разів без зменшення ліполітичної активності нігедази. Виняток складають сорбінова кислота та етоній. При обробці ними ліполітична активність нігедази зменшується відповідно на 30 та 50%, і спостерігається зменшення концентрації білка у препараті. З врахуванням цього факту сорбінову кислоту та етоній недоцільно рекомендувати в даному випадку як ефективні бактеріцидні агенти, хоча вони здатні значно знижувати рівень мікробного обсіменіння лікарського ферментного препарату нігедази.

Таблиця 2

Вплив антисептиків на рівень мікробного обсіменіння і ліполітичну активність ферментного препарату нігедази на стадії активації насіння

№ пп	Назва стадії	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату		Активність, ЛО/мг	Концентрація білка, мг/мг
		Бактерії	Гриби		
	Контроль (без обробки)	$1 \cdot 10^5$	230	180	0,77
1	Бензалконій хлорид	$6,4 \cdot 10^4$ $\pm 115,4$	120 $\pm 0,20$	180 $\pm 0,32$	0,71 $\pm 9,9 \cdot 10^{-4}$
2	Фурацилін	$4,94 \cdot 10^4$ $\pm 148,2$	250 $\pm 0,42$	180 $\pm 0,31$	0,70 $\pm 9,8 \cdot 10^{-4}$
3	Ацетилбензалконій	$4,49 \cdot 10^4$ $\pm 103,3$	164 $\pm 0,28$	120 $\pm 0,20$	0,76 $\pm 1,1 \cdot 10^{-3}$
4	Декаметоксин	$2,32 \cdot 10^4$ $\pm 46,4$	150 $\pm 0,24$	170 $\pm 0,27$	$0,73 \pm 1,1 \cdot 10^{-3}$
5	Етоній 0,1 %	$4,8 \cdot 10^3$ $\pm 8,46$	15 $\pm 0,022$	90 $\pm 0,14$	0,69 $\pm 9,6 \cdot 10^{-4}$
6	Етоній 0,02 %	$7 \cdot 10^3$ $\pm 13,3$	15 $\pm 0,024$	90 $\pm 0,13$	0,69 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$
7	Ніпагін-ніпазол	$6,5 \cdot 10^3$ $\pm 13,0$	20 $\pm 0,03$	170 $\pm 0,29$	0,77 $\pm 1,6 \cdot 10^{-3}$
8.	Сорбінова кислота	$3 \cdot 10^3$ $\pm 5,40$	25 $\pm 0,035$	130 $\pm 0,22$	0,69 $\pm 1 \cdot 10^{-3}$
9	Перекис водню 6 %	$420 \pm 0,71$	$10 \pm 0,013$	180 $\pm 0,32$	0,79 $\pm 1,2 \cdot 10^{-3}$

Було встановлено, що обробка насіння чорнушки дамаської на стадії активації 6% розчином перекису водню забезпечує рівень мікробного обсіменіння у відповідності з вимогами Державної фармакопеї ЄСРП XI видання. 6% розчин перекису водню має високу антимікробну дію по відношенню до непатогенної мікрофлори. Результати серії дослідів з використанням цього антисептика відображені в таблиці 3.

Аналіз серій нігедази показав, що обробка насіння 6% розчином перекису водню на стадії активації не впливає на розмір активності, вміст

білка в субстанції і знижує в готовому препараті рівень мікрофлори до допустимої норми. Проте, в зразках спостерігається присутність представників родини *Enterobacteriaceae*, які потрапляють в препарат на наступній стадії екстракції нігедази.

Таблиця 3

Аналіз серій нігедази-субстанції, одержаних з використанням 6% розчину перекису водню на стадії активації насіння

Серія	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату			Активність ЛО/мг	Концентрація білка, мг/мг
	Бактерії	Гриби	Бактерії родини <i>Enterobacteriaceae</i>		
Контроль	$1,0 \cdot 10^5$	230	+	180	0,77
60292	382	60	+	200	0,80
10292	782	25	+	186	0,72
150392	420	85	+	190	0,80
260392	500	25	+	180	0,75
10492	1000	85	+	189	0,73
10492	1000	50	+	170	0,74

Результати дослідження рівня мікробного обсіменіння нігедази на різних стадіях технологічного процесу свідчать про те, що забруднення мікроорганізмами спостерігається на всіх етапах виробництва в основному з навколишнього середовища. Тому, на нашу думку, буде доцільним вивчення умов використання антисептиків різної хімічної природи на останній стадії — одержанні порошку нігедази. При цьому використовувались не всі антисептики (табл. 2), а тільки ті, які виявили максимальний бактеріцидний ефект: етоній, ніпагін-ніпазол, сорбінова кислота, ацетилбензалконій. Було відзначено значне зниження ліполітичної активності і вмісту білка в препараті, хоча поряд з цим обробка порошку нігедази переліченими антисептиками зменшує кількість мікроорганізмів у зразках цільового продукту у 3-6 разів. В субстанції нігедази, обробленої 6% розчином перекису водню, мікроорганізми не були виявлені. Це підтверджує факт високої бактеріцидної дії цього антисептика. Але 6% розчин перекису водню, застосований на стадії одержання порошку нігедази, різко, на 89%, знижував ліполітичну активність і зводив до мінімуму вміст білка в препараті, що не спостерігалось на стадії активації насіння.

Таким чином, на різних стадіях виробництва нігедази не вдалось підібрати універсальний антисептик, який би був здатний знижувати мікробне обсіменіння препарату до потрібної

норми, але при цьому не впливати на біологічні властивості ферменту. Тому метод хімічної деконтамінації з використанням вищевказаних антисептиків не є ефективним.

В подальших дослідках ми застосовували метод радіаційної деконтамінації. Метою дослідження було одержання першої оцінки деконтамінуючих доз опромінення та вивчення впливу на мікробне обсіменіння нігедази. Опромінювання прискореними електронами проводилось теж на різних стадіях виробництва препарату в технологічному режимі від 0,5 до 0,2 мРад. Спочатку вивчали вплив опромінення на сировину — сухе насіння чорнушки дамаської. Результати експерименту наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив опромінювання прискореними електронами на рівень мікробного обсіменіння чорнушки дамаської

№ п/п	Доза опромінювання, мРад	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату	
		Бактерії	Гриби
	Контроль	$5 \cdot 10^4$	200
1	0,5	10,0	5,0
2	1,0	10,0	0,0
3	1,5	0,0	0,0
4	2,0	0,0	0,0

Дані таблиці 4 ілюструють позитивний ефект впливу опромінювання на сировину. Вже при дозі 1,5 мРад спостерігається повне звільнення насіння від обсіменіння мікрофлорою. Проте, в процесі виробництва нігедази відмічається забруднення препарату мікроорганізмами з різних джерел (повітря, води, посуду тощо), тому аналіз мікробного обсіменіння субстанції нігедази, одержаної з обробленого опроміненням насіння, показав високу забрудненість препарату на заключній стадії виробництва. Результати проведеного аналізу наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Аналіз мікробного обсіменіння субстанції нігедази, одержаної з опроміненого насіння чорнушки дамаської

№ п/п	Доза опромінювання, мРад	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату	
		Бактерії	Гриби
	Контроль	$124 \cdot 10^6$	220
1	0,5	$6,3 \cdot 10^5$	150
2	1,0	$6,3 \cdot 10^5$	170
3	1,5	$6,3 \cdot 10^5$	163
4	2,0	$6,3 \cdot 10^5$	0

Дані таблиці 5 свідчать, що рівень мікробного обсіменіння порошку нігедази, одержаного з оп-

роміненого насіння, знижується тільки у 20 разів і складає $6,3 \cdot 10^5$ бактерій на 1 г, що не забезпечує норми. З вищезазначеного слідує, що доцільно застосовувати радіаційне опромінювання на останній стадії виробництва, коли технологічний процес практично завершений і попадання мікроорганізмів із зовнішнього середовища мінімальне. На завершальній стадії одержання порошку нігедази застосовували опромінювання прискореними електронами у тому ж технологічному режимі (доза 0,5-2,0 мРад). Результати впливу радіаційної стерилізації на завершальній стадії виробництва нігедази наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Вплив радіаційного опромінювання, проведеного на стадії одержання порошку цільового продукту, на рівень мікробного обсіменіння, ліполітичну активність і концентрацію білка

№ п/п	Доза опромінювання, мРад	Загальна кількість мікроорганізмів на 1 г препарату		Активність, ЛО/мг	Концентрація білка, мг/мг
		Бактерії	Гриби		
	Контроль	$124 \cdot 10^6$	220	180	0,70
1	0,5	$1,2 \cdot 10^3$	0	185	0,71
2	1,0	$1,06 \cdot 10^3$	0	180	0,70
3	1,5	20	0	180	0,72
4	2,0	15	0	180	0,70

З даних таблиці 6 слідує, що застосування методу радіаційного опромінювання на стадії одержання порошку нігедази найефективніше. Вже при дозах 0,5-1,0 мРад спостерігається зниження рівня мікробного обсіменіння у 103333 рази, а при дозах 1,5-2,0 мРад забезпечується нормативний рівень вмісту мікрофлори в препараті при повній відсутності патогенних видів мікроорганізмів.

Таким чином, метод радіаційної деконтамінації є найбільш ефективним з усіх застосованих нами. Він задовольняє всім вимогам, які ставляться до методів очищення ферментних препаратів від забруднення мікрофлорою. Висока технологічність способу радіаційної обробки, можливість деконтамінації готового продукту в герметичних товарних упаковках на завершальній стадії виробництва роблять цей метод перспективним для промислового одержання нігедази. Це хоч і не універсальний, але, мабуть, єдиний досить ефективний спосіб вирішення проблеми інактивації життєдіяльності мікрофлори в нестерильних лікарських засобах.

При детальному дослідженні радіаційної деконтамінації необхідно розробити методи дози-метрії вбираючої дози опромінювання, провести дослідження по вивченню специфічної актив-

ності і нешкідливості субстанцій, що опромінювались [3, 4].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що нігедаза контамінована на всіх стадіях технологічного процесу виробництва і особливо на стадіях активації насіння і одержання порошку цільового продукту.

2. Застосовані методи термічної та світлової деконтамінації виявились неефективними.

3. В ряду антисептиків, використаних при хімічній деконтамінації, тільки 6% розчин перекису водню знижував рівень мікробного обсіменіння до норми і не впливав на ліполітичну активність нігедази.

4. Встановлено, що метод радіаційної деконтамінації в дозі 1,5 мРад найбільш ефективний на останній стадії одержання порошку нігедази і може бути рекомендований до впровадження у виробництво.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барашев П.П., Василевская В.Ю., Кизман Г.Я., Трофимов В.М. // *Хим.-фармац. пром-сть. Обзор информац.* – М., ЦБНТИ медпром: – 1985. – Вып. 1. – С. 31.
2. *Государственная фармакопея СССР*. – II-е изд. – М., 1989. – Т. 2. – С. 199.
3. Осипов В.Б., Тальрозе В.Л., Трофимов В.И. // *Химия высоких энергий*. – 1985. – Т. 19, №3. – С. 241-249.
4. Павлов Е.П., Тушов Э.Г., Седов В.В. // *Хим.-фармац. журн.* – 1985. – Т. 19, №10. – С. 1249-1251.
5. Сарьян Л.А., Попков В.А., Дугачева Г.М. // *Фармац. журн.* – 1989. – Т. 38, №3. – С. 23-25.
6. Харламова Ю.А. // *Современные проблемы получения лекарственных препаратов: Тез. докл. конф. молодых ученых, 15-17 мая 1990 г., Ленинград*. – М., 1990. – С. 33.

УДК 612.322.3:582.675.1-148

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ДЕКОНТАМИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ФЕРМЕНТНОГО ПРЕПАРАТА НИГЕДАЗЫ

Л.Н.Корчагина, А.И.Кобзарь, П.И.Кабачный, Т.П.Скубко
Изучены способы, обеспечивающие микробную чистоту лекарственного препарата нигедазы на всех стадиях технологического процесса производства. Обсуждены преимущества и недостатки термической, световой, химической и радиационной деконтаминации.

UDC 612.322.3:582.675.1-148

OPTIMIZATION PROCESS OF DECONTAMINATION MEDICINAL ENZYMATIC NIGEDAZA

L.N.Korzhagina, A.I.Kobzar, P.I.Kabachny, T.P.Skubko
Methods security of microbial cleanliness of medicinal enzymatic preparation nignedaza on all stages technological process of production were studied. It was analysed advantages and lacks of thermal, light, chemical and radiation methods of decontamination.

**Фармацевтичний
аналіз**

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 543.242:547.583.5

НОВІ ОКИСЛЮВАЛЬНО-ВІДНОВНІ ІНДИКАТОРИ НА ОСНОВІ ФЕНІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

О.М.Гайдукевич, Т.В.Жукова, М.Ю.Голик, С.Г.Леонова,
Г.Сім, С.В.Колесник

Українська фармацевтична академія



Завідуючий кафедрою аналітичної
хімії УкрФА, доктор
фармацевтичних наук, професор
Олександр Миколайович Гайдукевич

Проведені дослідження окислювально-відновних потенціалів вперше синтезованих сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти і електронних спектрів поглинання їх окисних форм в залежності від природи замісників в молекулі. Запропоновані нові окислювально-відновні індикатори для кількісного визначення деяких лікарських препаратів.

Стандартні потенціали більшості неорганічних титрантів-окислювачів, за виключенням йоду та міді (II), перевищують 0,76 В [6]. Тому значний практичний інтерес представляє група індикаторів, стандартні потенціали яких не менші цієї величини, наприклад, дифеніламін, фенілантранілова кислота та її похідні, комплекс о-фенантроліну з залізом (II) та інші. Такі індикатори використовують з окислювачами, починаючи з амонію ванадату і закінчуючи церієм (IV) перхлоратом у кислому середовищі, а також з калію гексацианофератом (III) у лужному.

Застосування дифеніламіну та його похідних в ролі фотореагентів та індикаторів в аналітичній практиці просліджується ще в роботах Кноппа (1924 р.) [2]. Але їх широкому використанню заважає ряд недоліків. Так, дифеніламін-4-сульфо кислота має широкий інтервал переходу забарвлення, редоксал проявляє канцерогенну дію, окислювально-відновний потенціал фенілантранілової кислоти в зв'язку з обмеженою розчинністю реагента нестабільний [2].

Тому подальші дослідження похідних дифеніламіну як потенційних редокс-індикаторів і реагентів виявляються перспективними як в науковому, так і в практичному аспектах.

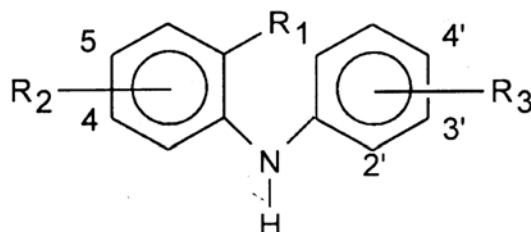
Раніше [1] нами була запропонована 5-диетилсульфамойл-2-метоксифенілантранілова кислота в ролі індикатора для кількісного визначення асприну. Але систематичні дослідження серій сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти з метою визначення зв'язку між структурою реагентів та їх властивостями як індикаторів не проводились. В подальшому ця задача була нами реалізована шляхом вивчення аналітичних можливостей 4- та 5-сульфамойльних похідних з врахуванням:

- величини потенціалу переходу індикатора (E_{trans});
- спектральних характеристик продуктів окислення реагентів — положення максимуму світлопоглинання (λ_{max}) та інтенсивності забарвлення (ϵ).

Найбільш перспективні сполуки серій зазначені в таблиці.

Таблиця

Окислювально-відновні потенціали похідних дифеніламіну загальної формули:



і спектральні характеристики продуктів їх окислення

№ п/п	R 1	R 2	R 3	Окислювач - K ₃ [Fe(CN) ₆], середовище - 4М KOH		
				E _{trans} ±0,01 В	λ _{max} ±2; нм	ε·10 ⁴ ; л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹
I	II	4-II;5-II	II	0,30		
II	COOH	4-II;5-II	II	0,32		0,52
III	COOH	4-II;5-SO ₂ NH ₂	II	0,38	480	0,60
IV	COOH	4-II;5-SO ₂ NH ₂	2'-OCH ₃	0,36	497	1,85
V	COOH	4-II;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	2'-OCH ₃	0,34	505	2,25
VI	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	II	0,35	411	0,13
VII	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	4'-CH ₃	0,34	405	0,07
VIII	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	3',5'-CH ₃	0,33	416	0,05
IX	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	2',4'-CH ₃	0,32	418	0,09
X	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	2',5'-CH ₃	0,32	425	0,11
XI	COOH	4-SO ₂ NH ₂ ;5-II	2'-OCH ₃	0,34	440	0,48
XII	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	2'-OCH ₃	0,35	508	2,20
XIII	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	II	0,38	502	1,25

XIV	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	4'-OCH ₃	0,34	495	2,12
XV	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	3',5'-CH ₃	0,33	480	1,03
XVI	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	3',4'-CH ₃	0,33	482	1,05
XVII	COOH	4-Cl;5-SO ₂ N-(C ₂ H ₅) ₂	2',5'-CH ₃	0,33	476	1,03

* Величини ε розраховані по відношенню до ε_у.

Експериментальна частина

Для визначення величини редокс-потенціалів використовували непрямий метод Вальдена і пряме потенціометричне титрування за методами [2]. При цьому вимірювались величини окислювально-відновних потенціалів забарвлення (E_{trans}). Ці величини добре відтворюються, і ними користуються [2] як константами реагентів, що відповідають реальним потенціалам систем. Спектральні характеристики продуктів окислення знімалися на приладі СФ-46 при концентраціях вихідних речовин 10⁻⁴ М. На підставі аналізу отриманих експериментальних даних зроблені висновки щодо наслідків впливу структури молекул реагентів на зміну їх фізико-хімічних властивостей. На здатність зазначених реагентів до окислення впливає природа і положення замісників як в неантраніловому фрагменті молекули, так і в сульфоамінійній групі.

Відомо [2], що введення електрофільного замісника в одне з бензольних кілець дифеніламіну приводить до збільшення величини редокс-потенціалу. Другий акцепторний замісник в пара-положенні до атому азоту приводить до подальшого збільшення цієї величини. Аналогічні дані отримані нами в експерименті (порівняйте сполуки I, II, III, VI). Атом хлору в 4-положенні практично не змінює величину E_{trans} (порівняйте сполуки V та XII) і не впливає на спектральні характеристики продуктів окислення, що, очевидно, пов'язане з відсутністю сполучення атому азоту вторинної аміногрупи як реакційного центру, з електроноакцептором в мета-положенні. Введення сульфоамінійної групи в положення 4 в незначній мірі змінює величину E_{trans} у порівнянні з незаміщеною кислотою (сполуки II та VI), в той час як введення цього ж замісника в положення 5 виявляє більш значний вплив на цю величину (порівняйте сполуки II та III). При введенні зазначеного електроноакцептора в 4 положення молекули спостерігається гіпохромний ефект.

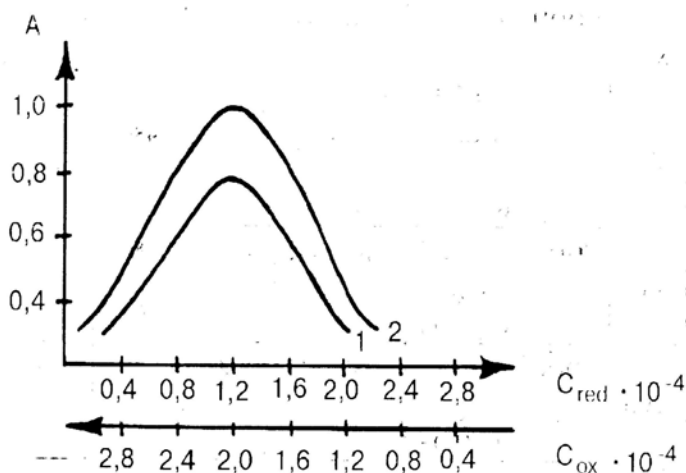


Рис. 1. Ізомольярні серії для систем $K_3[Fe(CN)_6]$ з фенілантраніловою кислотою (1) та 5-діетилсульфамойл-2-метоксифенілантраніловою кислотою (2)

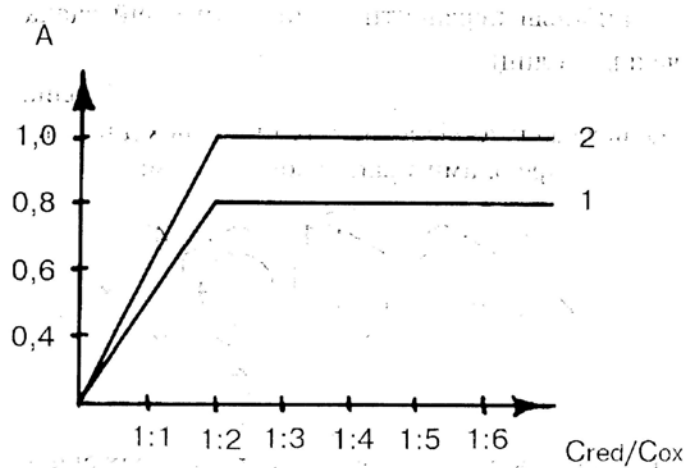


Рис. 2. Криві насичення при окисленні фенілантранілової кислоти (1) та 5-діетилсульфамойл-2-метоксифенілантранілової кислоти (2) розчином $K_3[Fe(CN)_6]$

На прикладі сполук VI-X, XIII, XV-XVII показано, що введення метильних груп в неантраніловий фрагмент молекули практично не впливає на величину E_{trans} і спектральні характеристики продуктів окислення реагентів. Електронодонорні замісники в положенні 5 дещо знижують величину редокс-потенціалу і одночасно призводять до значних батахромних зсувів та гіперхромного ефекту при окисленні (порівняйте сполуки III-V та XII). Таким чином, найбільший вплив на спектральні показники продуктів окислення виявляє метоксигрупа в 2¹-положенні. Експериментальні дані відносно сполук, що утримують електронодонорні групи в положенні 2¹ неантранілового фрагмента до атому азоту, узгоджуються з літературними. Так, згідно з Бішопом [2] можна передбачити збільшення величини ϵ із зростанням кількості мезомерних форм проміжних продуктів окислення дифеніламіну, що виникають в результаті першої стадії цього процесу і приймають участь в подальшому утворенні дифенілбензидину. В свою чергу, кількість мезомерних форм і, як наслідок, специфічна стабільність пов'язані з делокалізацією електронної щільності, яка збільшується при несиметричному заміщенні біля атомів азоту, особливо якщо замісник знаходиться в одному з орто-положень.

Однак, батахромний зсув для сполуки XI в порівнянні з незаміщеною сполукою VI на фоні низької інтенсивності забарвлення продуктів окислення серії 4-сульфамойльних похідних (сполуки VI-XI) призводить до недоцільності використання зазначених сполук в ролі індикаторів. Збільшення алкільного ланцюга в сульфамойльній групі (порівняйте сполуки IV, V, XII) призводить до незначного зниження E_{trans} , положення λ_{max} практично не змінюється. На прикладі сполук V та XII показана можливість створення реагентів, що мають досить високий

редокс-потенціал і одночасно проявляють високу чутливість до окислення (глибоко та інтенсивно забарвлена окисна форма).

На модельних сполуках II та V методами ізомольярних серій та насичення було проведено вивчення кількості електронів, що приймають участь в окисленні реагентів зазначеної групи в лужному середовищі. В 4 М розчині лугу молекули сполук, що вивчаються, повністю дисоційовані за карбоксильною групою, внаслідок чого окисленню підлягають відповідні карбоксилат-іони. Було встановлено (рис. 1 та 2), що процес окислення-відновлення проходить за участю двох електронів, що узгоджується з даними літератури [5].

Проведені дослідження можна розглядати як обґрунтування аналітичного застосування сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти при кількісному визначенні ряду лікарських сполук, здатних окислюватись гексацианоферат(III)-іонами в лужному середовищі. Нами доведена можливість і показані переваги застосування 5-діетилсульфамойл-2¹-метоксита 5-бутилсульфамойл-2¹-метоксифенілантранілових кислот, а також їх сумішей з метиленовим синім (як фоном змішаних індикаторів) для візуальної індикації точки еквівалентності при окислювальному титруванні розчинами калію гексацианоферату (III). Відповідні методики аналізу запропоновані для апресину, ізоніазиду, перекисних сполук, ніаламіду, глісульфазиду як в субстанціях, так і в лікарських формах різного агрегатного стану [1, 3, 4, 7].

ВИСНОВОК

На підставі вивчення впливу замісників різної природи на величини окислювально-відновних потенціалів реагентів та спектральні характеристики продуктів їх окислення було встановлено,

що сполучення сульфамойльної групи та її похідних в положенні 5 з метоксигрупою в положенні 2¹ приводить до створення реагентів, опти-

мальних для використання в ролі редокс-індикаторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.С. 1448273 СССР. МКИ G 01 № 31/16. Открытия. Изобретения, 1988, № 48.
2. Бишоп Э. Индикаторы. Т. 2/ Под ред. И.М. Марова. — М.: Мир, 1976. — 446 с.
3. Гайдукевич А.Н., Еремина З.И., Зареченский М.А. Хим. фарм. журн., 1985 — Т. 19, № 2, С. 249-251.
4. Гайдукевич О.М., Жукова Т.В., Зареченский М.А. Фармач. журн., 1988, № 1. С. 49-51.
5. Муштакова С.П., Фрумина Н.С., Грибов Л.А., Харламова Л.Н. ЖАХ, 1974, Т. 29, вып. 2, С. 226-230.
6. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия. Т. 1. — М.: Химия, 1990. 479 с.
7. Способ количественного определения апрессина. Информ. письмо/ А.Н. Гайдукевич, Т.В. Жукова, М.А. Зареченский. Киев, 1992, вып. 1. По проблеме «Фармация». — 4 с.

УДК 543.242:547.583.5

НОВЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ИНДИКАТОРЫ НА ОСНОВЕ ФЕНИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Н. Гайдукевич, Т.В. Жукова, Н.Ю. Голик, С.Г. Леонова, Г.Сим, С.В. Колесник

Проведены исследования окислительно-восстановительных потенциалов впервые синтезированных сульфамойльных производных фенилантраниловой кислоты и электронных спектров поглощения их окисленных форм в зависимости от природы заместителей в молекуле. Предложены новые окислительно-восстановительные индикаторы для количественного определения некоторых лекарственных препаратов.

UDC 543.242:547.583.5

NEW INDICATORS ON THE PHENYLANTHRANILIC ACID BASIS

A.N. Gajdukevich, T.V. Zhukova, N.Yu. Golik, S.G. Leonova, G. Sim, S.V. Kolesnik

The article presents investigation results of analytical properties of oxidizing-reducing potentials of phenylanthranilic acid sulfamoyl derivatives which were synthesized for the first time and electronic absorption spectra of them for choosing optimal reagents and indicators. It's proposed new oxidizing-reducing indicators for quantitative determination of some drugs.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

ЯК ПРИГОТУВАТИ ОЧНІ КРАПЛІ З НАТРІЮ ТІОСУЛЬФАТОМ?

Натрію тіосульфат в очних краплях найчастіше прописується в концентраціях нижче 1%. Відповідно до наказу МОЗ СРСР за №96 від 03.04.1991 р. для зручності, підвищення якості і точності дозування очних крапель готують концентрований розчин натрію тіосульфату 1%. Розчин готують без стабілізатора, стерилізують при 100°C протягом 30 хв. Термін зберігання концентрованого розчину — 30 діб. Водні розчини натрію тіосульфату в концентрації нижче 1% при необхідності ізотонують сульфатом натрію.

Л.Д. Шевченко — доцент каф. фармацевтичної технології та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.1:543.257.1:541.22]001.8

ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ТИТРУВАННЯ З ІОНОСЕЛЕКТИВНИМИ ЕЛЕКТРОДАМИ БЕЗ ДОСЯГНЕННЯ ТОЧКИ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

М.А.Зареченський, І.Ю.Петухова, О.М.Гайдукевич

Українська фармацевтична академія

Розроблений метод потенціометричного титрування з використанням іоноселективних електродів без досягнення точки еквівалентності, що дозволить значно знизити витрати титранту і скоротити тривалість аналізу.

При виконанні потенціометричного титрування точку еквівалентності, як правило, визначають за різкою зміною потенціалу індикаторного електрода [1, 3]. Доведення титрування до точки еквівалентності з необхідністю при цьому перетитрування призводить до помітних витрат титранту і зміни вартості аналізу. Однак, використання іоноселективних електродів (ІСЕ) з функцією іона при виконанні потенціометричного титрування дозволяє закінчити титрування без доведення цього процесу до точки еквівалентності, що значно скоротить витрати титранту.

Принцип запропонованого методу титрування з ІСЕ полягає в тому, що на початку титрування вимірюють потенціал ІСЕ в точному об'ємі вихідного розчину (V_a), який аналізують, а потім розводять вдвічі (V_p) і знову вимірюють потенціал ІСЕ. За одержаними даними обчислюють зміни потенціалу ІСЕ. Вважаючи, що в такому вузькому інтервалі змін концентрації іона, який титрують, електродна функція ІСЕ суто лінійна, можна зробити припущення, що рівні зміни потенціалу ІСЕ після розведення і титрування показують також однакові зміни активності іона, який титрують. Це дозволяє розрахувати концентрацію іона, що титрують, за кількістю витраченого титранту.

Потенціал ІСЕ E_a у вихідному розчині, який аналізують, описується рівнянням:

$$E_a = E_o + S \lg C_a f_a, \quad (1)$$

де f_a — коефіцієнт активності іона, який аналізують;

C_a — концентрація розчину, який аналізують;

S — стрімкість електродної функції ІСЕ.

Після розведення потенціал ІСЕ E_p в розчині дорівнює:

$$E_p = E_o + S \lg C_p f_p, \quad (2)$$

де C_p — концентрація іона, який аналізують, після розведення;

f_p — коефіцієнт активності іона після розведення.

Для розрахунку зміни потенціалу ΔE ІСЕ використовують рівняння:

$$\Delta E = E_a - E_p = S \lg \frac{C_a f_a}{C_p f_p} \quad (3)$$

При титруванні одержаного розведення потенціал ІСЕ E_t описується наступним рівнянням:

$$E_t = E_o + S \lg C_{at} f_{at}, \quad (4)$$

де C_{at} — концентрація іона, що аналізують, після титрування;

f_{at} — коефіцієнт активності іона, що аналізують, після титрування.

Зміна потенціалу ΔE_t здійснюється у відповідності з умовами титрування. Якщо

$$\Delta E_t = E = E_p - E_t, \quad (5) \text{ тоді}$$

$$\Delta E_t = S \lg \frac{C_p f_p}{C_{at} f_{at}} \quad (6)$$

Порівнюємо (3) з (6) і одержуємо:

$$\frac{C_a f_a}{C_p f_p} = \frac{C_p f_p}{C_{at} f_{at}} \quad (7)$$

Розв'язуючи це рівняння відносно C_a з врахуванням прийнятого розведення і відтитрованої частки розчину до зміни потенціалу, ми у відповідності з умовою (5) одержуємо:

$$C_a = \frac{4V_m C_m}{2V_a - V_m} \cdot \frac{f_p^2}{f_a f_{at}} \quad (8)$$

Оцінити вплив фактора γ , який дорівнює

$$\gamma = \frac{f_p^2}{f_a f_{at}} \quad (9)$$

і входить в рівняння (8), на величину C_a можна, використовуючи формулу (2) для розрахунку коефіцієнтів активностей:

$$\lg f = \frac{0,511 \sqrt{I}}{1 + 1,6 \sqrt{I}} \quad (10)$$

Якщо прийняти іонну силу вихідного розчину, який аналізують, рівною I_a , то після розведення розчину вдвічі його іонна сила I_p стане рівною $I_p = 0,5I_a$. Іонну силу розчину після титрування $I_{ат}$ можна знайти, якщо умовно прийняти, що $Y_T = Y_a$, тоді $I_{ат} = 0,33 I_a$.

Використовуючи ці значення іонних сил з врахуванням (10), можна обчислити значення f_a , f_p , $f_{ат}$ і оцінити за (9) величину фактора γ .

В табл. 1 наведені значення фактора γ , обчисленого вказаним способом при різних іонних силах розчину, який аналізують.

Таблиця 1

Залежність фактора γ від іонної сили (I_a) розчину, який аналізують

Іонна сила розчину, I_a	1,0	0,1	0,01	0,001
Фактор γ	1,03	1,01	1,00	1,00

Як видно з наведених в таблиці даних, при іонній силі розчину, який аналізують, 0,1, фактор практично дорівнює 1, і в цьому випадку формула (8) має такий вигляд:

$$C_a = \frac{4 V_m C_m}{2 V_a - V_m} \quad (11)$$

де V_T — об'єм розчину, використаного на титрування.

Методика виконання.

Титрування виконують на звичайній потенціометричній установці [4], а вимірювання ЕРС — на іономірі І-115 або І-130 з точністю до 0,01 мВ.

В сухий хімічний стакан ємністю 100 мл поміщають 20,00 мл відміряного піпеткою досліджуваного розчину і вимірюють показник E_a . Потім в цей же стакан додають тією ж піпеткою 20,00 мл дистильованої води, перемішують, вимірюють E_p і знаходять різницю $E = E_a - E_p$. Після цього з бюретки ємністю 25 мл проводять титрування одержаного розведення до зміни потенціалу на величину E . На цьому титрування закінчують і виконують розрахунок концентрації досліджуваного розчину за рівнянням (11).

Нижче в таблицях 2-4 представлені результати титрування різних систем запропонованим способом.

Таблиця 2

Результати визначення концентрації хлористоводневої кислоти розчином натрію гідроксиду

Взято кислоти (HCl), моль/л	Концентрація титранту C_T (розчин NaOH, моль/л)	Знайдено кислоти (HCl), моль/л	Метрологічні характеристики ($n=6$; $P=95\%$)
0,1000	0,1036	0,09878	$\bar{X}=0,09962$
		0,1007	$S_x=6,65 \cdot 10^{-4}$
		0,1001	$S_{\bar{x}}=2,72 \cdot 10^{-4}$
		0,09974	$E=7,00 \cdot 10^{-4}$
		0,09942	$A=0,70\%$
		0,09910	
0,1000	0,0518	0,1007	$\bar{X}=0,1001$
		0,1001	$S_x=4,64 \cdot 10^{-4}$
		0,09976	$S_{\bar{x}}=1,90 \cdot 10^{-4}$
		0,1001	$E=4,89 \cdot 10^{-4}$
		0,1007	$A=0,48\%$
		0,0998	
0,0500	0,1036	0,04991	$\bar{X}=0,0501$
		0,04991	$S_x=3,18 \cdot 10^{-4}$
		0,05056	$S_{\bar{x}}=1,30 \cdot 10^{-4}$
		0,5017	$E=3,35 \cdot 10^{-4}$
		0,5056	$A=0,66\%$
		0,04991	
0,0500	0,0518	0,05019	$\bar{X}=0,04999$
		0,04979	$S_x=1,76 \cdot 10^{-4}$
		0,05019	$S_{\bar{x}}=7,24 \cdot 10^{-4}$
		0,05019	$E=1,86 \cdot 10^{-4}$
		0,04979	$A=0,30\%$
		0,04979	

Таблиця 3

Результати визначення концентрації кальцію хлориду та магнію хлориду при титруванні розчином трилону «Б»

Взято кальцію хлориду, моль/л	Концентрація титранту C_T , моль/л	Знайдено кальцію хлориду, моль/л	Метрологічні характеристики ($n=6$; $P=95\%$)
0,1000	0,1020	0,1008	$\bar{X}=0,1005$
		0,1003	$S_x=3,46 \cdot 10^{-4}$
		0,1008	$S_{\bar{x}}=1,41 \cdot 10^{-4}$
		0,1008	$E=3,64 \cdot 10^{-4}$
		0,1003	$A=0,36\%$

		0,1003	
0,1000	0,0500	0,1004	$\bar{X}=0,1004$
		0,1006	$S_x=1,41 \cdot 10^{-4}$
		0,1006	$S_{\bar{x}}=5,79 \cdot 10^{-5}$
		0,1005	$\varepsilon=1,48 \cdot 10^{-4}$
		0,1003	$\Lambda=0,15\%$
		0,1004	
Взято магнію хлориду, моль/л	Концентрація титранту C_T , моль/л	Знайдено магнію хлориду, моль/л	Метрологічні характеристики ($n=6$; $P=95\%$)
0,0500	0,0500	0,05019	$\bar{X}=0,04977$
		0,05019	$S_x=3,80 \cdot 10^{-4}$
		0,04939	$S_{\bar{x}}=1,58 \cdot 10^{-4}$
		0,04939	$\varepsilon=4,08 \cdot 10^{-4}$
		0,04939	$\Lambda=0,82\%$
		0,04939	
0,0500	0,1020	0,04835	$\bar{X}=0,04876$
		0,04887	$S_x=4,42 \cdot 10^{-4}$
		0,04926	$S_{\bar{x}}=1,81 \cdot 10^{-4}$
		0,04887	$\varepsilon=4,65 \cdot 10^{-4}$
		0,04835	$\Lambda=0,95\%$
		0,04887	

		0,09920	$S_x=5,30 \cdot 10^{-4}$
		0,1001	$S_x=2,17 \cdot 10^{-4}$
		0,1006	$\varepsilon=5,5 \cdot 10^{-4}$
		0,09943	$\Lambda=0,55\%$
		0,09950	
Калію броміду 0,1000	0,1036	0,1006	$\bar{X}=0,1002$
		0,1001	$S_x=4,01 \cdot 10^{-4}$
		0,09975	$S_x=1,64 \cdot 10^{-4}$
		0,09977	$\varepsilon=4,22 \cdot 10^{-4}$
		0,1005	$\Lambda=0,42\%$
		0,1006	
Калію йодиду 0,1000	0,1036	0,1003	$\bar{X}=0,1000$
		0,1003	$S_x=6,51 \cdot 10^{-4}$
		0,09974	$S_x=2,67 \cdot 10^{-4}$
		0,09910	$\varepsilon=6,86 \cdot 10^{-4}$
		0,1010	$\Lambda=0,68\%$
		0,09974	

Таблиця 4

Результати визначення хлоридів, бромідів та йодидів при титруванні розчином нітрату срібла

Взято речовини, моль/л	Концентрація титранту, моль/л	Знайдено речовини, моль/л	Метрологічні характеристики ($n=6$; $P=95\%$)
Натрію хлориду 0,1000	0,1036	0,09943	$\bar{X}=0,09971$

В результаті одержаних даних встановлено, що титрування розчинів хлористоводневої кислоти, кальцію хлориду, магнію хлориду, калію броміду, калію йодиду та натрію хлориду запропонованим способом дозволяє знизити втрати титранту, скоротити час, витрачений на титрування, і одержати результати з помилкою не більшою 1%.

ВИСНОВОК

Встановлена можливість потенціометричного титрування без досягнення точки еквівалентності деяких розчинів хлористоводневої кислоти, кальцію хлориду, магнію хлориду, натрію хлориду, калію броміду та калію йодиду з використанням іоноселективних електродів. Помилка аналізу не перевищує 1%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Демина Л.А., Краснова Н.Б., Юрицева Е.С. и др. *Ионометрия в неорганическом анализе.* – М.: Химия, 1991. – 192 с.
2. Корыта И., Дворжак И., Богачкова В. *Электрохимия.* – М.: Мир, 1977. – С. 472.
3. Плэмбек Дж. *Электрохимические методы анализа.* – М.: Мир, 1985. – 496 с.
4. ГФХМ. *Медицина*, 1968. – 1069 с.

УДК 615.1:543.257.1:541.22]001.8

ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ С ИОНОСЕЛЕКТИВНЫМИ ЭЛЕКТРОДАМИ БЕЗ ДОСТИЖЕНИЯ ТОЧКИ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

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

Разработан метод потенциометрического титрования с использованием ионоселективных электродов без достижения точки эквивалентности, что позволяет значительно снизить расход титранта и сократить время анализа.

UDC 615.1:543.257.1:541.22]001.8

POTENTIOMETRIC TITRATION WITH ION-EQUIVALENT SELECTIVE ELECTRODES WITHOUT REACHING EQUIVALENT POINT

M.A.Zarechensky, I.Yu.Petukhova, A.N.Gaidukevich

The method of potentiometric titration was worked out using ion-selective electrodes without reaching equivalent point. It allows to decrease the volume of titrant and the period of analysis.

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.454.1:612.398.193:661.185.42/44:543.42.062]001.8

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЧОВИНИ В МАЗІ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

О.Л.Халєєва, І.М.Перцев, В.Г.Гунько

Українська фармацевтична академія

Розроблена методика спектрофотометричного визначення сечовини в мазі на гідрофільній основі. Визначення ґрунтується на реакції взаємодії з п-диметиламінобензальдегідом. Відносна помилка визначення не перевищує $\pm 1,31\%$.

Останнім часом сечовина, як кератолічний засіб, входить до складу мазей, що застосовуються в терапії дерматологічних захворювань [1]. Тому визначальним фактором є використання швидкого і досить точного методу кількісного визначення сечовини в мазах. В літературі описані різні хімічні та фізико-хімічні методи кількісного визначення сечовини [2, 3], але в переважній більшості вони трудомісткі, вимагають дефіцитних реактивів та розчинників, потребують великих затрат часу тощо. Особливий інтерес становить спектрофотометричний метод визначення цієї речовини.

Ми вирішили застосувати для спектрофотометричного визначення сечовини в мазі на гідрофільній основі (поліетиленоксид-400 90%, аеросил 10%) кольороутворюючу реакцію, що полягає у взаємодії сечовини з п-диметиламінобензальдегідом у кислому середовищі. В результаті реакції одержали солі основ Шиффа жовто-зеленого кольору. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі з довжиною хвилі 420 нм в кюветі з товщиною шару 1 см, причому в основі не спостерігався ефект поглинання у цій області, тому визначення лікарського засобу здійснювалось без перешкод.

Методика визначення сечовини в мазі з концентрацією 15% полягала в наступному: близько 2 г мазі (точну наважку) розчиняли у 25 мл води очищеної. Одержаний розчин фільтрували через беззольний фільтр. В конічну колбу вносили 2 мл одержаного розчину, додавали 5 мл реактиву (2,000 г п-диметиламінобензальдегіду, 100,0 мл етанолу 96,9°, 10,0 мл концентрованої хлористо-

водневої кислоти), 33 мл води очищеної. При спектрофотометричному визначенні сечовини в ролі розчину порівняння використовували суміш, що складалася з 5 мл реактиву та 35 мл води очищеної. Паралельно проводили дослід з 2 мл стандартного 1% розчину сечовини. Розрахунок вмісту сечовини в мазі (м, г) проводили за формулою:

$$m = \frac{C_0 \cdot A}{A_0 \cdot 2 \cdot a},$$

де C_0 — концентрація стандартного розчину, %;

A_0 — оптична густина стандартного розчину;

A — оптична густина проаналізованого розчину;

a — наважка мазі, г.

Оптична густина стандартного розчину становила 0,283 (середнє значення чотирьох вимірювань).

Таблиця

Результати спектрофотометричного визначення сечовини в мазі з концентрацією 15%

Наважка мазі, г	Оптична густина	Знайдено		Метрологічні характеристики
		г	%	
2,0082	0,345	0,3005	100,17	$\bar{X} = 99,81$ $\delta = 1,24$ $\delta_{\bar{X}} = 0,51$ $I_{0,95} = 1,31$ $a = \pm 1,31\%$
1,9519	0,334	0,2993	99,77	
2,0253	0,349	0,3014	100,47	
2,0178	0,350	0,3034	101,13	
1,9913	0,333	0,2925	97,5	
1,9681	0,337	0,2995	99,83	

З даних, наведених в таблиці, видно, що результати спектрофотометричного визначення сечовини в мазі на гідрофільній основі надійні, відносна помилка становить $\pm 1,31\%$.

ВИСНОВОК

Розроблена методика спектрофотометричного визначення сечовини в мазі на гідрофільній основі, що ґрунтується на взаємодії сечовини з п-

диметиламінобензальдегідом. Відносна помилка методу не перевищує $\pm 1,31\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заявка Великобританії № 2179858, МКІ А 61 К 31/70. Composition for treating viral skin diseases/ Mort on Oswal/ G.B./ – №8521974; Заявлено: 4.09.85 Опубл.: 18.03.87 // Изобретения стран мира. – 1988. – Вып. 15, №4.
2. Butler A.R., Walsh D./ / Trends Anal. Chem. – 1982. – Vol. 1, №5. – P. 120-124
3. Gunkel K./ / Asta hydrochim. et hydrobiol. – 1987. – Vol. 15, №1. – P. 13-18

УДК 615.454.1:612.398.193:661.185.42/44:543.42.062]001.8
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МО-
ЧЕВИНЫ В МАЗИ НА ГИДРОФИЛЬНОЙ ОСНОВЕ

Е.Л.Халева, И.М.Перцев, В.Г.Гунько

Разработана методика спектрофотометрического определения мочевины в мази на гидрофильной основе. Определение основано на реакции взаимодействия вещества с п-диметиламинобензальдегидом. Относительная ошибка определения не превышает $\pm 1,31\%$.

UDC 615.454.1:612.398.193:661.185.42/44:543.42.062]001.8
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF URINE
IN OINTMENT ON THE HYDROPHILIC BASIS

O.L.Khaleeva, I.M.Pertsev, V.G.Gunko

Method of spectrophotometric determination of urine in ointment on the hydrophilic basis was worked out. The principal reaction was based on the interaction substance with n-dimethylaminobenzaldehyd with indicator of mistake $\pm 1,31\%$.

ДОВІДНИК ВФ

«Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів»

В.В.Бищенко, В.Ф.Черних, В.П.Черних

Вийшла з друку книга «Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів», яка присвячена надзвичайно складній проблемі сучасної медицини. Автори книги суттєво розширюють підходи до терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, висвітлюючи найновіші досягнення фармако- та фітотерапії, нетрадиційних методів лікування в цій області.

В кожній главі головне місце посідає проблема сучасних методів лікування жовчокам'яної хвороби, хронічного та гострого вірусного гепатиту, цирозу та раку печінки. Широко представлений досвід практичної охорони здоров'я, наведений перелік рекомендуємих дієт, рецептів дієтичних страв, описано використання фіто- та йоготерапії, нетрадиційних методів лікування: голковколювання, припікання, точкового, традиційного та самомасажу, аурикулярної терапії. І все це в оптимальному поєднанні з останніми досягненнями науки в області медикаментозної терапії із застосуванням найновіших лікарських препаратів.

Книга написана зрозумілою точною мовою і представляє інтерес не тільки для лікарів, викладачів і студентів медичних та фармацевтичних вузів, коледжів, технікумів, училищ медичного та фармацевтичного профілю, але й для щонайширшої читацької аудиторії.

Рекомендована д.х.н. О.І.Гризодубом

УДК 615.22:543.857

ЗАСТОСУВАННЯ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ НА ПАПЕРІ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ КОРДАРОНУ

В.В.Болотов, А.А.Джумназаров, С.А.Карпушина, А.О.Онов

Українська фармацевтична академія

Вивчені умови виявлення кордарону та продуктів його фотохімічних перетворень за допомогою методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту та електрофорезу на папері. Доведено, що знайдені умови дозволяють виявити кордарон в присутності ряду препаратів, які можуть застосовуватись разом з ним.

Кордарон (аміодарон)-2-бутил-3-бензофураніл-4-(2-діетиламіноетокси)-3,5-діодфеніл-кетону гідрохлорид застосовується в медичній практиці в ролі антиаритмічного засобу. Його токсична доза для людини не визначена. Відомі випадки гострого отруєння цим препаратом [2-5]. Однак, методи його хіміко-токсикологічного аналізу практично не розроблені.

В даній роботі поставлена мета вивчити умови виявлення кордарону за допомогою методу хроматографії в тонких шарах сорбенту та електрофорезу на папері. Для цього використовували скляні пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція 5÷20 мкм, товщина шару 130 ± 25 мкм, розмір пластинки 20x20 см), пластинки-силуфол UV-254, пластинки-сорбфіл (силікагель СТХ-ІА, тип підкладки ПЕТФ-Е), пластини армсорб (силікагель КСКГ, фракція 5÷20 мкм, товщина шару 100 ± 25 мкм, розмір пластинки 5x15 см), а також скляні пластинки розміром 6,5x18 см, виготовлені в лабораторії (силікагель L 5/40) методом нанесення на них суспензії з 3,05 г силікагелю L 5/40, 0,18 г медичного гіпсу та 8 мл води. Після висушування пластин на повітрі їх активували нагріванням при 110°C протягом 30 хвилин. Хроматографування проводили у камері об'ємом 2000 см³, в яку вносили по 100 мл систем розчинників. Камеру насичували протягом 30 хвилин. Зразки кордаро-

ну (0,05% розчин в етанолі), які містили від 0,1 до 20 мкг препарату, наносили на лінію старту на відстані 2 см від краю пластини. Довжина шляху розчинників складала 10 см (для пластини-сорбфіл — 6 см). Склад використаних нами систем розчинників нейтрального, кислого та основного характеру наведений в табл. 2. В ролі проявників використовували реактиви, перелічені в табл. 1.

Таблиця 1

Забарвлення плям кордарону та чутливість реакцій його виявлення на хроматограмах

№п/п	Проявники	Забарвлення плям	Границя виявлення, мкг
1	Пари йоду	Буре	0,2
2	Реактив Драгендорфа (модифікація за Муньє)	Оранжеве	0,2
3	0,1% спиртовий розчин бромфенолового синього	Синє	0,5 ^{***}
4	Послідовна обробка реактивами:		
	А. 1% спиртовий розчин нітрату кобальту	Голубе	0,5
	Б. 10% розчин роданиду амонію		
5	Реактив Маркі	Жовте	!
6	УФ-промені	Жовте	!

Наведені дані для пластин-сорбфіл і систем розчинників 2-4. ^{***} Наведені дані для пластин силуфол і армсорб.

З даних табл. 1 видно, що найчутливішим реактивом для проявлення плям кордарону є реактив Драгендорфа (модифікація за Муньє) та пари йоду.

Таблиця 2

Значення R_f кордарону в різних системах розчинників і в тонких шарах

Система розчинників	Значення R_f в різних тонких шарах				
	ВЕТІХ	Сорбфіл	Силуфол	Армсорб	Силікагель L 5/40
1	0,82	0,79	0,62	0,68	0,53
1	0,83	0,85	0,70	0,66	0,74
3	0,49	0,47	0,06	0,48	0,22
4	0,34	0,30	0,00	0,41	-
5	0,81	0,70	0,13	0,73	-
6	0,51	0,53	0,31	0,45	0,42
7	0,70	0,75	0,60	0,65	-

* 1 — метанол-аміак (100:1,5), 2 — хлороформ-гексан-етанол (1:1:1), 3 — той же склад (1:7:1), 4 — той же склад (1:10:1), 5 — хлороформ-метанол (9:1), 6 — бутанол-оцтова кислота-вода (4:1:1), 7 — ізопропанол-оцтова кислота-етилацетат-вода (5:2:1:3).

З даних, наведених в табл. 2, видно, що для кожного з використаних нами тонких шарів існують системи розчинників, застосування яких приводить до одержання надійних значень величин R_f (0,2-0,8).

Використовуючи системи розчинників 2, 3 та 4, які характеризуються різним вмістом гексану, можна одержати значення R_f для кордарону від 0 до 0,85.

Нами встановлено, що розчини кордарону при зберіганні з доступом світла (протягом 5-7 годин) швидко піддаються фотохімічному перетворенням. При цьому під час хроматографування одночасно з плямою основної речовини проявляються й інші плями. Найбільш придатною для розділення плям кордарону і продуктів його фотохімічного перетворення виявилась система розчинників 4 (пластини-сорбфіл, проявник 2). За даних умов спостерігали 4 плями з такими показниками R_f : 0,30 (кордарон), 0,20, 0,16, 0,10 (продукти фотохімічних перетворень). При більш тривалому зберіганні розчинів з доступом світла (понад три доби) на хроматограмі спостерігали одну пляму ($R_f = 0,08$).

Нами також вивчена можливість використання тонкошарової хроматографії для виявлення кордарону в присутності інших лікарських препаратів, які можуть бути використані разом з ним. Результати цих досліджень наведені в табл. 3. Вони свідчать про те, що при використанні систем розчинників 3 та 7, а також тонких шарів ВЕТІХ сорбфіл та силуфол дозволяють достовірно виявити вказані препарати при їх сумісній присутності в пробі.

Таблиця 3

Значення $R_f \cdot 100$ для кордарону та деяких інших препаратів в системах розчинників* 3 та 7 на різних тонких шарах

Тонкі шари	Препарати**												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ВЕТІХ	40	16	4	41	3	0	0	0	14	5	7	3	11
	70	77	46	47	0	57	39	42	71	57	78	32	30
Сорбфіл	45	20	8	41	6	0	0	0	26	6	8	6	13
	75	85	53	58	85	81	50	53	75	81	71	51	41
Силуфол	6	3	0	0	0	0	0	0	10	0	5	0	5
	60	80	45	47	30	66	30	42	60	63	62	41	22

* В числівнику наведені значення R_f для системи 3, а в знаменнику — для системи 7.

** 1 — кордарон, 2 — бутироксан, 3 — новокаїн, 4 — лідокаїн, 5 — тразикор, 6 — корданум, 7 — атропін, 8 — платифілін, 9 — етмозин, 10 — ізадрин, 11 — анаприлін, 12 — новокаїнамід, 13 — наонахлазин.

Одним з ефективних методів виявлення та очистки речовин є електрофорез на папері [1]. Ми спробували розробити умови виявлення кордарону з використанням цього методу.

Для електрофорезу використовували прилад ПЕФ-3. З хроматографічного паперу FN-5 вирізали смуги розміром 200x80 мм. На лінію старту, що знаходилась на відстані 20 мм від анодного кінця, наносили різні об'єми 0,05% спиртового розчину кордарону в точку з вмістом від 0,5 до 20 мкг препарату в пробі. Плями кордарону проявляли реактивом Драгендорфа в модифікації Муньє (оранжеві плями, границя виявлення 1 мкг в пробі) або 1% спиртовим розчином бромфенолового синього (сині плями, границя виявлення 1 мкг в пробі). Смугу паперу з нанесеними пробами поміщали в електроліт, залишаючи незрошеною ділянку фореграми на відстані 10 мм від лінії старту. Надлишок електроліту видаляли за допомогою фільтрувального паперу. Незрошену ділянку збризували з пульверизатора електролітом. В ролі останнього використовували 10% розчини оцтової кислоти в різних сумішах етанолу з водою: 1:7, 2:7 та 3:7 (за об'ємом). Електрофорез проводили протягом 45, 60 та 90 хвилин при напрузі 400 В. Фореграми висушували на повітрі і плями кордарону проявляли вказаними проявниками.

Для визначення відносної електрофоретичної рухливості на лінію старту на відстані 2 см від точки нанесення кордарону наносили 0,4 мкл 0,01% розчину метиленового синього в спирті.

Нами встановлено, що найбільш придатним електролітом є 10% розчин оцтової кислоти в суміші етанолу з водою (3:7). При використанні перших двох електролітів помітне розмивання плям кордарону. Оптимальний час фореузу становить 90 хв. При цьому довжина шляху фореузу кордарону складала $67 \pm 0,06$ мм, а метиленового

синього — $80 \pm 0,06$ мм. Відносна електрофоретична рухомість кордарону — $0,83 \pm 0,02$.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені умови виявлення кордарону та продуктів його фотохімічних перетворень за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту та електрофореузу на папері.

2. Показано, що знайдені умови можуть бути використані для виявлення кордарону в присутності ряду препаратів, які можуть застосовуватись разом з ним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Міхно В.В., Луцько П.П., Постригань І.Г. // *Фармац. журн.* — 1987. — №6. — С. 32-35.
2. Рейгардене Д.И. // *Анестезиол. и реаниматол.* — 1989. — №4. — С. 62-63.
3. Bonati M., D'Arano V., Galletti F. et al. // *J.Toxicol. — Clin.Toxicol.* — 1983. — Vol. 20, №2. — P. 181-186.
4. Fortunati M.T., Morandi F., Santarone M. et al. // *G.ital.Cardiol.* — 1983. — Vol. 13, №5. — P. 385-388.
5. Oreto G., Lapresa V., Melluso C. et al. // *Arch.Mal. Coeur.* — 1980. — Vol. 73, №7. — P. 857-862.

УДК 615.22:543.857

ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НА БУМАГЕ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ КОРДАРОНА

В.В.Болотов, А.А.Джумназаров, С.А.Карпушина, А.О.Онов
Изучены условия обнаружения кордарона и продуктов его фотохимических превращений с помощью хроматографии в тонком слое сорбента и электрофореуза на бумаге. Показано, что найденные условия позволяют обнаружить кордарон в присутствии ряда препаратов, которые могут применяться совместно с ним.

UDC 615.22:543.857

APPLICATION OF THIN LAYER CHROMATOGRAPHY AND ELECTROPHORESIS ON THE PAPER FOR DETERMINATION CORDARON

V.V.Bolotov, A.A.Dzhumnazarov, S.A.Karpushina, A.O.Onov
By methods of chromatography in thin layer of sorbent and electrophoresis on the paper optimal conditions for determination cordaron and products photochemical transformation of him were established. Experimental results demonstrated that the called conditions allow to find cordaron in presence a number of preparats (substances) which can be use together with him.

Рекомендована д.ф.н. В.В.Тимофєєвим

658.511:661.122

ЕКСПРЕС-АНАЛІЗ ВИКИДНИХ ПАРОГАЗОВИХ СУМІШЕЙ ОРГАНІЧНИХ РОЗЧИННИКІВ У ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

В.О.Жуков, Т.В.Жукова, С.В.Позднякова

Державний науковий центр лікарських засобів

Українська фармацевтична академія

Запропоновано швидкий і простий у виконанні метод аналізу викидних парогазових сумішей, що утримують леткі органічні розчинники, при виробництві лікарських препаратів. В основу методу покладене вимірювання перепаду тиску при конденсації парів органічних розчинників в результаті охолодження проби.

Характерною особливістю сучасного розвитку промисловості є пошук радикальних шляхів зниження і ліквідації забруднень біосфери відходами хімфармвиробництва [3].

В комплексі заходів по охороні навколишнього середовища важливе місце займає удосконалення і пошук ефективних методів уловлювання парів органічних розчинників, які широко застосовуються в фармацевтичній промисловості при виробництві лікарських засобів. Це пов'язане з тим, що в середньому на кожну тону сировини витрачається 5-10 тонн розчинника, який потім концентрується з метою вилучення лікарської речовини. Тому регенерація органічних розчинників, які пройшли той чи інший виробничий цикл, з газоподібних викидів являє собою важливу проблему як у економічному, так і в екологічному плані. З метою її вирішення на ряді хімфармвиробництв застосовуються найбільш прості за обладнанням і експлуатаційними характеристиками конденсаційні системи уловлювання.

Для оптимізації режиму уловлювання парів органічних розчинників системами такого типу, а також для вивчення кінетики процесу викиду при різноманітних технологічних операціях (сушінні, вакуум-випарюванні, транспортуванні) необхідне використання швидкого, простого та

універсального методу аналізу зазначених парогазових сумішей (ПГС) у викидних газах, розробка якого і була метою нашого дослідження. Особливість аналізу полягає в необхідності визначення значних концентрацій парів розчинника в ПГС, близьких до насичених, при проходженні безперервних технологічних процесів. Тому застосування в таких випадках відомих фізико-хімічних [1] та хімічних [2] методів аналізу газових сумішей недоцільне через їх трудомісткість та значну тривалість. Використання газових аналізаторів не завжди можливе в умовах зазначених вище концентрацій.

Нами був запропонований універсальний експрес-метод визначення концентрацій ПГС органічних розчинників у викидних газах шляхом охолодження відомого об'єму суміші, що аналізується, до відповідної температури, при якій проходить конденсація парів розчинника, а також вимірювання перепадів тиску в залежності від вмісту парів розчинника в пробі. За умовами проведення аналізу маса газоподібного розчинника в системі відбору проб змінюється за рахунок його конденсації, в той час як маса повітря в герметичній піпетці залишається сталою величиною. Розрахунок концентрацій викидних газів проводився за формулами, виведеними з використанням основних газових законів:

$$X = \frac{m_p}{m_n} = \frac{V_{г.н.} \cdot \rho_p}{m_n} - \frac{M_p}{M_n} = \frac{V_{г.н.} \cdot M_p \cdot P_1}{T_1 \cdot R \cdot m_n} - \frac{M_p}{M_n}, \quad (1)$$

де x — концентрація розчинника в пробі, що аналізується (в кг на кг повітря), $\text{кг} \cdot \text{кг}^{-1}$;

m_p — маса парів розчинника в суміші при параметрах відбору проб, кг;

m_n — маса повітря в суміші при параметрах відбору проб, кг;

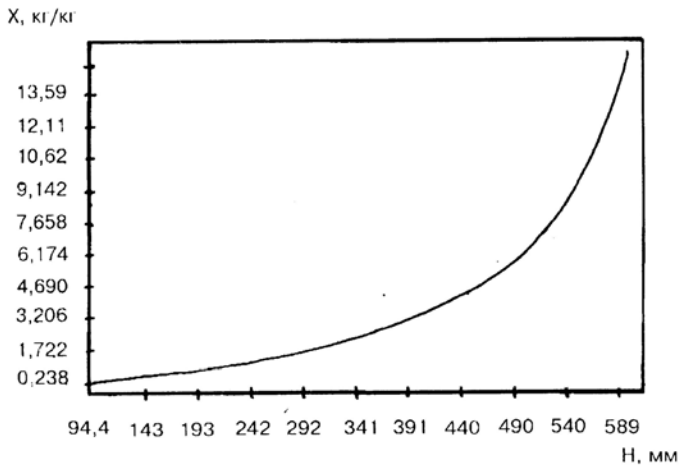


Рис.1. Розчинник диетиловий ефір

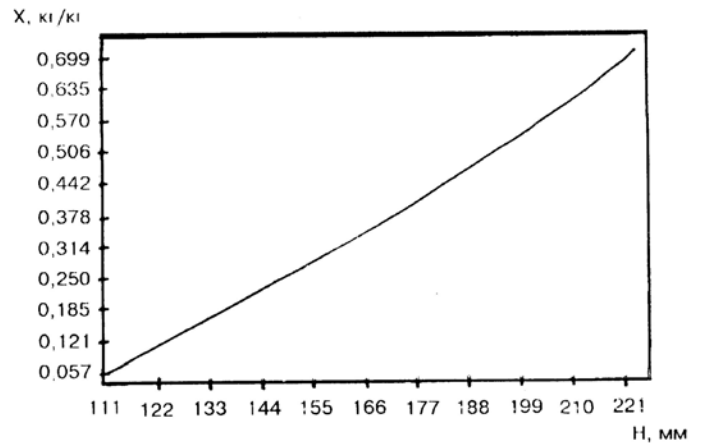


Рис.2. Розчинник гексан

$V_{г.п.}$ — об'єм газової піпетки, $м^3$;

ρ_p — густина парів розчинника в суміші при параметрах відбору проб, $кг \cdot м^{-3}$;

M_p — маса Молю розчинника, $кг \cdot Моль^{-1}$;

M_n — маса Молю повітря, $кг \cdot Моль^{-1}$;

R — універсальна газова константа, $Дж \cdot Моль^{-1} \cdot К^{-1}$;

P_1 — тиск ПГС при відборі проб, $Па$; ($P_1 = P_{бар.}$, де $P_{бар.}$ — барометричний тиск при відборі проб);

T_1 — температура ПГС при відборі проб, $К$.

Процес конденсації леткого розчинника в проаналізованому об'ємі ПГС, охолодженої до температури T_2 , супроводжувався зниженням тиску. При цьому парціальний тиск повітря (P_2) розраховувався за формулою:

$$P_2 = P_1 - H - P_{нас} \quad (2),$$

де H — зміна тиску в піпетці при охолодженні проби ПГС до T_2 , $Па$;

$P_{нас.}$ — тиск насичених парів розчинника при температурі T_2 , $Па$.

Об'єм повітря (V_n) в пробі, що аналізується, після конденсації парів органічного розчинника дорівнює:

$$V_n = V_{з.н.} - \frac{\pi \cdot d^2 \cdot H \cdot T_2 \cdot P_1}{8 \cdot \rho_m \cdot g \cdot (P_1 - H) \cdot T_1} \quad (3),$$

де ρ_m — густина рідини в манометрі, $кг \cdot м^{-3}$;

g — прискорення вільного падіння, $м \cdot сек^{-2}$;

d — діаметр імпульсних трубок, $м$.

На основі (2) та (3) розраховуємо масу повітря в ПГС:

$$m_n = \left[\frac{M_n (P_1 - H - P_{нас})}{R T_2} \right] \cdot \left[V_{з.н.} - \frac{\pi \cdot d^2 \cdot H \cdot T_2 \cdot P_1}{8 \cdot \rho_m \cdot g \cdot (P_1 - H) \cdot T_1} \right] \quad (4),$$

необхідну для рішення рівняння (1). Для розрахунків по рівнянню (1) запропонована програма, яка реалізована на IBM PC на TURBO PROLOG в середовищі MS DOS 5.00.*

На рис. 1 і 2 наведені графічні залежності між перепадом тиску H (ртутний манометр) і концентрацією деяких органічних розчинників X з такими параметрами: $P_1 = 101325$ $Па$, $T_1 = 298$ $К$, $T_2 = 253$ $К$, $V_{г.п.} = 10^{-4}$ $м^3$, $d = 5 \cdot 10^{-3}$ $м$. Ці залежності дозволяють графічно визначити концентрацію органічних розчинників у ПГС з врахуванням одержаного в експерименті H в умовах зазначених параметрів.

При відборі проб з установок, що працюють під вакуумом, цей процес здійснюється з використанням газової піпетки, що попередньо вакуумується. При цьому враховується кількість повітря, що залишилась в піпетці при утворенні в ній розрідження:

$$x = \frac{V_{з.н.} \cdot \rho_p}{m_n - m_n^1} - \frac{M_p}{M_n} \quad (5),$$

де m_n^1 — залишкова маса повітря в піпетці при утворенні в ній вакууму, $кг$.

$$m_n^1 = \frac{M_n (P_1 - P_v) \cdot V_{з.н.}}{R T^1} \quad (6),$$

де P_v — величина вакууму в піпетці, $Па$;

T^1 — температура повітря при утворенні вакууму, $К$.

Запропонована методика була апробована на модельних пароповітряних сумішах з диетиловим ефіром. Для цього статичним способом при умовах відбору проб готувались стандартні пароповітряні суміші згідно з методикою [2]. Результати аналізу модельних сумішей наведені в таблиці.

* Програма виконана інженером—програмістом Б. А. Панахно (Укрфармакадемія).

Таблиця

Метрологічні характеристики запропонованої методики для модельних пароповітряних сумішей диетилового ефіру

Nn/p	Вміст модельної суміші, кг•кг ⁻¹	Метрологічні характеристики (n=5, P=95%)			
		X	S \bar{x}	ϵ	Δ , %
1	0,3390	0,3389(4)	0,006164	0,01584	4,67
2	1,0270	1,0264	0,016734	0,04300	4,19
3	3,169	3,168	0,04690	0,1205	3,80
4	5,435	5,434	0,07746	0,1991	3,66
5	13,10	13,02	0,17888	0,4597	3,53

Аналіз отриманих результатів свідчить про надійність і достатню точність ($\Delta \approx \pm 5\%$) запропонованої методики. Ці позитивні характеристики аналізу у поєднанні з простотою і швидкістю його виконання дали змогу використати запропонований метод на Белгородському вітамінному комбінаті для контролю вмісту диетилового ефіру і гексану у виробництві вітаміну А.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано експрес-аналіз парогазових сумішей органічних розчинників у викидних газах хімфармвиробництв.

2. Методика аналізу проста, досить точна та швидка у виконанні і може бути застосована у ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитриев М.Т., Казнина Н.И., Пингина И.А. Санитарно-химический анализ загрязняющих веществ в окружающей среде. М.: Химия. 1989. 367 с.
2. Перегуд Е.А., Гернет Е.В. Химический анализ воздуха промышленных предприятий. Л.: Химия. 1973. 439 с.
3. Тимофеев В.В. Екологічні проблеми хімфармвиробництва // Вісник фармації. 1993. N 1-2. с. 49-50

УДК 658.511:661.122

ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ВЫБРОСНЫХ ПАРОВАЗОВЫХ СМЕСЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.А. Жуков, Т.В. Жукова, С.В. Позднякова

Предложен быстрый и простой в исполнении метод анализа выбросных парогазовых смесей, содержащих органические растворители, при производстве лекарственных препаратов. В основе метода лежит измерение перепада давления при конденсации паров органических растворителей в результате охлаждения пробы.

UDC 658.511:661.122

EXPRESS-METHOD OF ANALYSIS WASTER VAPOUR-GASEOUS MIXTURES OF ORGANIC SOLVENTS IN DRUGS PRODUCTION

V.A. Zhukov, T.V. Zhukova, S.V. Pozdnyakova

A rapid and simple method of analysis of waster vapour-gaseous mixtures by production of drugs has been suggested. It's based on the measurement difference of pressure by vapour condensation of organic solvents in consequence of low-temperature cooling.

Рекомендована д.х.н., професором А.І.Гризодубом

УДК 615.22:542.8]001.8

ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОРДАРОНУ

В.В.Болотов, А.А.Джумназаров, А.О.Онов

Українська фармацевтична академія,

Туркменський медичний інститут

Розроблені методики екстракційно-фотометричного визначення кордарону з використанням в ролі реагентів метилового оранжевого та 4-метиламіно-5-N-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'-бензолсульфокислоти. Показано, що при використанні останнього в ролі комплексоутворювача замість токсичної ртуті (II) дихлориду можна застосовувати міді (II) сульфат.

Кордарон (аміодарон)-[2-бутил-3-бензофураніл]-[4-(2-диетиламіноетокси)-3,5-дігидрофеніл] кетон гідрохлорид викликає інтерес у хіміко-токсичному відношенні [3, 4]. Однак, методи його визначення, які були б придатні для цих цілей, розроблені недостатньо.

Одним з методів, який широко застосовується в хіміко-токсичному аналізі, є екстракційна фотометрія.

В даній роботі ми поставили за мету розробити різні варіанти екстракційно-фотометричного визначення кордарону з використанням кислотного-основного індикатора метилового оранжевого, а також синтезованого нами раніше азобарвника на основі теофілідину-4-метиламіно-5-N-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'-бензолсульфокислоти. Можливість використання останнього для екстракційно-фотометричного визначення органічних основ показана в роботі [1] на прикладі з бутироксаном. Слід відмітити, що вказаний азобарвник є більш вибірковим реагентом в порівнянні з метиловим оранжевим. Недоліком методики екстракційно-фотометричного визначення з його використанням є застосування в ролі високотоксичного комплексоутворювача ртуті дихлориду. В зв'язку з цим ми підібрали

інший комплексоутворювач (міді (II) сульфат)*, який з вказаним реагентом дає інтенсивно забарвлені комплекси.

При використанні метилового оранжевого з метою екстракційно-фотометричного визначення нами було встановлено, що 0,05% розчин останнього утворює з кордароном в середовищі ацетатного буферного розчину [2] з рН 4,6 іонні асоціати, які екстрагуються хлороформом. Так як забарвлення розчинів іонних асоціатів виявилось мало інтенсивним, то для підсилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували доданням до їх хлороформного розчину 1% розчину сірчаної кислоти в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, які мали значно вищу оптичну густину при використанні світлофільтра з $\lambda_{\text{еф.}}$ 540 нм.

В процесі пошуку найефективніших умов визначення були підібрані оптимальні об'єми розчину метилового оранжевого та хлороформу поряд з встановленням того факту, що іонний асоціат практично повністю екстрагується в процесі одноразової екстракції 15 мл хлороформу. Для розрахунку вмісту кордарону в розчинах, що досліджувались, користувались калібрувальним графіком (метод А). Результати кількісного визначення кордарону за методом А наведені в табл.1.

Методика побудови калібрувального графіка (метод А).

В ділильні лійки вносять по 5 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, по 5 мл 0,05% розчину метилового оранжевого та по 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 1,0 та 1,2 мл стандартного розчину кордарону в хлороформі, в 1 мл якого міститься 100 мкг препарату. Додають хлороформ до загального об'єму органічного розчинника 15 мл. Лійку струшують протягом 10 хв на механічному струшувачі і за-

*Вивчення комплексоутворення іонів міді (II) з синтезованим азобарвником є темою іншої публікації.

лишають на 10 хв для відокремлення фаз. Перші порції хлороформного шару (біля 1 мл) відкидають, збирають по 14 мл хлороформних витяжок і додають до них по 2 мл 1% розчину сірчаної кислоти в абсолютному етанолі. Оптичну густину одержаних розчинів визначають на фотоелектроколориметрі КФК-2 (світлофільтр з $\lambda_{\text{еф.}}$ 540 ± 10 нм, довжина кювети 20 мм, в ролі розчину порівняння використовувався хлороформ).

Таблиця 1

Результати екстракційно-фотометричного визначення кордарону в розчинах за методом А

Взято кордарону, мкг	Оптична густина	Знайдено кордарону		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
45	0,32	46	102,22	$\bar{X} = 100,16$
65	0,47	65	100,00	$S^2 = 1,73$
85	0,62	84	98,82	$S = 1,31$
110	0,83	111	100,90	$S_{\bar{X}} = 0,58$
115	0,85	114	99,13	$\Delta\bar{X} = 1,63$
				$E = 1,63$
				$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 100,16 \pm 1,63$

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 40 до 120 мкг кордарону в проаналізованій пробі.

Результати кількісного визначення кордарону в хлороформних розчинах наведені в табл. 1. Як видно з наведених даних, відносна помилка визначення середнього результату складає $\pm 1,63\%$.

При використанні в ролі реагента для екстракційно-фотометричного визначення кордарону на основі теофілідину 0,1% розчином азобарвника було встановлено, що рН 3 є оптимальним значенням для утворення іонних асоціатів (універсальна буферна суміш Бріттона-Робінсона [2]). Як і в методі А, 15 мл хлороформу дозволяють практично повністю екстрагувати іонний асоціат при одноразовій екстракції.

З метою підвищення чутливості методики утворений іонний асоціат, розчини якого мають малу оптичну густину, піддавали розкладенню за допомогою 0,1% розчину міді (II) сульфату в ацетатному буферному розчині з рН 6. При цьому азобарвник переходить у водний шар і утворює інтенсивно забарвлені комплекси з іонами міді (II). Оптичну густину одержаних розчинів визначали за допомогою фотоелектроколориметра.

Для розрахунку вмісту кордарону в хлороформних розчинах за допомогою запропонованої методики (метод Б) використовували калібрувальний графік. Результати кількісного

визначення кордарону за методом Б наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Результати екстракційно-фотометричного визначення кордарону за методом Б

Взято кордарону, мкг	Оптична густина	Знайдено кордарону		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
25	0,14	25	100,00	$\bar{X} = 99,34$
55	0,31	53	96,34	$S^2 = 3,78$
85	0,50	84,5	99,41	$S = 1,94$
115	0,70	117	101,73	$S_{\bar{X}} = 0,87$
135	0,80	134	99,25	$\Delta\bar{X} = 2,41$
				$E = 2,43$
				$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 99,34 \pm 2,43$

Методика побудови калібрувального графіка (метод Б).

В ділильні лійки вносять по 3,5 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона (рН 3,0), по 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 та 1,4 мл стандартного розчину кордарону в хлороформі (див. метод А), по 2,5 мл 0,1% розчину азобарвника і хлороформ до загального об'єму органічної фази 15 мл. Ділильні лійки струшують на механічному струшувачі протягом 10 хв і залишають на 10 хв для розділення фаз. Перші порції хлороформного шару (біля 1 мл) відкидають, збирають 14 мл хлороформного шару в ділильну лійку з 10 мл 0,1% розчину міді (II) сульфату в ацетатному буферному розчині з показником рН 6. Ділильну лійку струшують протягом хвилини, водний шар після відстоювання на протязі 5 хв відокремлюють і визначають оптичну густину на фотоелектроколориметрі КФК-2 (довжина кювети 20 мм, світлофільтр з $\lambda_{\text{еф.}}$ $540 \pm 1,0$ нм).

Світлопоглинання забарвлених розчинів підлягає закону Бугера-Ламберта-Бера при вмісті в пробі від 20 до 140 мкг кордарону. З даних табл. 2 видно, що цей метод дозволяє визначати вміст кордарону з відносною помилкою $\pm 2,43\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методики екстракційно-фотометричного визначення кордарону з використанням в ролі реагентів метилового оранжевого, а також 4-метиламіно-5-N-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'-бензолсульфоїкислоти.

2. На прикладі з кордароном показано, що при екстракційно-фотометричних визначеннях органічних основ з використанням в ролі реагента 4-метиламіно-5-N-метилкарбамоїлімідазол-2-азо-4'-бензолсульфоїкислоти замість токсичної

ртуті (II) дихлориду в ролі комплексоутворювача можна використовувати міді (II) сульфат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотов В.В., Онов О.О., Шахмamedов Н.Ф. // *Вісник фармації*. – 1993. – №1-2. – С. 137-139.
2. Лурье Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии*. М.: Химия, 1979. – 312 с.
3. Рейнгардене Д.И. // *Анестезиология и реаниматология*. – 1989, №4. – С. 62-63.
4. Meredith Tim, Vale Allister // *Medicine International*. – 1984, Vol. 2, №9. – P. 382-385.

УДК 615.22:542.8]001.8

ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРДАРОНА

В.В.Болотов, А.А.Джумназаров, А.О.Онов

Разработаны методики экстракционно-фотометрического определения кордарона с использованием в качестве реагентов метилового оранжевого, а также 4-метиламино-5-N-метилкарбамоилимидазол-2-азо-4'-бензолсульфокислоты. Показано, что при использовании последнего в качестве комплексообразователя вместо токсичной ртути (II) дихлорида можно использовать меди (II) сульфат.

UDC 615.22:542.8]001.8

EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF CORDARON

V.V.Bolotov, A.A.Djumnazarov, A.O.Onov

Extraction-photometric method determination of cordaron has been worked out with the usage of methylorange and also 4-methylamino-5-N-methylcarbamoylimidazol-2-azo-4'-benzenesulphonic acid as reagents. It was found that by determination of cordaron copper (II) sulphate can be used instead of the poisonous mercury (II) dichloride.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «НОВЕ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ»

Інститут терапії АМН України, Український НДІ гастроентерології, Міжрегіональна асоціація гастроентерології проводять 14-15 грудня 1994 року в місті Харкові на базі Інституту терапії АМН України науково-практичну конференцію «Нове в діагностиці та лікуванні захворювань органів травлення». На порядку денному конференції будуть розглядатись питання розповсюдженості основних гастроентерологічних захворювань, діагностики, лікування та профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічних гастритів, захворювань підшлункової залози, печінки і жовчовивідної системи, а також кишечника. Спеціальне секційне засідання буде присвячене показанням та техніці проведення хірургічної корекції патології органів травлення.

В рамках конференції передбачається проведення виставок лікарських препаратів крупних фармацевтичних фірм, таких як Boehringer Ingelheim, Falk, Sandos, Orion, а також Державного наукового центру лікарських засобів і Української фармацевтичної академії та сателітних симпозіумів з питань найважливіших гастроентерологічних препаратів фірм KRKA, Ares Serono і спільних засідань з фірмами Здравле, Рон-Пуленк Рорер, Оріон. В роботі конференції візьмуть участь провідні спеціалісти з гастроентерології країн СНД, а також всіх регіонів України. Планується виставка продукції провідних вітчизняних виробників медичної апаратури і техніки.

Адміністрація Інституту терапії АМН України, оргкомітет конференції запрошують всіх бажаючих та зацікавлених осіб прийняти участь в роботі симпозіуму.

Довідки за телефонами: 72-20-24, 72-90-29, 72-88-18.

Рекомендована д.ф.н., професором В.В.Болотовим

УДК 340.67:615.285.7.074

ВИЗНАЧЕННЯ ХЛОРПІРИФОСУ ПРИ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

Д.Ю.Роговський

Львівський медичний інститут

Проведені дослідження по виділенню хлорпірифосу з біологічного матеріалу за допомогою ряду органічних розчинників: гексану, хлороформу, бензолу, суміші гексан-ацетону (1:1) та 70% ацетону.

Запропонований фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції препарату з 4-(п-нітробензил)-піридином.

Хлорпірифос (дуробан) - 0-(3, 5, 6-трихлорпіридил-2)-0,0-діетилтіофосфат — це біла кристалічна речовина з температурою плавлення 41,5-43,5°C, яка добре розчиняється в органічних розчинниках. Показник розчинності у воді становить 0,2 мг/л.

Хлорпірифос - інсектицид з широким спектром дії [2, 5]. Препарат є високотоксичним для людей і тварин. Показник ЛД₅₀ для щурів — 135-163 мг/кг. В організм людей і тварин він проникає оральним, інгаляційним і перкутанним шляхом [3, 5]. В літературі описані випадки смертельного отруєння хлорпірифосом [1]. При його наявності в організмі проходить гідроліз, а також окисна десульфурація хлорпірифосу з утворенням відповідного оксону, який теж гідролізує. Швидкість гідролізу оксону перевищує швидкість його утворення в 7,6 разів. Таким чином, основними ксенобіотиками при отруєнні хлорпірифосом є діетилтіофосфат, діетилфосфат, 3, 5, 6-трихлор-2-піридинол і нативна форма хлорпірифосу. З організму хлорпірифос виводиться в основному з сечею у вигляді метаболітів. Принципове значення для діагностики отруєння має виявлення в організмі нативної форми хлорпірифосу.

Метою нашої роботи була розробка методик виділення хлорпірифосу з біологічного ма-

теріалу, його виявлення і визначення у витяжках.

Методика кількісного визначення хлорпірифосу, виділеного з біологічного матеріалу, базується на реакції з 4-(п-нітробензил)-піридином (НБП). Для вибору оптимальних умов реакції нами був вивчений вплив рН середовища і часу нагрівання на величину оптичної густини забарвленого розчину. З метою встановлення відповідного показника рН середовища використовували універсальну буферну суміш в межах значень рН 2-7 з нагріванням її протягом 10-90 хв. При цьому було встановлено, що оптимальним є рН 4-5, а час нагрівання суміші — 60 хв. Методика визначення хлорпірифосу полягає в наступних заходах: в пробірку вносять 0,5 мл розчину (витяжки) хлорпірифосу в ацетоні, додають 1 мл універсальної буферної суміші (з рН 4,6), 3 мл води і 0,5 мл 5% розчину НБП в ацетоні. Пробірку закривають повітряним холодильником і нагрівають суміш на киплячому водяному нагрівачі протягом 60 хв. Після цього суміш охолоджують, додають 2 мл ацетону, 4 мл етилацетату і 1 мл 1 н. розчину гідроксиду натрію; вміст пробірки перемішують на протязі 20 с, а потім центрифугують зі швидкістю 3000 об/хв протягом однієї хвилини. Оптичну густину верхнього, забарвленого в червоно-фіолетовий колір розчину вимірюють при зеленому світлофільтрі в кюветі з товщиною шару 5 або 10 мм. Границі визначення в пробі становлять 4-120 мкг. Відносна помилка методу $\approx 3,7\%$.

З метою опрацювання методики виділення хлорпірифосу з біологічного матеріалу ми вивчали вплив рН середовища і природи розчинників на ступінь екстракції цього препарату з водних розчинів. Для цього в ділильні лійки вносили по 90 мл води, 10 мл універсальної буферної суміші з відповідним значенням рН в границях від 2 до 7 і по 0,2 мл (20 мкг) розчину хлорпірифосу в ацетоні. До цієї суміші додавали по 10 мл органічного

розчинника і змішували протягом 10 хв, а потім залишали ще на 10 хв для розділення фаз. Після цього органічний розчинник відділяли і випаровували в фарфоровій чашці при кімнатній температурі. Сухий залишок розчиняли в кількох порціях ацетону. Ацетонові розчини переносили в пробірку і випаровували до об'єму 0,5 мл. До одержаного розчину додавали реактиви і проводили визначення згідно з наведеною вище методикою.

Результати дослідів показали, що хлорпірифос екстрагується органічними розчинниками в границях значень рН 2-7 більше як на 90%. Ефективність екстракції при рН 2,5 на 3-4% вища, ніж при рН 6,5. Найбільша кількість хлорпірифосу екстрагується хлороформом.

З описаних в літературі методик [4] відомо, що для виділення фосфорорганічних пестицидів з біологічного матеріалу рослинного і тваринного походження рекомендуються різні розчинники. З метою розробки методики діагностики отруєння хлорпірифосом ми вивчали ефективність виділення цього препарату з тканин внутрішніх органів гексаном, хлороформом, бензолом, сумішшю гексан-ацетону (1:1) та 70% ацетоном. Для дослідження були взяті шлунок, печінка і нирки тварин. Наважки — по 50 г подрібнених тканин внутрішніх органів — вносили в колби, додавали по 1 мл (1 мг) розчину хлорпірифосу в ацетоні, вміст колб перемішували і залишали для інкубації на відповідний строк при кімнатній температурі. В кожному досліді аналізували 5 проб. Дві проби були контрольними.

Виділення хлорпірифосу проводили за такою схемою: до кожної проби додавали по 2 мл 2 н. розчину сірчаної кислоти, добре перемішували і через 10 хв додавали 1 н. розчин сірчаної кислоти до одержання показника рН 3. До суміші додавали 5 г безводного сульфату натрію, вміст колби перемішували, вливали 50 мл розчинника і при періодичному перемішуванні залишали на 2 години, після чого рідину відділяли. Біологічний матеріал ще два рази настоювали протягом 30 хв з використанням нових порцій розчинника в об'ємі по 50 мл. Одержані витяжки пропускали через колонки діаметром 2 см, заповнені 5 г безводного сульфату натрію. Об'єднані витяжки переносили у фарфорові чашки і випаровували розчинник при 40-50°C. Сухий залишок розчиняли в 5 мл ацетону. Аліквотну частину розчину сухого

залишку вносили в пробірку і при необхідності випаровували розчинник до 0,5 мл, а далі проводили визначення за описаною методикою. Результати дослідів наведені в таблиці.

Таблиця

Виділення хлорпірифосу з модельних проб біологічного матеріалу в залежності від часу інкубації і природи розчинника

Розчинник	Час інкубації, год	Знайдено хлорпірифосу в пробі, % (n=3)		
		Печінка	Шлунок	Нирки
Гексан	2	76	80	81
	24	32	39	37
	120	3	4	4
Хлороформ	2	77	82	82
	24	33	42	40
	120	4	6	5
Бензол	2	76	79	80
	24	34	38	37
	120	2	5	4
Гексан-ацетон (1:1)	2	82	84	86
	24	39	40	42
	120	4	5	4
Ацетон 70%	2	81	83	84
	24	37	39	39
	120	2	4	3

Результати дослідів, наведені в таблиці, показують, що хлорпірифос виділяється з модельних проб біологічного матеріалу з використанням розчинників практично в однакових об'ємах, які залежать від часу інкубації модельних проб.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика виділення хлорпірифосу з біологічного матеріалу за допомогою ряду органічних розчинників: гексану, хлороформу, бензолу, суміші гексан-ацетону (1:1) та 70% ацетону. Найкраще хлорпірифос екстрагується з біологічного матеріалу при значенні рН 2-7 (більше 90%).

2. Для кількісного визначення хлорпірифосу у витяжках з біологічного матеріалу запропонований фотоелектроколориметричний метод, який базується на реакції препарату з 4-(п-нітробензил)-піридином. Границі визначення — 4-120 мкг хлорпірифосу в пробі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андронов Г.К., Долова И.А., Колпашиков Е.Г. и др. // Судебно-мед. экспертиза. — 1986. — N 4. — С. 59.
2. Гар К.А. Инсектициды в сельском хозяйстве. — М., 1985. — 215 с.
3. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов. — М., 1977. — 173 с.

4. Клисєнко М.А., Александрова Л.Г. *Определение остаточных количеств пестицидов.* — Киев, 1983. — 248 с.
5. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. и др. *Справочник по пестицидам.* — М., 1985. — 211 с.

УДК 340.67:615.285.7.074

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРПИРОФОСА ПРИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Д.Ю.Роговский

Проведены исследования по выделению хлорпиррофоса из биологического материала с помощью ряда органических растворителей: гексана, хлороформа, бензола, смеси гексан-аcetона (1:1) и 70% аcetона.

Предложен фотоэлектроколориметрический метод, основанный на реакции препарата с 4-(п-нитробензил)-пиридином.

UDC 340.67:615.285.7.074

DETERMINATION OF CHLORPYRIPHOS BY CHEMICAL-TOXICOLOGICAL RESEARCH OF BIOLOGICAL MATERIAL

D.Yu.Rogovsky

Investigations were carried out to isolation of chlorpyrrophos from biological material with the help of organic solvents such as hexan, chloroform, benzol, mixture of hexan-acetone (1:1) and 70% acetone.

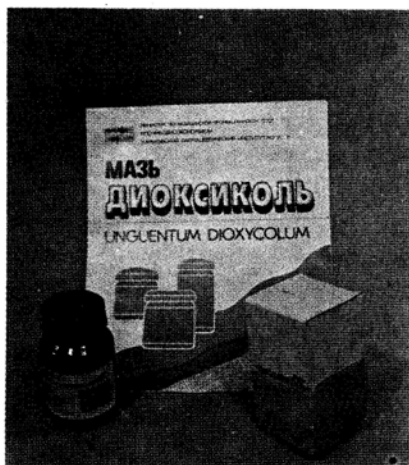
Photoelectrocolorimetric method based on reaction of substance with 4-(n-nitrobenzene)-pyridine was proposed.

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •

МАЗЬ «ДІОКСИКОЛЬ»

Мазь «Діоксиколь» належить до групи сучасних препаратів проти-запальної, антимікробної, дегідратуючої та місцево знеболюючої дії. Препарат активний у відношенні стафілококів, стрептококів, протею, клебсієли, кишкової та синьогнійної паличок, а також їх асоціацій. В присутності гною та некротичних мас антимікробна ефективність мазі майже не знижується.

Застосовують мазь місцево для лікування гнійних ран шляхом щоденного заповнення їх стерильними серветками, просоченими маззю, до повного очищення рани від гнійно-некротичного ексудату. При значних пошкодженнях поверхні тканини щодобова



кількість мазі не повинна перевищувати 100 г.

Протипоказання. Підвищена чутливість хворих до деяких компонентів мазі (діоксидину, тримекаїну, метилурацилу), недостатня функція надниркових залоз, період вагітності та лактації.

Випускається мазь по 40 г у банках, виготовлених із затемненого скла, або в іншій тарі Харківським заводом «Красная звезда».

Розроблений препарат Українською фармацевтичною академією (каф. фармацевтичної технології та фармакології) і Харківським інститутом удосконалення лікарів (каф. хірургії та проктології).

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків •

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

615.45:615.074

ОСОБЛИВОСТІ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ СУМІШЕЙ, ЯКІ МІСТЯТЬ КОФЕЇН ТА ОРГАНІЧНІ КИСЛОТИ

В.О.Шаповалова, К.В.Ємельяненко, Л.Є.Василенко

Українська фармацевтична академія

Контрольно-аналітична лабораторія, м.Харків

Вивчені особливості кількісного аналізу кофеїну в суміші з органічними кислотами. Обґрунтований вибір індикаторів для послідовного титрування кислот. Запропоновані методики аналізу кофеїну в суміші з ацетилсаліциловою кислотою та фенобарбіталом, а також з ацетилсаліциловою та нікотиною кислотами, придатні для умов аптек.

В рецептурі аптек часто зустрічаються прописи порошків, до складу яких входить кофеїн в суміші з органічними кислотами.

Пропис 1

Фенобарбіталу	0,025 г
Кофеїну	0,05 г
Кислоти ацетилсаліцилової	0,2 г

Пропис 2

Кислоти нікотинової	0,02 г
Кофеїну	0,1 г
Кислоти ацетилсаліцилової	0,25 г

Мета даної роботи полягала в дослідженні особливостей аналізу лікарських сумішей з кофеїном і розробці методів їх аналізу в умовах аптек.

В прописах 1 та 2 кофеїн знаходиться в суміші з органічними кислотами, які заважають його класичному йодометричному визначенню [1].

Нами була запропонована схема аналізу, в основі якої лежить розділення інгредієнтів шляхом екстракції кофеїну з лужного розчину за допомогою органічного розчинника (хлороформу).

Водний розчин після екстракції кофеїну підкислюють, а потім ефіром екстрагують фенобарбітал та ацетилсаліцилову кислоту (пропис 1), нікотинову та ацетилсаліцилову кислоти (пропис 2), які після видалення ефіру визначають

методом нейтралізації шляхом послідовного титрування з різними індикаторами. Вибір останніх в прописах 1 та 2 підтверджений розрахунками значень рН в першій і другій точках еквівалентності згідно з формулами [2]:

$$pH_1 = \frac{pKa_1 + pKa_2}{2}, \quad (1)$$

де рН₁ — значення рН в першій точці еквівалентності;

рКа₁ — негативний десятичний логарифм константи дисоціації більш цільної кислоти;

рКа₂ — негативний десятичний логарифм константи дисоціації слабкої кислоти.

$$pH_2 = 7 + \frac{1}{2} pKa_2 + \frac{1}{2} \lg C, \quad (2)$$

де рН₂ — значення рН в другій точці еквівалентності;

рКа₂ — негативний десятичний логарифм константи дисоціації слабкої кислоти;

lgC — логарифм концентрації солі, що утворюється в кінці титрування, моль/л.

Розглянемо приклад розрахунку рН₁ та рН₂ в прописах 1 і 2.

Пропис 1. Спочатку титрується ацетилсаліцилова кислота (рКа₁ = 3,50), тому що вона є більш сильною кислотою в порівнянні з фенобарбіталом (рКа₂ = 7,21). Розраховане за формулою (1) значення рН в першій точці еквівалентності складає 5,36. Цій величині рН відповідає інтервал переходу індикатора метилового червоного (область значень рН 4,2-6,3, в якій спостерігаються зміни забарвлення).

Визначення рН у другій точці еквівалентності (тобто при титруванні фенобарбіталу) розраховують для натрієвої солі фенобарбіталу з врахуванням її конкретних прописаних кількостей. Наприклад, 0,1 г порошку розчиняють в 5 мл спирту, нейтралізованого за тимолфталейном, і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду з

індикатором метиловим червоним до одержання зелено-синього забарвлення. Теоретичний розрахунок показує, що в даному випадку на зв'язування ацетилсаліцилової кислоти і фенобарбіталу повинно витратитись 6,4 мл і 0,6 мл титранту відповідно. Тому об'єм розчину після відтитровування ацетилсаліцилової кислоти становить 11,4 мл, а після відтитровування фенобарбіталу — 12 мл. Концентрація натрієвої солі фенобарбіталу дорівнює 0,003 моль/л. Після розрахунків рН у другій точці еквівалентності за формулою (2) одержують його значення 9,34. Цій величині рН відповідає інтервал переходу індикатора тимолфталейну (область значень рН 9,3-10,5, в якій спостерігаються зміни забарвлення).

Пропис 2. Ацетилсаліцилова кислота ($pK_{a1} = 3,50$) титрується спочатку тому, що вона є більш сильною кислотою в порівнянні з ніотиною ($pK_{a2} = 4,73$). Значення pH_1 в першій точці еквівалентності 4,10. Цій величині відповідає інтервал переходу індикатора метилового оранжевого (3,0-4,4) або бромфенолового синього (3,0-4,6).

Для визначення pH_2 роблять розрахунки аналогічно пропису 1 і одержують значення pH_2 8,27. Цій величині рН відповідає індикатор фенолфталейн (8,2-10,0).

Методика визначення

Біля 0,1 г (пропис 1) або 0,2 г (пропис 2) порошку (точна наважка) збовтують з 2 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду і 3 рази екстрагують кофеїн хлороформом по 4 мл. Хлороформний шар відокремлюють від водного. З метою підвищення точності визначення кофеїну, що залишився у хлороформі, необхідно ретельно відокремити шар рідини і промити органічний розчинник водою до нейтральної реакції середовища. Хлороформ відганяють, а його залишок видаляють за допомогою гумової груші. Кофеїн визначають йодометричним методом [3]. Водний лужний розчин, що залишився після екстракції кофеїну, підкислюють 2 мл 0,1 М розчину хлороводневої кислоти і екстрагують з нього ефіром три рази по 4 мл фенобарбітал та ацетилсаліцилову кислоту (пропис 1), а також ніотинову та ацетилсаліцилову кислоти (пропис 2). Після видалення ефіру залишок (фенобарбітал і ацетилсаліцилова кислота за прописом 1) розчиняють в 5 мл спирту, нейтралізованого за метиловим червоним, і визначають алкаліметрично в одній наважці ацетилсаліцилову кислоту (індикатор — метиловий червоний) та фенобарбітал (індикатор — тимолфталейн).

За прописом 2 з кислого розчину (після екстрагування кофеїну та додавання хлороводневої кислоти) 3-4 рази екстрагують ефіром ніотинову та ацетилсаліцилову кислоти. Ефір

відганяють. Залишок розчиняють в 5 мл спирту, нейтралізованого за бромфеноловим синім (або метиловим оранжевим), і титрують ацетилсаліцилову кислоту 0,1 М розчином натрію гідроксиду (V_1).

Формула розрахунку ацетилсаліцилової кислоти в грамах в одному порошку (X_1):

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot КП \cdot T \cdot n}{n_1}$$

де T — титр 0,1 М розчину натрію гідроксиду за ацетилсаліциловою кислотою;

n — маса одного порошку за прописом;

n_1 — наважка порошку, яка береться для аналізу.

До відтитрованого розчину додають 2-3 краплі фенолфталейну і титрують ніотинову кислоту тим же титрантом (V_2).

Формула розрахунку ніотинової кислоти в грамах в одному порошку (X_2):

$$X_2 = \frac{V_2 - V_1 \cdot КП \cdot T \cdot n}{n_1}$$

де T — титр 0,1 М розчину натрію гідроксиду за ніотиною кислотою;

n — маса одного порошку за прописом;

n_1 — наважка порошку, взята для аналізу.

Результати кількісного визначення компонентів в прописах 1 та 2 представлені в таблиці.

Таблиця

Результати кількісного аналізу компонентів в досліджених лікарських сумішах

Назва компонентів у прописах	Вміст препарату		Знайдено		Метрологічні характеристики
	у взятій для аналізу наважці, г	в масі порошку, г	г	%	
Пропис 1					
Фенобарбітал	0,0093	0,0256	0,0255	102,00	$\bar{x}=100,27$ $S^2=2,2945$;
	0,0092	0,0253	0,0248	99,20	$S=1,5147$; $S\bar{x}=0,5049$;
	0,0092	0,0253	0,0249	99,60	$\Delta\bar{x}=2,17$; $\varepsilon=2,17$
Кофеїн	0,0186	0,0512	0,0510	102,00	$\bar{x}=99,27$; $S^2=5,6925$;
	0,0183	0,0503	0,0488	97,60	$S=2,3859$; $S_{\bar{x}}=1,3775$;
	0,0184	0,0506	0,0491	98,20	$\Delta\bar{x}=5,92$ $\varepsilon=5,96$

Ацетил- саліцилова кислота	0,0746	0,2052	0,2015	100,75	$\bar{x}=100,63;$ $S^2=0,0159$
	0,0734	0,2019	0,0210	100,50	$S=0,1259;$ $S_{\bar{x}}=0,0727;$
	0,0735	0,2021	0,2013	100,65	$\Delta\bar{x}=0,31;$ $E=0,31$
Пропис 2					
Нікотинінова кислота	0,0114	0,0211	0,0204	100,00	$\bar{x}=99,67;$ $S^2=5,0839$
	0,0110	0,0204	0,0199	99,50	$S=2,2548;$ $S_{\bar{x}}=1,3017$
	0,0109	0,0202	0,0195	97,50	$\Delta\bar{x}=5,60;$ $E=5,61$
Кофеїн	0,0568	0,1051	0,1021	102,10	$\bar{x}=101,7;$ $S^2=1,965$
	0,0550	0,1018	0,1013	101,30	$S=1,4018;$ $S_{\bar{x}}=0,8093$
	0,0545	0,1008	0,0998	99,80	$\Delta\bar{x}=3,48;$ $E=3,42$

Ацетил- саліцилова кислота	0,1421	0,2629	0,2509	100,36	$\bar{x}=99,93;$ $S^2=0,1766$
	0,1374	0,2542	0,2498	99,92	$S=0,4202;$ $S_{\bar{x}}=0,2425$
	0,1364	0,2523	0,2488	99,52	$\Delta\bar{x}=1,04;$ $E=1,04$

Одержані результати кількісного визначення компонентів не суперечать нормам допустимих відхилень у масі окремих компонентів [4].

ВИСНОВКИ

1. Вивчені особливості кількісного визначення кофеїну в суміші з органічними кислотами.

2. Обґрунтований вибір індикаторів для ступінчатого, послідовного титрування кислот в одній наважці на основі розрахунку рН в точках еквівалентності.

3. Запропонована методика аналізу кофеїну в суміші ацетилсаліцилової кислоти і фенобарбіталу та ацетилсаліцилової і нікотинінової кислот в умовах аптеки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Методы анализа лекарств.-К.: Здоров'я. 1984.-224 с.
2. Вопросы анализа смесей лекарственных веществ // Под ред. Е.В.Ксенофоновой, И.Г.Вийтенберг, Л.В.Золотовой. - Л.: 1987. - 42 с.
3. Государственная фармакопея СССР. - X-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1079 с.
4. Государственная фармакопея СССР.: В 2-х т. Т. 1. - XI-е изд. - М.: Медицина. 1987. - 336 с.

УДК 615.45:615.074

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ КОФЕИН И ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

В.А.Шаповалова, К.В.Емельяненко, Л.Е.Василенко

Изучены особенности количественного анализа кофеина в смеси с органическими кислотами. Обоснован выбор индикаторов для последовательного титрования кислот. Предложены методики анализа кофеина в смеси с ацетилсалициловой кислотой и фенобарбиталом, а также с ацетилсалициловой и никотиновой кислотами, пригодные для условий аптек.

UDC 615.45:615.074

PECULIARITIES OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF MEDICINAL MIXTURES WITH COFFEINE AND ORGANIC ACIDS

V.A.Shapovalova, K.V.Yemelyanenko, L.E.Vasilenko

The authors investigated peculiarities of quantitative analysis of caffeine in mixture with organic acids, motivated choice of indicators for consequent titration of them. Proposed methods of analysis will be useful by conditions of chemist's shops.

20 листопада 1994 року виповнилось 60 років з дня народження видатного вченого та організатора в області фармації Василя Ілліча Прокопішина.

В.І.Прокопішин народився в селі Шаптебань Ришканського району республіки Молдова. Після успішного навчання в сільській школі він вступив до Бельцької фельдшерсько-акушерської школи, яку закінчив в 1951 році з відзнакою. Відпрацювавши 1 рік фельдшером в рідному селі, він продовжив навчання в Одеському фармацевтичному інституті і закінчив його з відзнакою в 1957 році.



Прокопішин
Василь Ілліч

З цього періоду почалася невтомна робота Василя Ілліча на керівних посадах різного рангу в системі фармації: завідувачим аптеками м. Борисполя та м. Києва, начальником торговельно-промислового відділу Київського обласного аптечного управління, начальником Черкаського обласного аптечного управління. З 1965 року він заступник, а з 1966 року по 1971 рік — начальник Головного аптечного управління МОЗ республіки Молдова. З 1971 року В.І.Прокопішин займається науково-педагогічною діяльністю на фармацевтичному факультеті Державного медичного університету ім. Н.А.Тестемицану республіки Молдова, а саме, очолює кафедру організації та економіки фармації і деканат фармацевтичного факультету. В 1985 році В.І.Прокопішин обирається головою наукового товариства фармацевтів Молдови.

На протязі всього часу Василь Ілліч поєднує виробничу роботу з науковою діяльністю: в 1969 році він захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук, а в 1986 році — ступеня доктора фармацевтичних наук. В 1987 році йому було присвоєно вчене звання професора. В 1993 році обирається членом-кореспондентом АН республіки Молдова. Інтеграція медичної і лікарської допомоги населенню та сучасні аспекти підготовки фармацевтичних

кадрів — основні напрямки наукових досліджень В.І.Прокопішина.

Багаторічна організаторська діяльність Василя Ілліча направлена на вирішення задач подальшого удосконалення системи забезпечення населення та лікувальних закладів Молдови лікарськими препаратами і виробами медичного призначення, розвитку фармацевтичної науки, аптечної мережі та підготовки висококваліфікованих спеціалістів фармацевтичної галузі.

За період трудової діяльності В.І.Прокопішиним опубліковано більше 100 наукових праць, видано 3 монографії, 2 учбових посібника, 2 довідника та один підручник з організації і економіки фармації для студентів фармацевтичних вузів. Все це свідчить про високий науковий та творчий потенціал ювіляра. Поряд з викладацькою діяльністю Василь Ілліч займається підготовкою наукових кадрів. Під його керівництвом написано та успішно захищено 7 кандидатських дисертацій.

В.І.Прокопішин приймає активну участь в роботі міжнародних фармацевтичних конгресів, з'їздів, наукових конференцій, де достойно представляє наукову та практичну фармацію республіки Молдова. Він член методичної комісії університету, проблемної комісії з фармації МОЗ, входить до складу редколегій журналів «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Фармація», а також є головним редактором фармацевтичного журналу республіки Молдова.

Працівники всіх ланок фармацевтичної галузі України вітають Василя Ілліча Прокопішина з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я, натхнення, плідної праці, творчих успіхів в подальшому розвитку фармацевтичної науки та наснаги в ділі підготовки висококваліфікованих спеціалістів галузі.

Українська фармацевтична академія, редакційна колегія журналу «Вісник фармації»

ПОШУК НОВИХ ПРЕПАРАТІВ

«ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»



ПРЕДСТАВЛЯЄ

ПІДПРИЄМСТВО «БІОЛІК»

Харківське підприємство по виробництву імунобіологічних та лікарських препаратів «Біолік» є одним з найстаріших вітчизняних підприємств фармацевтичної промисловості. Воно було засноване в кінці XIX століття і розвивалось як виробництво бактерійних та вірусних препаратів. За останні 10-15 років на підприємстві значно розширився випуск готових лікарських форм. На сьогодні виробляється понад 60 препаратів, причому, по багатьох з них «Біолік» — єдиний виробник в країнах СНД, а по ряду препаратів — і в світі.

На підприємстві випускаються: діагностичні препарати, живі інактивовані вакцини, живильні середовища, противірусні та антибактерійні препарати, препарати крові, ліпідні, ферментні та гормональні лікарські засоби, лікарські препарати різної направленості, одержані із субстанцій.

Роботи спеціалістів підприємства протягом останніх 30-40 років добре відомі як у нашій країні, так і за її межами. Загальновизнаними являються роботи спеціалістів по розробці та виробництву вакцинних препаратів: стовбнячних, дифтерійних, гангренозних, ботулінових анатоксинів та живих вакцин (Ходорова З.Н., Пономаренко М.Г., Гольбец І.І., Казарова Т.О., Філоненко О.С., Чайка Г.С. та ін.); сироваточних препаратів (Бергольцева Л.А., Петренко М.Д., Найдєрова Ю.Т.); специфічних імуноглобулінів (Гордієнко О.Г., Рачинська А.З., Чернишова А.А.); препаратів для діагностики туберкульозу (Кандиба С.Г., Гуденко Т.Т.); готових лікарських форм (Дєрюшева Є.К.); противірусних препаратів (Курилова М.А., Маркова Л.О., Сараєва Г.М.); ліпідних діагностичних та лікарських препаратів (Орлова Г.Л., Адров О.Ф.).

За останні роки на підприємстві сформувалась наукова школа, заснована колишнім директором, доктором фармацевтичних наук, лауреатом Державної премії СРСР, професором Г.А.Сенниковим (1938-1991 рр.). Наукові розробки спеціалістів підприємства направлені на створення нових діагностичних та лікарських препаратів на основі природних і синтетичних біологічно активних речовин, на розробку нових лікарських форм, зокрема, ліпосомальних, та вивчення залежності між структурою речовини та її дією. До пріоритетних напрямків можна віднести роботи по вивченню структури та функції ліпідів, рецепції біологічно активних молекул, хімії і технології ліпідних препаратів. В результаті наукових досліджень вдалося одержати ферментні препарати (цитохром-С, гіалуронідазу), максимально очищені від баластових домішок, і розпочати виробництво на комерційній основі препаратів високого ступеня очистки.

Підприємство «Біолік» — це єдиний на території СНД виробник понад 20 ліпідних субстанцій, якість яких відповідає рівню світових стандартів. Підприємство виробляє широкий спектр фосфоліпідів (фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидиллінозит, сфінгомієлін, дифосфатидилглицерин тощо), гліколіпідів (гангліозиди — GM₃, GM₁ та ін.), а також цереброзиди, комплекси ліпідних речовин, які мають біологічну активність, фактор активації тромбоцитів, ліпідні емульгатори. Розпочаті роботи по створенню ліпосомальних препаратів,



Директор Харківського підприємства з виробництва імунобіологічних та лікарських препаратів «Біолік» Теміров Юрій Павлович. Закінчив Львівський політехнічний інститут (1969 р.), працював у ДНЦЛЗ головним інженером (1969—1979 рр.), а з 1991 р. — директор підприємства «Біолік».

що містять цитостатики. Запропонований ліпідний препарат для лікування гемолітичної хвороби новонароджених.

Спеціалістами підприємства в співдружності з вченими інших організацій розроблені, освоєні і впроваджені в практику високоефективні, оригінальні лікарські препарати, які не мають аналогів у світовій практиці:

— вакцина ОЕМ_r — препарат для лікування гострого енцефаломієліту та множинного склерозу людини;

— гоноалерген — препарат для проведення відбіркового тесту на гонорею при обстеженні великих груп населення;

— антирабічний імуноглобулін для лікування та профілактики сказу;

— розчин Енкада 3,5% (для ін'єкцій) для лікування спадкових тапеторитинальних абіотрофій, хвороби Шегрена, дегенеративних захворювань нервово-м'язової системи;

— ліпін — перший вітчизняний ліпосомальний препарат, що використовується для лікування патологічних станів, які супроводжуються порушенням зовнішнього дихання, тканинною гіпоксією, бронхіальною астмою, хронічною пневмонією;

— ектерицид — препарат, який має антибактеріальну активність у відношенні піогенної мікрофлори, в тому числі й стійкої до антибіотиків.

Протягом 1990–1993 рр. на підприємстві були освоєні лікарські препарати різної направленості:

— даларгін — застосовується для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, знижує кислотність шлункового соку, виявляє гіпотензивну дію;

— окситоцин — використовується для пологової стимуляції, збільшення лактації, профілактики та лікування гіпотонічних маточних кровотеч, а також для стимуляції утворення лактогенного гормону передньої частки гіпофізу;

— цитохром-С — використовується з метою покращення тканинного дихання при асфіксії у новонароджених, при тяжких травмах, хронічній пневмонії, інфаркті міокарду, при отруєнні снодійними препаратами та окисом вуглецю.

Останнім часом на підприємстві освоєний випуск гемодезу, лідази, аналгіну, біфідумбактерину.

Підприємство «Біолік» єдиний в Україні виробник високоефективних препаратів для діагностики інфекційних захворювань: сифілісу (кардіоліпінові антигени), туберкульозу (туберкулін та альттуберкулін), гонореї (гоновакцина, гоноантиген, сухе живильне середовище).

Наукові розробки, удосконалення технології одержання препаратів поряд з підвищенням їх якості дозволили підприємству здійснити поставки препаратів за кордон — в країни СНД, а також в Італію, Францію, Грецію, Індію, Аргентину, Німеччину та на Кубу.

Зусиллями спеціалістів підприємства постійно проводяться удосконалення та модернізація виробництва з одночасним використанням як сучасних методів стерилізуючої фільтрації, мембрано- та ультрафільтрації, очистки білків і ліпідів, так і біологічного, хімічного та імунологічного аналізів. Здійснюються роботи по відпрацюванню нових режимів ліофілізації лікарських препаратів. За останні роки значно поліпшилась якість препаратів крові (імуноглобулінів, альбуміну,



Заступник директора з науки та якості ліків, доктор фармацевтичних наук, лауреат Державної премії Краснопольський Юрій Михайлович. Закінчив Харківський держуніверситет.

інтерферону), ферментних препаратів (лідази, цитохрому-С), живих вакцин (лактобактерину, біфіколу, біфідумбактерину) тощо.

Протягом 1992-1993 років на підприємстві була створена дільниця мийки, стерилізації та розливу ін'єкційних препаратів з використанням вискоєфективного обладнання зарубіжних фірм у відповідності з вимогами GMP. Функціонує система приміщень, що відповідає міжнародним вимогам по класу чистоти «VDU-2083». Експерти ВОЗ, які проводили інспектування в 1993 році, підтвердили відповідність даної дільниці міжнародним вимогам.

Деякі з технологічних розробок відмічені дипломами та медалями ВДНГ СРСР. Ряд технологій одержання препаратів та їх склад захищені 60 авторськими свідоцтвами і патентами зарубіжних країн. За останні роки спеціалістами підприємства опубліковано понад 70 друкованих робіт як у вітчизняних, так і в зарубіжних видавництвах.

Підприємство підтримує тісні наукові і виробничі зв'язки з провідними науковими центрами СНД — ДНЦЛЗ, МІТХТ ім. М.В.Ломоносова, РДІСК ім. Л.А.Тарасевича, МДУ, Інститутом біоорганічної хімії РФ, Інститутом морфології людини РФ, Інститутом фармакології і токсикології України.

*Адреса підприємства: 310070 м. Харків, Помірки, 84
Телефон: (0572) 47-40-43, 44-95-98*

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.277.3:615.012/014:615.28

ЛІПОСОМАЛЬНІ ФОРМИ ЦИТОСТАТИКІВ – НОВИЙ НАПРЯМОК В ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ

О.Л.Дранов, О.С.Дудніченко, К.А.Бутенко, Ю.П.Теміров, Ю.Л.Шальков, В.І.Швець, Ю.М.Краснопольський

Підприємство з виробництва імунобіологічних та лікарських препаратів «Біолік»

Інститут удосконалення лікарів

Наведені дані лабораторного та клінічного вивчення доксорубіцину і карміноміцину у вільній та ліпосомальній формах. Досліджена активність розподілу препаратів по органах та їх вміст у сироватці крові, вивчена залежність між фізико-хімічними властивостями ліпосом та їх фармакокінетикою.

Основними умовами ефективності хіміотерапії раку являються досягнення тривалої високої концентрації цитостатиків в крові та вибіркоче підвищене накопичення препаратів безпосередньо в пухлинній тканині. В зв'язку з цим велими перспективним є вивчення ефективності цитостатиків в ліпосомальній формі.

Вивченню ліпосомальних форм лікарських препаратів, зокрема, препаратів для хіміотерапії раку, присвячена значна кількість робіт [1-5]. Однак дані, що наводяться в літературі, дуже суперечні з ряду принципів положень: токсичності та цитостатичної активності, включення лікарських речовин, розподілу препаратів в тканинах, складу ліпосом тощо, що обмежує застосування ліпосомальних форм [6-9]. Крім того, накопичений незначний матеріал щодо використання ліпосомальних форм цитостатиків в клініці [10-12].

В даному повідомленні ми наводимо результати лабораторного та клінічного вивчення ліпосомальних форм протипухлинних антибіотиків у хіміотерапії раку травної системи.

Матеріали та методи

Матеріали. В роботі використовували протипухлинні антибіотики антрациклінового ряду: доксорубіцин (Док.) та карміноміцин (Кар.). Для одержання ліпосом (Лс) використовували фосфоліпіди природного походження: фосфатидил-

холін яєчного жовтка, холестерин фірми «Sigma», дифосфатидилхолін серцевого м'яза великої рогатої худоби, фосфатидилінозит з пекарських дріжджів, фосфатидилсерин з мозку великої рогатої худоби. Ліпіди були одержані на підприємстві «Біолік» за відомими методиками [13, 14]. В ролі стандартів використовували ліпіди та цитостатики фірми «Sigma».

Одержання Лс. Антибіотики розчиняли у фосфатному буфері (при рН 7,2) до одержання кінцевої концентрації 1-3 мг/мл. Етанольний розчин фосфатидилхоліну концентрували за допомогою вакууму на ротормному випарювачеві «Buchi» при температурі 30-35°C до утворення ліпідної плівки, а потім додавали розчин антибіотика і суспендували протягом 30-40 хвилин. Одержану емульсію насичували інертним газом (аргоном або азотом) і піддавали обробці ультразвуком або диспергіюванню за допомогою гомогенізатора високого тиску типу «S-Laval» в атмосфері інертного газу. Отриманий препарат Лс піддавали стерилізуючій фільтрації через мембрани «Millipore» з величиною пор 0,45 та 0,22 мкм. Препарати Лс одержували як в рідкому, так і в ліофільно-висушеному стані. Герметизацію флаконів проводили в атмосфері інертного газу. У випадках введення в Лс інших фосфоліпідів або холестерину вони додавались до етанольного розчину фосфатидилхоліну в необхідних кількостях.

Контроль одержаних Лс. Ступінь окислюваності оцінювали спектрофотометрично за індексом окисленості [15] на спектрофотометрі «Shimadzu-2100». Стерильність, апірогенність і токсичність оцінювали за відомими методиками. Величину часток Лс визначали на «Coulter-4». Кількість включеного до Лс антибіотика визначали гельфільтрацією на сефадексі С-50 «Farmacia». Хроматографію ліпідів проводили в тонкому шарі силікагелю на пластинках

«Mereck» в системі хлороформ:метанол:вода (65:25:4). Вміст ліпідів визначали за ліпідним фосфором [16].

Визначення вмісту антибіотиків в розчині, в сироватці крові та гомогенатах тканин. З цієї метою використовували хроматограф «Gilson». Колонка: Діасорб С-16, 150•4 мм (Елсіко, Москва), преколонка С-18 «Mereck». Детектування здійснювали за флуоресценцією (детектор 121); показник чутливості становив 0,1 R.F.U., використовували також інтерференційний світлофільтр на збудженні $\lambda_{\text{буд.}} = 500 \pm 40$ нм та світлофільтр на випусканні $\lambda_{\text{випуск.}} = 560-650$ нм. Рухомі фази. Елюент А: вода дистильована-метиловий спирт-10 мМ розчин гексилсульфонату натрію в метанолі-оцтова кислота (250:110:4:1). Елюент В: метиловий спирт-10 мМ розчин гексилсульфонату натрію в метиловому спирті-оцтова кислота (360:4:1). Градієнт для визначення Кар: 1 хв 0-40% В, 13 хв 40-70% В, 14 хв 70-100% В. Градієнт для визначення Док: 1 хв 0-40% В, 10 хв 40-60% В, 10,5 хв 60-100% В.

Тварини. Для визначення токсичності використовували білих безпородних мишей масою 19,0 \pm 1,0 г. Для визначення пірогенності і накопичення препаратів в органах використовували кроликів масою 2,5-3,0 кг. Тварини були на стандартній дієті.

Результати та їх обговорення

Нами вивчена порівняльна ефективність використання Лс форм цитостатиків на прикладі протипухлинних антибіотиків — Кар та Док в порівнянні з вільними формами цих препаратів. Вибір вказаних антибіотиків зумовлений їх високою протипухлинною активністю в ряді новоутворень. Однак, їх клінічне застосування обмежується загальнотоксичними ускладненнями з боку здорових органів і тканин (кістковий мозок, серце, епітелій шлунково-кишкового тракту тощо), коротким періодом «життя» в організмі та малим безпосереднім впливом на пухлинний ріст [17-19].

Характеристика Лс. В лабораторних дослідженнях ми використовували препарати Лс в рідкому стані, а в клініці — як в рідкому, так і в ліофілізно-висушеному стані. Розмір Лс до ліофілізації становив 140 ± 20 нм, а після ліофілізації — 180 ± 25 нм. Було встановлено, що включення в Лс холестерину призводило до збільшення розміру часток, одержаних після ліофілізації, до 250-300 нм і зниження кількості антибіотика, зв'язаного з Лс. Введення в Лс кислих фосfolіпідів призводило до збільшення кількості цитостатика в препаратах Лс. Крім того, включення до складу Лс вказаних ліпідів призводило до більшої гетерогенності Лс, які містять холестерин, на нашу думку, були менш стабільними як в процесі одержання, так і при

зберіганні. Процент включення до фосфатидил-холінових Лс складав для Док 65-85%, а для Кар — 65-75%. В той же час необхідно відмітити, що введення до складу Лс дифосфатидилглицерину призводило до підвищення включень цитостатиків на 10-12%. Індекс окислюваності не перевищував 0,47-0,55. Препарати, що використовуються в клініці, стерильні, апірогенні і нешкідливі.

Вивчення ефективності Лс форм цитостатиків на лабораторних тваринах

В першій групі експериментів нами було проведене порівняльне вивчення розподілу цитостатиків по органах при їх внутрішньовенному введенні у вільній та Лс формі. Кроликам вводили препарати в дозі 1 мг/кг маси тварини. Вивчалось накопичення антибіотиків в сироватці крові, печінці, селезінці, мозку, нирках та серці. Одержані дані наведені на рис. 1.

Як бачимо, вміст цитостатиків в крові при їх введенні тваринам в Лс формі значно перевищує їх кількість при введенні вільної форми антибіотика. Так, вміст Док в сироватці крові при його введенні в Лс формі перевищує вміст вільно введеного препарату в 1,5-3,0 рази (рис. 2).

Особливий інтерес викликають дані, одержані при визначенні вмісту цитостатиків у серцевому м'язі, що пов'язане з високою кардіотоксичністю вказаних препаратів. Встановлено, що Док, введений в Лс формі, виявляли в серці в кількості 0,03-0,035 мкг/г тканини (через 2 години після введення). В той же час вміст Док, введеного у вільній формі, був у 2,0-2,3 рази вищим (0,078-0,083 мкг/г тканини). Вміст Кар у серці при використанні як вільної, так і Лс форми введення препарату практично не відрізнявся. Нами було встановлено, що введення Док або Кар у вільній формі не призводить до появи цих препаратів в мозку тварин, а їх введення в Лс формі дозволяє виявити цитостатики в кількості 0,005 мкг/г тканини для Кар та 0,03 мкг/г тканини для Док. Імовірно, що Лс розміром біля 150 нм здатні проникати через гемато-енцефалічний бар'єр.

Ми одержали дещо несподівані результати щодо включення антибіотиків в печінку. Так, за нашими даними, цитостатики, які використовуються у вигляді Лс, включаються в печінку з меншою інтенсивністю, ніж цитостатики у вільній формі. Напевне, це може бути пов'язане з фізико-хімічними властивостями Лс, що нами використовуються, зокрема з їх складом і величиною. Вміст антибіотиків в селезінці та нирках практично не відрізняється від даних, наведених в літературі [20]. Включення в Лс холестерину, а також використання Лс більшої величини призводило до збільшення захвату антибіотиків системою РЕС, що підтверджує наше припущення. Одночасно нами було встановлено, що Кар зі значно більшою швидкістю виводиться з ор-

ганізму тварин при введенні в складі Лс. Відмінності розподілу за органами Кар у порівнянні з Док були метою наших наступних експериментів. Враховуючи те, що препарати цитостатиків, введені в Лс формі, накопичуються в серцевому м'язі в менших кількостях, ніж при введенні вільних форм, ми вирішили, що буде доцільним вивчення токсичності Док та Кар у вільній та Лс формах.

Мишам внутрішньовенно вводили різні дози препаратів і вели за ними спостереження протягом 10 днів при постійному контролі ваги тварин. Одержані дані, наведені в таблиці, свідчать, що Лс форми антибіотиків менш токсичні в порівнянні з вільними препаратами. Підтверджена також і більша токсичність Кар в порівнянні з Док. Введення до складу Лс холестерину, фосфатидилсерину, дифосфатидилгліцерину, фосфатидилінозиту в меншій мірі знижувало токсичність антибіотиків, причому, це більше стосувалось Кар. При використанні Док у вигляді фосфатидилхолінових Лс вдалося підвищити дозу антибіотика, що вводився, в 1,5-2,0 рази в порівнянні з вільним Док.

Обґрунтування регіонарного введення Лс проведене нами при експериментальному бластомогенезі. Дослідження проведені на білих статевозрілих мишах-самках з імплантованою в черевну порожнину аденокарциномою Ерліха. Були проведені 4 серії експериментів: в першій контрольній групі, яка складалася із здорових мишей (вводили фізіологічний розчин); в другій контрольній групі, тваринам якої була перевита аденокарцинома (без лікування); в групі

порівняння з введенням вільного антибіотика після перевивки пухлини; в основній групі з введенням цитостатика в Лс формі після перевивки пухлини. На 6-ту добу після перевивки пухлини мишам одноразово вводили Лс, які містили 1 мг/мл Док. Середній час виживання мишей зріс з 18 діб у тварин, яким вводили вільний препарат, до 43 діб після введення антибіотика в Лс формі. В контрольній групі миші, які не одержували лікування, були живі протягом 15 діб. Введення вільного Док навіть безпосередньо до пухлини виявилось не тільки малоефективним, але й продемонструвало високу токсичність препарату (40% тварин загинуло вже на 10-ту добу після введення антибіотика).

Таким чином, використання Лс форми цитостатика дозволяє підвищити його специфічність, створити депоування препарату в крові, зменшити його вміст в деяких органах і значно знизити токсичність препарату.

Вивчення ефективності Лс форм цитостатиків в клініці.

Клінічні дослідження були проведені на 9 хворих на рак шлунково-кишкового тракту IV стадії. Морфологічно в усіх випадках верифіціювалась аденокарцинома різного ступеня диференціювання. Введення цитостатиків здійснювали двома способами: внутрішньовенним одномоментним (4 хворих) та внутрішньоартеріальним через постійний катетер в магістральну судину пухлини (5 хворих).

Фармакокінетичний аналіз проводили на кожному хворому. Спочатку вводилась вільна форма препарату в кількості 1/2 допустимої разової до-

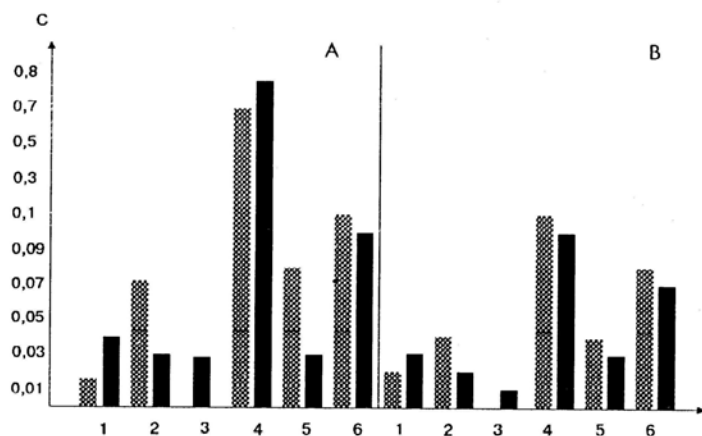


Рис. 1. Розподіл вільного і зв'язаного з ліпосомами доксорубіцину та карміноміцину
А — доксорубіцин; В — карміноміцин; С — концентрація антибіотика, *мкг/г.
1. Сироватка крові 2. Печінка 3. Мозок 4. Нирки 5. Серце 6. Селезінка
■ вільний антибіотик; ■ антибіотик, зв'язаний з ліпосомами

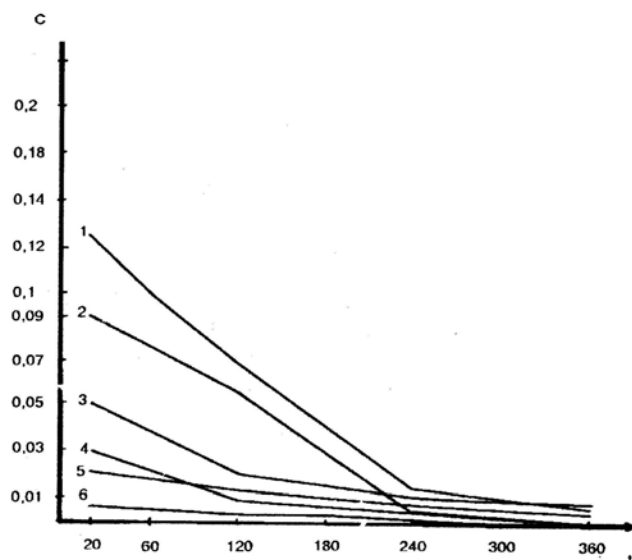


Рис. 2. Вміст антибіотика в крові людини і тварин
С — концентрація антибіотика, мкг/мл; t — час, хв.
1. Доксорубіцин, зв'язаний з ліпосомами в крові людини
2. Доксорубіцин, вільний в крові людини
3. Карміноміцин, зв'язаний з ліпосомами в крові людини
4. Карміноміцин, вільний в крові людини
5. Доксорубіцин, зв'язаний з ліпосомами в крові тварин
6. Доксорубіцин, вільний в крові тварин

Таблиця

Вивчення токсичності доксорубіцину та карміноміцину у вільній та ліпосомальній формах

Доксорубіцин						Карміноміцин					
Доза на одну мишу, мкг	Кількість, мг/кг	Вільний		Ліпосомальний		Доза на одну мишу, мкг	Кількість, мг/кг	Вільний		Ліпосомальний	
		Кількість мишей в досліді / кількість тих, що вижили	% виживання	Кількість мишей в досліді / кількість тих, що вижили	% виживання			Кількість мишей в досліді / кількість тих, що вижили	% виживання	Кількість мишей в досліді / кількість тих, що вижили	% виживання
100	5	14/12	85,71	14/14	100	20	1	10/8	80,0	10/10	100
300	15	14/10	71,43	14/13	92,85	100	5	12/2	16,6	10/6	60,0
400	20	14/2	14,28	12/4	33,3	200	10	12/0	0	10/2	20,0
500	25	14/0	0	12/5	41,66	300	15	12/0	0	10/0	0
600	30	13/0	0	14/0	0						

зи (для Док — 30 мг/м², для Кар — 15 мг/м²), а потім через 48-72 години вводилась його Лс форма в такій же кількості. Одержані результати представлені на рис. 2. Вміст антибіотиків визначали через 20 хв, 2, 4 та 6 годин в сироватці крові, а в пухлині — через 4 години. В ролі контролю використовували вихідні проби крові та пухлини хворих до лікування.

Як видно з наведених даних, використання антибіотиків в Лс формі дозволяє значно збільшити час знаходження їх в крові. При цьому методи внутрішньовенного та внутрішньоартеріального введення мають однакові характеристики кінетичних параметрів. Введення цитостатиків в Лс сприяє більш інтенсивному насиченню пухлинної тканини в порівнянні з вільною формою на 40-50%. Так, якщо вміст вільно введеного Док становить $0,012 \pm 0,004$ мкг/г тканини, Кар — $0,004 \pm 0,001$ мкг/г тканини, то введення антибіотиків в Лс формі призводить до насичення пухлини $0,017 \pm 0,0045$ мкг/г та $0,0173 \pm 0,005$ мкг/г тканини відповідно.

Вказані антибіотики використовувались в різних схемах поліхіміотерапії (ФА, FAP) при розповсюдженному раку шлунково-кишкового тракту. Введення Лс форм цитостатиків виконане нами на 33 хворих аденокарциномою травної системи (захворювання шлунку — 25, обвідної кишки — 3, прямої кишки — 3, підшлункової залози — 2).

Хіміотерапія з використанням Лс форм цитостатиків в усіх випадках призводила до стійкої клінічної ремісії. Покращення загального стану хворих характеризувалось відновленням проход-

ження по травному тракту, зменшенням болей в животі та асциті. При рентгенологічному дослідженні у хворих вже після першого курсу лікування відмічалась часткова регресія та чітка стабілізація процесу. Ендоскопічне дослідження виявляло макроскопічні зміни в пухлині: зменшення запальних явищ, сплюснення країв та очистка дна ракової виразки. Середня тривалість життя пацієнтів складала $12,8 \pm 0,8$ місяця (лікування без Лс). Пацієнти (26 хворих), які не одержували спеціального лікування, жили в середньому $4,1 \pm 1,1$ місяця.

Стан клінічної ремісії при проведенні щомісячних курсів хіміотерапії з використанням Лс корелював зі стабілізацією показників кліткового імунітету. В 60% випадків було досягнуто покращення співвідношення Т-хелпери/Т-супресори, Т/В-лімфоцити в порівнянні з вихідними даними до лікування. Вже після першого курсу лікування Лс формами відмічалось зниження середнього рівня пухлинних маркерів: СЕА на 16,9%, а СА-19-9 на 40,5%. В групі порівняння при хіміотерапії без Лс спостерігається підвищення СЕА на 11,5%, а СА-19-9 на 38,1%.

Таким чином, одержані нами дані демонструють ефективність застосування ліпосомальних форм цитостатиків при лікуванні раку шлунково-кишкового тракту. Подальші дослідження в цьому напрямку вельми перспективні і дозволяють сподіватися на можливість створення нових протипухлинних препаратів в ліпосомальній формі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. — М: Медицина, 1984. — 303 с.
2. Марголин Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. — М: Наука, 1985. — 246 с.

3. Мезин И.А., Мензелев Р.Ф., Мензеева Г.К. и др. // Биол. мембраны. 1992. – Т. 9, №3. – С. 301-307.
4. Степанов А.Е., Краснополский Ю.М., Швец В.И. Физиологически активные липиды. – М.: Наука., 1991. – 136 с.
5. Collette N., Anwera P., Meunier F. et al. // J. of Antimicrobial Chemotherapy. – 1991. – Vol. 27. – P. 535-548.
6. Gabizon A., Goren D., Barenholz Y. // Isr. J. Med. Sci. – 1988. – Vol. 24. – P. 512-517.
7. Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M., Shalkov Y.L. The Liposome. Concepts, perspectives and clinical applications. – St. – Petersburg. – 1993. – P. 19.
8. Gabizon A., Papahadjopoulos D. // Proc. Natl. Acad. USA. – 1988. – Vol. 85. – P. 6949-6953.
9. Gabizon A., Peretz T., Sulkes A. et al. // Eur. J. Cancer Oncol. – 1989. – Vol. 25. – P. 1795-1803.
10. Jchino T., Yotsuyanagi T., Mizuno I. et al. // Jpn. J. Cancer Res. – 1990. – Vol. 81. – P. 1052-1056.
11. Kates M. Techniques of lipidology. Elsevier. Amsterdam. New York. Oxford., 1986. – 464 p.
12. Klein R. // Biochim. et Biophys. acta. – Vol. 210. – P. 486-489.
13. Delgado G., Potkul R., Treat J. et al. // Am. J. Obstet Gynecol. – 1989. – Vol. 160. – P. 812-819.
14. Treat J., Greenspan A., Forst D. et al. // J. National Cancer Institute. – 1990. – Vol. 82. – P. 1706-1710.
15. Klyashchitsky B., Mezova I., Krasnopolsky Yu. et al. // Biotechnol. and applied Biochemistry. – 1991. – Vol. 14. – P. 267-278.
16. Perez-Soler R. // Cancer treatment Reviews. – 1989. – Vol. 16. – P. 67-82.
17. Rahman A., Fumagalli A., Barbieri B. et al. // Cancer Chemother. – 1986. – Vol. 16. – P. 22-27.
18. Seulier I., Klastersky J., Libert P. et al. // Eur. J. Cancer. – 1990. – Vol. 26. – P. 919-920.
19. Yamanchi H., Kikuchi H., Yachi K. et al. // Inter. J. of Pharm.: – 1993. – Vol. 90. – P. 73-79.

УДК 615.277.3:615.012/014:615.28

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЦИТОСТАТИКОВ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ХИМИОТЕРАПИИ РАКА

А.Л.Дранов, А.С.Дудниченко, К.А.Бутенко, Ю.П.Темиров, Ю.Л.Шальков, В.И.Швец, Ю.М.Краснополский

В работе приведены данные лабораторного и клинического изучения доксорубина и карминомицина в свободной и липосомальной формах. Изучена активность распределения препаратов по органам и их содержание в сыворотке крови, определена зависимость между физико-химическими свойствами липосом и их фармакокинетикой.

UDC 615.277.3:615.012/014:615.28

THE LIPOSOMAL FORMS OF CYTOSTATICS. NEW APPROACH IN CANCER CHEMOTHERAPY

A.L.Dranov, A.S.Dudnichenko, K.A.Butenko, Yu.P.Temirov, Yu.L.Shalkov, V.I.Shvets, Yu.M.Krasnopolsky

The results of clinical and laboratory investigation of doxorubicin and carminomycin activities in free and liposomal form are presented. The organ distribution and serum content of drugs was studied. The correlation between properties of liposomes and pharmacokinetics was determined.

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.012/014:616.36-053.2/6:577.125.53] 001.89

ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ МЕТАЛО-ЛІПОСОМАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

С.М.Дроговоз, О.В.Стефанов, В.В.Слишков,
Г.С.Григор'єва

Українська фармацевтична академія

Інститут фармакології і токсикології АМН України

На різноманітних моделях ураження печінки у щурів вивчена фармакологічна дія нового гепатозахисного засобу – метало-ліпосомальної композиції (МЛК). Встановлено, що препарат проявляє протиокислювальну та мембраностабілізуючу дії. Доведена перспективність подальшого дослідження препарату з метою створення ефективного гепатопротектора.

Необхідність пошуку нових високоактивних і малотоксичних гепатопротекторних засобів та створення на їх основі лікарських препаратів пов'язана в першу чергу із збільшенням хімізації народного господарства та побуту, а також з використанням в терапевтичній практиці лікарських засобів, які мають гепатотоксичні властивості, та збільшенням частоти ураження органів гепатобіліарної системи [6]. З іншого боку, асортимент гепатопротекторів, які використовуються зараз в лікарській практиці, складається в основному з препаратів імпортного виробництва (окрім спілібору). Крім того, ефективність засобів цієї групи при лікуванні захворювань печінки не досить висока [7, 8].

Аналіз даних літератури показує, що найбільшу гепатозахисну активність має препарат есенціале, який являє собою комплекс есенціальних фосфоліпідів (холінфосфатидів) і вітамінів групи В [13]. Беручи до уваги важливість фізіологічної функції фосфоліпідів як основних структурних елементів клітинних мембран і мембран органел клітин, а також те, що комплексні сполуки металів, зокрема алюмінію, мають мембрано-протекторні та антиоксидантні властивості [12], була зроблена спроба створення на їх основі вітчизняного гепатопротектора, який є ліпосомальною композицією мембранних фосфоліпідів з комплексом металу.

Мета запропонованого дослідження полягає в з'ясуванні гепатозахисних властивостей цього препарату.

Методи дослідження.

В ролі експериментальних моделей ураження печінки були використані часткова гепатектомія, гостра ішемія печінки та її ураження при комбінованому введенні чотирьоххлористого вуглецю та етанолу. В ролі препаратів порівняння в дослідках використовували складові компоненти метало-ліпосомальної композиції (МЛК): ліпін — природний фосфатидилхолін (ліпосомальна композиція мембранних фосфоліпідів) і антраль — координаційна сполука алюмінію з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою кислотою, а також силібор (за гепатопротекторним ефектом) і вітамін Е (за антиоксидантною активністю).

Враховуючи те, що ефективна за гепатозахисною дією доза (ED_{50}) антралю складає 8 мг/кг [9], препарат вивчали в ізоефективній по відношенню до ED_{50} антралю дозі, а саме 88 мг/кг, а ліпін — в дозі, яка відповідає кількості фосфоліпідів в метало-ліпосомальній композиції, а саме 80 мг/кг. Силібор використовували в ED_{30} , яка дорівнює 25 мг/кг [1], вітамін Е — в ED_{50} , яка становить 50 мг/кг [14]. Експериментальну резекцію 2/3 печінки виконували за А.Фішером [3]. Вивчення функціональних та біохімічних показників стану цього органу проводили через чотири доби.

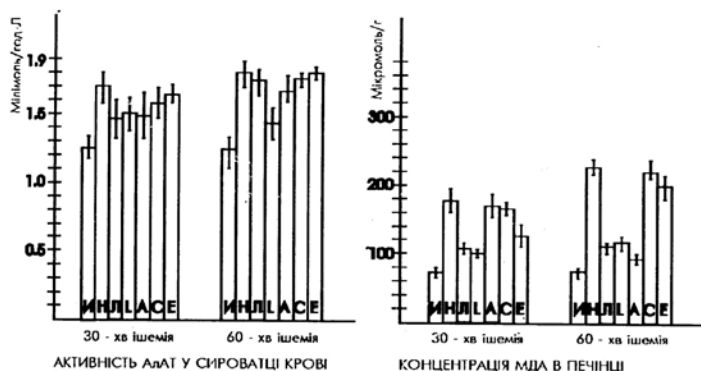
Загальновідомо, що одним з патогенетичних факторів в більшості захворювань печінки є

Таблиця 1

Вплив МЛК і препаратів порівняння на показники функціонального стану печінки при частковій гепатектомії

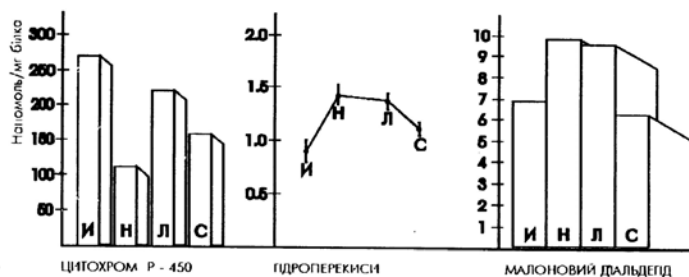
Умови досліджу	Сума жовчі за 3 години досліджу, мг /100	Концент-рація в жовчі, мг%		Хола-то-хо-лесте-рино-вий коефі-цієнт	Бромсульфа-лейнова проба		Вижи-ваємість %	Концентрація в сироватці крові						Концен-трація МДА в печінці, мк• моль/г
		Кис-лоти жов-чі	Хо-ле-сте-рин		Час поя-ви, хв	Час виді-лення, хв		АлАТ, ммоль/ год•л	АсАТ, ммоль/ год•л	Лужна фосфа-таза, Од/л	Загаль-ний білок, г%	За-гальні ліпіди, г/л	Глюко-за,мг%	
Тварини, яких лікували														
МЛК	944,4 ± 36,3	950,0 ± 108,7	20,2 ± 4,97	7,4 ± 1,40	32,6 ± 3,87	83,3	1,14 ± 0,11	0,84 ± 0,04	214,2 ± 60,0*	5,3 ± 0,23	5,26 ± 0,13	34,3 ± 11,99*	282,2 ± 27,01	
Ліпі-ном	1016, ± 74,1	828,4 ± 128,4	14,2 ± 2,63	7,1 ± 1,49	26,1 ± 3,94	87,5	1,58 ± 0,08	0,80 ± 0,02	262,7 ± 40,4*	5,3 ± 0,06	4,28 ± 0,09	36,7 ± 7,51	236,2 ± 0,23	
Антра-лем	1017,0 ± 105,7	1079,2 ± 129,1	39,1 ± 4,06	29,1 ± 5,08	9,0 ± 0,33	38,2 ± 3,43	85,7	1,50 ± 0,06	0,79 ± 0,03	457,5 ± 81,0	4,9 ± 0,17	4,58 ± 0,19	55,7 ± 3,35*	258,2 ± 24,20
Силі-бором	996,0 ± 88,8	1218,2 ± 94,6	52,6 ± 4,18	25,9 ± 4,68	8,4 ± 1,00	32,2 ± 2,16	85,7	1,43 ± 0,08	0,70 ± 0,03	304,3 ± 52,1	5,1 ± 0,14	5,14 ± 0,16	30,6 ± 6,40	260,3 С 20,02
Віта-міном Е	990,0 ± 61,2	1402,6 ± 14,2 ^х	58,4 ± 6,32	24,0 ± 3,62	7,2 ± 1,14	33,4 ± 4,20 [*]	85,7	1,56 ± 0,10	0,76 ± 0,05	400,0 ± 64,1	5,2 ± 0,16	5,80 ± 0,14 [*]	38,8 ± 7,90	189,8 С 14,20
Твари-ни, як-их не ліку-вали	831,6 ± 98,6	1056,4 ± 34,6 ^{**}	46,8 ± 9,40	26,5 ± 6,63	10,4 ± 1,15	44,2 ± 3,46 ^{**}	83,3	1,67 ± 0,11 ^{**}	0,73 ± 0,04 ^{**}	459,0 ± 66,3 ^{**}	5,0 ± 0,29 ^{**}	4,69 ± 0,25 ^{**}	23,4 ± 3,82 ^{**}	296,8 ± 36,20 ^{**}
Інтак-тні тва-рини	981,6 ± 42,1	1588,4 ± 220,4	63,8 ± 5,90	25,3 ± 3,89	6,8 ± 1,78	24,0 ± 5,51	100	0,85 ± 0,06	0,45 ± 0,03	37,6 ± 7,7	6,3 ± 0,25	6,33 ± 0,17	72,6 ± 4,09	70,1 ± 3,27

* $P < 0,05$ в порівнянні з нелікованими тваринами; ** $P < 0,05$ в порівнянні з інтактними тваринами



АКТИВНІСТЬ АЛАТ В СИРОВАТЦІ КРОВІ
КОНЦЕНТРАЦІЯ МДА В ПЕЧІНЦІ

Рис. 1. Вплив МЛК та препаратів порівняння на біохімічні показники при гострій ішемії печінки (І — інтактні тварини; Н — тварини, яких не лікували; Л — тварини, яких лікували МЛК; А — тварини, яких лікували ліпіном; А — тварини, яких лікували антралем; С — тварини, яких лікували силібором; Е — тварини, яких лікували вітаміном Е)



ЦИТОХРОМ Р-450
ГІДРОПЕРЕКСИ
МАЛОНОВИЙ ДІАЛЬДЕГІД

Рис. 2. Вплив МЛК на вміст цитохрому Р-450, гідроперексидів і малонового діальдегіду в мікросомах гепатоцитів щурів з комбінованим гепатитом (І — інтактні тварини; Н — тварини, яких не лікували; Л — тварини, яких лікували МЛК; С — тварини, яких лікували силібором)

гіпоксія [5]. Нами було проведене дослідження ефективності МЛК при гострій ішемії печінки. Під загальним наркозом тваринам робили перев'язку судинної ніжки лівої та середньої долей печінки на 30 та 60 хвилин. Після закінчення досліду вивчали функціональні показники печінки тварин.

Ураження печінки викликали комбінованим введенням чотирьоххлористого вуглецю та етанолу за методом М.П.Скакуна і С.Ф.Ковальчука [11].

Обробку функціональних і біохімічних показників стану печінки проводили через сім діб. Оцінку жовчотворної функції печінки здійснювали за методом М.П.Скакуна [11]. Протягом останньої години досліду визначали поглинально-видільну функцію печінки за допомогою бромсульфалеїнової проби [3]. В одержаній жовчі встановлювали концентрацію жовчних кислот та холестерину, а по їх співвідношенню — холато-холестериновий коефіцієнт [10]. З метою оцінки ступеня інтенсивності цитолізу гепатоцитів у сироватці крові визначали активність маркерних ферментів цитолізу: аланін- та аспаратамінотрансферази [18] і лужної фосфатази [9]. Крім того, вивчали вміст у крові загального білка, загальних ліпідів і глюкози [9], в мікросомах печінки — вміст цитохрому Р-450 [17], малонового діальдегіду [4], гідроперексидів [16] і спектр фосфоліпідів [2]. Зміни морфологічної структури ге-

патоцитів вивчали методом електронної мікроскопії.

Результати та їх обговорення.

В результаті проведеної роботи було встановлено, що МЛК проявляє гепатозахисну дію у всіх вивчених моделях патології печінки. Під дією препарату після резекції печінки (табл. 1) у тварин значно покращувалась одна з її основних функцій — жовчотворна (збільшувалась швидкість секреції жовчі) і пов'язана з нею поглинально-видільна функція (скорочувався час поглинання і виділення барвника на 83% і 57,4% відповідно). Крім того, спостерігалось значне зниження активності реакцій переокислення ліпідів в гепатоцитах і, як наслідок, обмеження цитолітичного синдрому.

Результати дослідів, направлених на визначення ефективності МЛК при гострій ішемії печінки (рис. 1), свідчать про те, що в залежності від різної тривалості припинення кровообігу в цьому органі препарат виявляє також і виражену антиокислювальну дію (на 68,5% та на 77,2% при 30-ти та 60-хвилинній ішемії відповідно).

Цей ефект супроводжується мембраностабілізуючою активністю, яка спостерігається лише при 30-хвилинній гіпоксії печінки.

При комбінованому токсичному ураженні печінки (табл. 2) застосування МЛК сприяло зниженню активності процесів перекисного окислення в печінці (на 40%) і обмеженню цитолізу гепатоцитів (активність АЛАТ і АсАТ знижувалась на 60%). Спостерігалась нормалізація жовчотворної та поглинально-видільної функцій

Таблиця 2

Вплив МЛК та препаратів порівняння на показники функціонального стану печінки при комбінованому гепатиті

Умови досліджу	Сума жовчі за 3 години досліджу, мг/год	Концентрація в жовчі, мг%		Холато-холестеринний коефіцієнт	Бромсульфалейнова проба		Виваживість	Концентрація в сироватці крові					Концентрація МДА в печінці, мкмоль/л
		Кислоты жовчі	Холестерин		Час появи, хв	Час виділення, хв		АлАТ, ммоль/гл	АсАТ, ммоль/гл	Лужна фосфатаза, Од/л	Загальний білок, %	Загальні ліпіди, г/л	
Тварини, яких лікували													
МЛК		1069,2 ± 99,4**	1018,4 ± 497,5	63,11 с 8,61	13,8 ± 2,95	6,4 ± 0,46	38,0 ± 6,22	75,0	1,74 ± 0,10	1,08 ± 0,07	1214,0 ± 196,7	7,76 ± 0,27	4,18 ± 0,10
Ліпіном	865,0 ± 78,5	1390,0 ± 403,2	87,3 ± 25,55	17,5 ± 3,01	7,2 ± 0,55	56,5 ± 7,08	75,0	1,57 ± 0,21	1,32 ± 0,10	1488,3 ± 130,5	8,85 ± 0,30	5,12 ± 0,11	246,0 ± 17,52
Антра-лем	939,6 ± 36,3**	1512,4 ± 31,0**	87,8 ± 10,78	17,9 ± 1,74	6,8 ± 0,52	34,6 ± 2,66	62,5	1,79 ± 0,20	1,27 ± 0,12	1438,0 ± 234,3	8,82 ± 0,56	4,91 ± 0,60	254,0 ± 27,4
Силі-бором	1014,2 ± 64,3**	1384,2 ± 58,4**	61,91 ± 8,44	22,4 ± 3,17**	8,2 ± 0,34	39,2 ± 4,28	75,0	2,32 ± 0,12	1,42 ± 0,11	1326,0 ± 116,7	8,86 ± 0,28	4,52 ± 0,10	240,9 ± 18,41
Віта-міном Е	1088,0 ± 52,9**	1406,8 ± 118,2**	51,4 ± 11,93	27,4 ± 9,91	8,6 ± 0,26	42,1 ± 6,14	62,5	2,45 ± 0,11	1,52 ± 0,10	1492,0 ± 124,4	8,14 ± 0,21	5,16 ± 0,12	199,1 ± 14,26
Твари-ни, яких не ліку-вали	686,4 ± 21,5*	699,2 ± 49,6	66,7 ± 6,43	10,6 ± 0,44*	13,6 ± 0,46	61,0 ± 1,52	62,5	2,73 ± 0,24	1,67 ± 0,13	1512,0 ± 167,8	7,52 ± 0,17	4,49 ± 0,23	297,6 ± 15,56
Інтакт-ні тва-рини	988,8 ± 43,8	1398,4 ± 345,5	51,82 ± 2,31	27,0 ± 6,21	5,8 ± 0,18	31,2 ± 1,21	100	1,15 ± 0,09	0,72 ± 0,04	987,0 ± 71,8	10,18 ± 0,91	5,88 ± 0,11	92,4 ± 4,60

* P<0,05 в порівнянні з інтактними тваринами; ** P<0,05 в порівнянні з тваринами, яких не лікували

печінки. При гострій ішемії печінки МЛК перевищує по ефективності силібор і вітамін Е, але поступається по антиокислювальній дії антралю, а по мембранопротекторному ефекту — ліпіну при 60-хвилинному припиненні кровообігу.

При використанні МЛК в умовах модельного ураження печінки чотирьоххлористим вуглецем в сполученні з етанолом в мікросомах печінки тварин спостерігається збільшення вмісту цитохрому Р-450 (рис. 2) в порівнянні з тваринами, яких не лікували. Це свідчить про зменшення під дією препарату виснаження природної антиоксидантної

системи печінки, яке виникало внаслідок дії гепатотоксинів, що вводились. На відміну від тварин, яких лікували силібором, МЛК нормалізує даний показник більш ніж вдвічі активніше в порівнянні з референс-препаратом. Під дією МЛК та силібору помітна тенденція до нормалізації основних класів фосфоліпідів: фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну і фосфатидилсерину.

Механізм реалізації гепатозахисного ефекту МЛК, мабуть, пов'язаний з його втручанням в процес перекисного окислення ліпідів. Антиоксидантна дія МЛК забезпечується наявністю в його складі антралю, який, приймаючи участь в про-

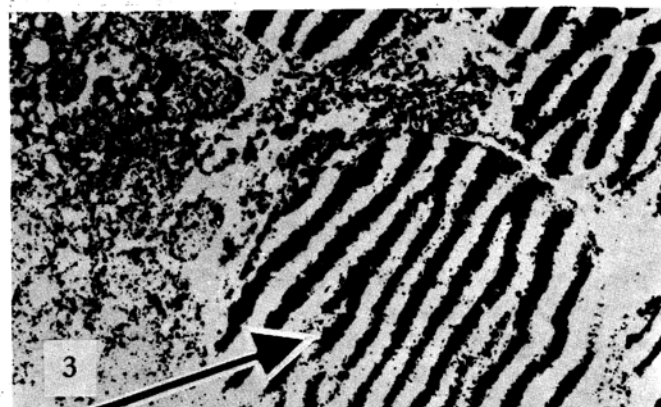
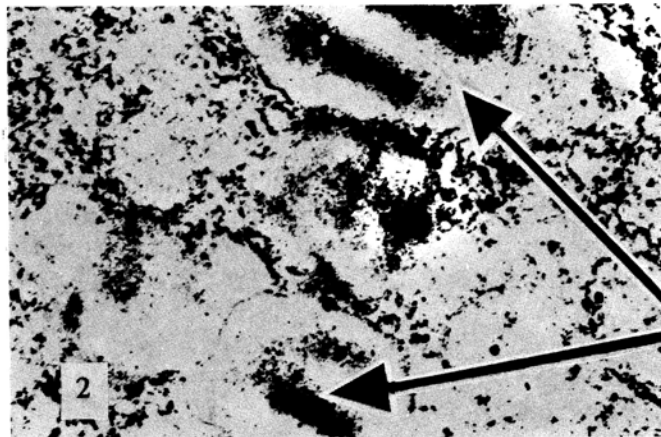
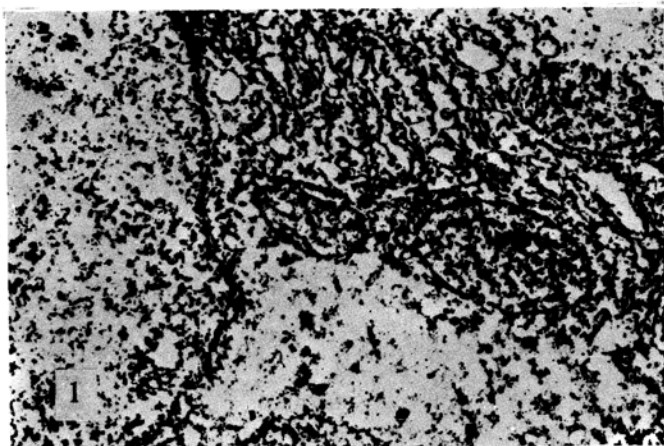


Рис. 3. Вплив МЛК (1) і силібору (2) на ультраструктуру гепатоцитів щурів з комбінованим гепатитом в порівнянні з групою тварин, яких не лікували (3). Ліпідні включення позначені стрілками.

цесі перекисного окислення ліпідів на стадії утворення вільних радикалів, гальмує появу дегенеративних наслідків ліпопероксидації мембран гепатоцитів. З іншого боку, антирадикальний ефект антралю можна пояснити втручанням іону алюмінію в процес мітосомального окислення шляхом конкурентних взаємовідносин з іонами заліза, що входять до складу сукцинат-дегідрогеназоцитохромної системи [12]. Електронно-мікроскопічну картину печінки тварин, які одержували тетрахлорметан та етанол і лікувались МЛК, порівнювали із станом печінки інтактних щурів, а також тварин, яких лікували препаратом порівняння — силібором. В результаті лікування МЛК щурів, у яких моделювали гепатит, були відмічені значна активація репаративних внутрішньоклітинних процесів, що полягала в нормалізації структури мітохондрій, розвитку ендоплазматичної сітки, накопиченні в гепатоцитах глікогену, зменшенні кількості ліпідних включень і жовчовмісних лізосом (рис. 3). Все це свідчить про те, що під дією МЛК синтетичні внутрішньоклітинні процеси починають превалювати над катаболітичними. В групі тварин, що з лікувально-профілактичною метою одержували силібор після моделювання гепатиту, в найменшій мірі була відмічена стабілізація ультраструктурної архітекτονіки печінки. В цій групі тварин (як і в групі нелікованих щурів) спостерігаються деструктивні та дистрофічні порушення.

Перевага МЛК над антралем, на нашу думку, може пояснюватись тим, що ліпосомальна композиція мембранних фосфоліпідів, яка входить до складу МЛК, забезпечує, можливо, більш швидке проникання антралю в уражені клітини печінки, що сприяє підвищенню його біодоступності та ефективності. Крім того, покращення під дією

МЛК таких функцій печінки, як білок-, холестерин- та глікогенсинтезуюча, певно, також сприяє реалізації гепатопротекторної дії препарату.

ВИСНОВКИ

1. МЛК є перспективним фармакологічним препаратом, який селективно коригує порушені функції печінки.

2. Механізм гепатопротекторної дії МЛК, певно, реалізується через наявність протиокислювальних та мембраностабілізуючих ефектів, які сприяють поліпшенню основних параметрів обміну речовин в гепатоцитах, а також через вміст ліпосомальної композиції мембранних фосфоліпідів, які підвищують біодоступність препарату.

3. На основі експериментального вивчення МЛК в умовах різних моделей патології печінки доведена перспективність подальшого дослідження препарату з метою створення пріоритетного в порівнянні з силібором гепатопротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антошин Ю.В. Применение витаминов Е и В₆ для профилактики и лечения экспериментальной дистрофии печени, вызванной гидразингидратом // Гигиена труда и профессиональных заболеваний. — 1980. — № 9. — С. 43-44.
2. Биологические мембраны. Методы / Под ред. Дж.Финдлера и У.Эванса. — М., 1990. — С. 157-165.

3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. *Практическая гепатология*. – Рига: Звайгзне, 1984. – 406 с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. *Перекисное окисление липидов в биомембранах*. – М., Наука. – 1972. – 252 с.
5. Воронов Г.Г., Лукиенко П.И., Бушма М.И. Изменение активности ферментов гидроксилирующей системы эндоплазматического ретикула печени крыс при ишемии // *Фармакология и токсикология*. – 1982. – Т. 45, N 1. – С. 54-58.
6. Галенко З.Н. Распространенность социально наиболее значимых болезней органов пищеварения среди населения Украины и состояние ее специализированной гастроэнтерологической службы // *Гастроэнтерология*. – 1992. – Вып. 24. – С. 3-6.
7. Гневашева Т.И., Штанько С.И. Наблюдения по использованию легалона, эссенциале и лив-52 в комплексной терапии вирусных гепатитов // *2-й Всероссийский съезд инфекционистов*. – Кемерово, 1983. – С. 169-171.
8. Кипишидзе Н.П., Самадашвили А.Г. К вопросу лечения хронических заболеваний печени препаратом эссенциале // *Актуальные вопросы гастроэнтерологии*. – Тбилиси, 1981. – С. 64-66.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии*. – Минск: Беларусь. – 1982. – 266 с.
10. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // В.П.Мирошниченко, Л.Л.Громашевская, М.Г.Касаткина, Г.А.Казачек // *Лабораторное дело*. – 1978. – N 3. – С. 149-153.
11. Скакун Н.П., Ковальчук С.Ф. Эффективность антиоксидантов при комбинированном поражении печени четыреххлористым углеродом и этанолом // *Фармакология и токсикология*. – 1987. – Т. 50, N 3. – С. 97-100.
12. Сахарова Т.С. Поиск и фармакологическое изучение гепатозащитных средств в ряду металлокомплексов производных фенилантраниловых кислот: Автореф.дис. ... канд.фармац.наук. – Харьков, 1989. – 21 с.
13. Сравнительная характеристика гепатозащитных препаратов при хроническом активном гепатите и циррозах печени в активной фазе // Л.А.Порохняк, В.Н.Хворостинка, С.М.Дрогозов и др. – Киев, 1986. – Вып. I. – 2 с.
14. Шапоренко А.И. Влияние силибину на холатообразовательную функцию печени и течение хронического гепатита и цирроза печени: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. – Харьков, 1983. – 20 с.
15. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. – Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1961. – 215 с.
16. Ohkava H., Ohshi N., Jodi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal.Biochem.* – 1979. – Vol. 95. – P. 351-358.
17. Omura T., Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. II. Solubilisation, purification and properties // *J.Biol.Chem.* – 1964. – Vol. 239, N 7. – P. 2379-2385.
18. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutaminic oxalacetic and glutaminic pyruvic transaminases // *Am.J.Clin.Pathology*. – 1957. – Vol. 28, 1. – P. 56-59.

УДК 615.012/014:616.36-053.2/6:577.122.53] 001.89

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТАЛЛО-ЛИПОСОМАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ

С.М.Дрогозов, А.В.Стефанов, В.В.Слышков, А.С.Григорьева
На разных моделях патологии печени у крыс изучено фармакологическое действие нового гепатозащитного препарата — металло-липосомальной композиции (МЛК). Установлено, что препарат обладает противooksидательным и мембраностабилизирующим действием. Доказана перспективность его дальнейшего изучения с целью создания эффективного гепатопротектора.

UDC 615.012/014:616.36-053.2/6:577.122.53] 001.89

PRE-CLINICAL RESEARCH OF METAL-LIPOSOMAL COMPOSITION ACTION

S.M.Drogovoz, A.V.Stefanov, V.V.Slyshkov, A.S.Grigoryeva
On the basis of study different models of liver pathology by rats it was analysed pharmacological, antioxidant and membranestabilizing properties of new substance - metal-liposomal composition. Prospect and expedience of future research of this substance with the aim of creation effective hepatoprotector have been shown.

Рекомендована д.ф.н., професором Б.А.Самурою

УДК 615.45.001.5:611.66

ВЕНТТОКОЛ – НОВИЙ ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТОКОЛІТИК

І.М.Риженко, С.М.Дроговоз, С.Я.Скачілова, Е.Ф.Зуєва, Г.В.Зайченко

Українська фармацевтична академія

Російський науковий центр з безпеки біологічно активних речовин

Запропонована ін'єкційна лікарська форма венттокол, розроблена на основі похідних сальбутамолу. Препарат має виражену токолітичну дію. Венттокол проходить клінічні випробування як засіб, що пролонгує вагітність при загрозі передчасних пологів.

Проблема профілактики та лікування невиношування вагітності займає одне з провідних місць в акушерстві. За даними акушерської статистики частота довільних абортів та передчасних пологів коливається від 10 до 25% від числа всіх випадків вагітності. Недоношування залишається основною причиною перинатальних захворювань і смертності. Так, 40-60% померлих складають діти, які передчасно народились [5]. В зв'язку з цим вирішення даної проблеми має не тільки важливе медичне, але й соціальне значення.

Причини недоношування надзвичайно різноманітні і залежать від багатьох чинників. Тому для лікування даної патології застосовують патогенетичну терапію, маючи на увазі зупинку або послаблення скорочувальної діяльності матки, що вже почалася, за допомогою різних фармакологічних засобів. Фармакологічна корекція проводиться з використанням ефективних препаратів-токолітиків, які пролонгують вагітність. Серед відомих та широко вживаємих в акушерській практиці токолітичних засобів провідне місце займають В₂-адреноміметики [3, 8]. Арсенал останніх представлений виключно препаратами закордонного виробництва: партусистеном фірми «Берінгер» (Югославія), бриканілом фірми «Астра» (Швеція), фенотеролом фірми «Польфа» (Польща), ритодріном, гініпралом фірми «Хемі Мінц» (Австрія). Найефективнішим токолітичним препаратом за даними літератури є партусистен [2, 4, 11]. Однак,

більшість токолітиків, що застосовуються на практиці, виявляє ряд побічних ефектів на організм вагітних жінок і викликає зниження АТ, тахікардію, розширення артеріол серця, тремор рук, нудоту, блювоту [6, 7].

Таким чином, відсутність в асортименті сучасних ліків вітчизняних токолітиків, які б за своєю активністю не поступалися закордонним аналогам і не виявляли при цьому побічної дії на організм матері та плоду, свідчить про те, що дана клінічна проблема ще далека від остаточного вирішення. Тому актуальним є пошук нових високоефективних та малотоксичних речовин, схожих за дією з партусистеном.

За даними літератури сальбутамол (вентолін) виробництва Польщі та Югославії за структурою та дією близький до інших В₂-адреностимуляторів і виявляє не тільки бронхорозширюючу дію, але й викликає послаблення маточних скорочень [10]. Abel M.H. та інші [9] довели ефективність його використання для запобігання передчасних пологів у оваріоектомованих щурів, які одержували естрогени в пізні строки вагітності. На відміну від інших В₂-адреноміметиків препарат в терапевтичних дозах не викликає тахікардії і не впливає на АТ.

Отримані також позитивні клінічні результати застосування одного з похідних сальбутамолу — сальбупарту у жінок з загрозою передчасних пологів [1]. Автори переконливо показали наявність сильного токолітичного ефекту цього препарату, що дає підставу для його вживання у вагітних жінок з загрозою недоношеності плоду як дуже перспективного препарату. При цьому сальбупарт не спричиняє шкідливої дії на плід.

Таким чином, все вищезгадане викликає безсумнівний інтерес у дослідників і свідчить про те, що похідні сальбутамолу — це перспективна група для пошуку речовин, на основі яких можна створити новий конкурентоспроможний токолітичний препарат.

Метою даної роботи було вивчення токолітичної активності нового препарату венттоколу та проведення порівняльного аналізу його дії з дією найбільш поширених в акушерстві закордонних аналогів (партусистену, бриканілу, орципреналіну сульфату). Діючою субстанцією венттоколу є сальбутамолу гемісукцинат (савентол). Савентол та венттокол (ампули 0,05% і 0,1% по 5 мл) були розроблені в лабораторії хімії та технології лікарських засобів РНЦАБР (м. Купавна) під керівництвом доктора хімічних наук С.Я.Скачілової. Фармакологічні дослідження проведені на кафедрі фармакології УкрФА.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проводили на вагітних тваринах: на самках білих щурів лінії Вістар (20-21-й день) масою 300±350 г, на морських свинках (50-й день) масою 750±800 г та на кролях (20-й день) масою 2,5±3,0 кг.

Токолітичну активність венттоколу та препаратів порівняння (партусистену, бриканілу, орципреналіну сульфату) вивчали на ізольованому міометрію вагітних щурів. В умовах цілісного організму досліджували вплив венттоколу як на спонтанну скорочувальну активність при одnorазовому внутрішньовенному введенні в дозах 25, 50, 100 мкг/кг, так і на фоні її гіперстимуляції окситоцином з наступним визначенням ефективної дози. Окситоцин (Угорщина) вводили внутрішньовенно у здвоєній пороговій дозі, яка для самок щурів складала 0,5 ЕД/кг, для морських свинок — 0,05 ЕД/кг, для кролів — 0,005 ЕД/кг.

Токолітичну активність венттоколу оцінювали при його введенні самкам морських свинок та кролям в дозі, що дорівнює ЕД₅₀ для щурів (28,8 мкг/кг), на фоні активації скорочувальної активності матки.

При статистичній обробці результатів дослідження враховували такі показники: частоту, амплітуду, тонус матки, час настання токолітичного ефекту та його тривалість.

Результати та їх обговорення. Токолітичну активність венттоколу на ізольованому міометрію досліджували у концентраціях від $5 \cdot 10^{-9}$ г/мл до $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл (табл. 1). З даних таблиці слідує, що венттокол значно скорочував довжину амплітуди, зменшував тонус матки та тривалість маточних скорочень. Із збільшенням концентрації підвищувався токолітичний ефект препарату. Середня ефективна концентрація венттоколу (ЕС₅₀) дорівнювала $7,9 \cdot 10^{-9}$ г/мл, що свідчить про високий ступінь його токолітичної дії.

Таблиця 1

Вплив венттоколу на скорочувальну функцію ізольованої матки вагітних щурів

Умови досліджу	Концен-трація, г/мг	Зміна показників скорочувальної функції матки			
		Частота	Амплі-туда	Трива-лість скоро-чення	Тонус ↓
Вихідні дані					
n = 6		4,6 ±0,3	15,2 ±2,5	9,1 ±1,1	4,5 ±1,6
n = 6		3,5 ±0,5	11,0 ±1,5	13,9 ±2,5	0,9 ±0,4
n = 6		3,8 ±0,3	14,9 ±2,7	13,5 ±2,3	2,0 ±0,8
Венттокол					
n = 6	5•10 ⁻⁹	5,2 ±0,6 +13,0	9,1 ±2,5 -40,1	7,9 ±0,6 -12,3	-3,6 ±1,6 ^x 8,1
n = 6	5•10 ⁻⁸	3,5 ±0,9 0	3,5 ±0,8 ^x -68,1	10,3 ±3,3 -26,2	-9,8 ±2,5 ^x 10,7
n = 6	5•10 ⁻⁷	4,0 ±0,3 +5,3	3,5 ±0,9 ^x -76,5	8,2 ±0,2 ^x -39,2	-9,1 ±1,5 ^x 11,1

-; + — зменшення або збільшення (%) показників скорочувальної функції матки під впливом венттоколу по відношенню до вихідних даних в тих же досліджах;

n — зменшення (в мм) тонусу матки під впливом венттоколу по відношенню до вихідних даних в тих же досліджах;

x — ($P \leq 0,05$) — різниця достовірна по відношенню до вихідних даних

Результати вивчення таких відомих стимуляторів В₂-адренорецепторів матки, як партусистен, бриканіл та орципреналіну сульфат, свідчать про їх значний інгібуючий вплив на ритмічний та тонічний компоненти скорочувальної активності міометрію. В ході проведених дослідів встановлені ЕС₅₀ для партусистену — $2,5 \cdot 10^{-9}$ г/мл, для бриканілу — $5,0 \cdot 10^{-7}$ г/мл та орципреналіну сульфату — $6,3 \cdot 10^{-8}$ г/мл. Отже, по здатності пригноблювати скорочувальну функцію матки вагітних щурів венттокол лише в 3,2 рази поступається партусистену, але в 6,3 та 7,9 рази перевищує дію бриканілу та орципреналіну сульфату.

Вивчення впливу венттоколу на спонтанну скорочувальну функцію матки вагітних щурів при внутрішньовенному введенні показало, що в дозі 25 мкг/кг на протязі всього періоду спостере-

Таблиця 2

Вплив венттоколу на скорочувальну функцію матки вагітних щурів

Час спостереження (хв)	Зміна показників скорочувальної діяльності матки в різні періоди спостереження при внутрішньовенному введенні венттоколу у дозах:								
	25 мкг/кг (n=7)			50 мкг/кг (n=8)			100 мкг/кг (n=7)		
	частота	амплітуда	тонус ↓	частота	амплітуда	тонус ↓	частота	амплітуда	тонус ↓
Вихідні дані									
0-3	2,7±0,4	21,9±3,9	3,4±1,3	3,0±0,4	15,7±2,6	1,3±0,3	3,0±0,4	19,3±1,9	1,3±0,5
Венттокол									
0-3	2,3±0,4 -14,8	12,3±2,8 ^x -43,8	0,3±0,2 ^x 3,1	2,9±0,4 -3,3	7,3±2,2 ^x 53,5	-0,3±0,2 ^x 1,6	3,1±0,8 +4,6	9,5±2,4 ^x -50,8	0,4±0,3 0,9
4-6	2,4±0,4 -11,1	9,6±2,7 ^x -49,8	-1,9±1,2 ^x 5,3	2,5±0,6 -16,6	5,6±2,2 ^x -64,3	-0,8±0,6 ^x 2,1	2,1±0,7 -30,0	4,9±1,3 ^x -74,6	-1,3±0,5 ^x 2,6
7-9	1,8±0,3 -33,3	10,4±2,5 ^x -52,5	-1,9±1,6 ^x 5,3	1,8±0,4 ^x -41,7	4,6±1,8 ^x -68,5	-1,3±0,8 ^x 2,6	1,1±0,3 ^x -63,3	4,3±0,8 ^x -77,8	-1,8±0,5 ^x 3,1
10-12	2,6±0,4 -3,7	15,0±3,3 -31,5	-0,4±0,3 ^x 3,8	1,9±0,6 -37,3	4,2±1,4 ^x -73,2	-3,2±0,9 ^x 4,5	0,9±0,1 ^x -71,4	3,2±1,0 ^x -88,3	-2,6±0,9 ^x 3,9
13-15	2,4±0,6 -11,1	19,4±4,9 -11,4	0,3±0,2 ^x 3,1	1,1±0,5 ^x -46,0	2,8±1,1 ^x -75,4	-3,1±1,0 ^x 4,5	1,4±0,1 ^x -52,0	4,1±1,4 ^x -78,5	-2,5±1,0 ^x 3,9
31-33	1,7±0,4 -37,0	13,2±1,8 ^x -39,7	-2,7±1,4 ^x 6,1	1,8±0,8 -41,6	1,2±0,3 ^x -92,2	-5,1±0,9 ^x 6,1	2,6±0,6 -14,3	4,9±0,3 ^x -74,1	-2,9±1,1 ^x 4,2
46-48	1,6±0,4 -40,7	14,2±4,0 -35,2	2,6±1,1 0,8	1,3±0,4 ^x -58,3	3,3±0,9 ^x -79,2	-5,2±1,8 ^x 6,5	1,7±0,4 ^x -43,0	5,9±2,1 ^x -69,1	-3,9±1,0 ^x 5,2
61-63	2,0±0,6 -25,9	7,2±3,4 ^x -67,1	0,8±0,7 2,6	1,4±0,4 -54,0	1,7±1,3 ^x -88,9	-5,0±2,4 ^x 6,3	2,4±0,6 -20,0	4,3±0,6 ^x -77,7	-4,6±1,9 ^x 5,9
73-75	1,7±0,3 ^x -37,0	9,7±3,6 ^x -55,7	-0,8±0,7 4,2	2,3±0,8 -25,0	3,0±1,3 ^x -80,6	-3,8±2,7 ^x 5,1	1,6±0,4 ^x -46,7	6,1±2,1 ^x -68,4	-4,9±1,6 ^x 6,2

-, + – зменшення або збільшення (%) показників скорочувальної функції матки під впливом венттоколу по відношенню до вихідних даних;

↓ – зменшення (в мм) тонуусу матки по відношенню до вихідних даних;

x – ($P \leq 0,05$) – різниця достовірна по відношенню до вихідних даних.

ження (75 хв) не відмічено стабільності в зміні показників скорочувальної активності міометрію (табл. 2). Лише у 42,9% взятих для дослідження тварин венттокол вже з перших хвилин і до кінця дослідження зменшував амплітуду скорочень, які відновлювали свою початкову інтенсивність тільки після введення окситоцину.

У решти щурів (57%) амплітуда скорочень самостійно відновлювалась до вихідного рівня, а потім знову знижувалась. Динаміка зміни величини тонічної напруги міометрію була аналогічною.

В дозах 50 і 100 мкг/кг венттокол викликав виражену релаксацію гладкої мускулатури матки, яка характеризується спочатку значним зменшенням величини амплітуди, базального тонуусу, а в подальшому і більш рідкими скороченнями. До кінця дослідження тільки у частини тварин після

введення окситоцину амплітуда скорочень відновлювалась до вихідного рівня. У інших тварин величина скорочень так і не досягла вихідного значення. Середньоефективна доза венттоколу на 4-й-6-й хвилині від початку введення становила 28,8 мкг/кг, що свідчить про сильну токолітичну дію препарату.

Визначення активності венттоколу в дозі, яка дорівнює ЕД₅₀, на фоні попередньої стимуляції міометрію щурів окситоцином показало, що на 4-й-6-й хвилині відмічалось ще інтенсивніше зниження маточних скорочень (на 21,9%) в порівнянні з дією препарату на спонтанну скорочувальну активність. Виразений токолітичний ефект препарат проявляв і на індуковану окситоцином скорочувальну функцію матки вагітних морських свинок та самок кролів. Зразу ж після введення венттоколу морським свинкам спо-

стерігалось зменшення амплітуди скорочень на 36% ($P < 0,05$), а через 4 хвилини відмічалось статистично вірогідне уповільнення ритму на 56,3% поряд із зниженням базального тонуусу матки (на 19,2 мм). Протягом усього періоду спостереження токолітичний ефект на гістерограмах був чітко вираженим. Аналогічних змін зазнали й показники гістерограм під впливом венттоколу, введеного самкам кролів. Його релаксуюча дія на матку також була сильною і тривалою.

Таким чином, наведені результати вказують на виражену активність венттоколу, вивчену на моделі ізольованого міометрію, а також в умовах цілісного організму тварин та його дію як на

спонтанну скорочувальну активність матки, так і на фоні її активації окситоцином.

ВИСНОВКИ

1. Проведене експериментальне дослідження показало, що венттокол, який належить до похідних салбутамолу, відрізняється вираженою токолітичною дією по відношенню до спонтанної скорочувальної активності матки вагітних тварин.

2. За фармакологічною активністю венттокол наближається до партусистену і значно перевершує по дії бриканіл та орципреналіну сульфат.

3. Венттокол успішно пройшов першу фазу клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атанасов Д., Васильева Н., Кацарова М. // *Новости фармации и медицины*. – 1988. – №2. – С. 43-45.
2. Крутьковская Н.П., Кудрина Е.А., Кирющенко А.П. // *Плацентарная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика и терапия): Респ. сб. научн. тр./ Под ред. чл. кор. АМН СССР Г.М.Савельевой*. – М., 1984. – С. 70-73.
3. Кудрин Е.А., Омеляненко А.И., Белоглазова С.В. // *Акушерство и гинекология*. – 1988. – №2. – С. 5-9.
4. Панкратова В.В., Мац М.Н., Корхов В.В. // *Акушерство и гинекология*. – 1985. – №8. – С. 62-63.
5. Сидельникова В.М. *Невынашивание беременности*. – М.: Медицина, 1986. – 176 с.
6. Хоукинс Д.Ф., Хиллиер К. *Клиническая фармакология при беременности*. – М., 1987. – Т. 1 – С. 256-281.
7. Чез Р.А. *Преждевременные роды*. – М., 1984. – С. 117-139.
8. Шалыпина В.Г., Ракитская В.В., Абрамченко В.В. *Адренергическая инверсия матки*. – Л.: Наука, 1988. – 143 с.
9. Abel M.N., Hollingsworth M. // *G. Reprod. and Fertil.* – 1986. – Vol. 77, №2 – P. 568-599.
10. Lipshitz I., Baillie P. // *South African med. G.* – 1976. – Vol. 50. – P. 1973-1977.

УДК 615.45.001.5:611.66

ВЕНТТОКОЛ – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ТОКОЛИТИК

И.М.Рыженко, С.М.Дроговоз, С.Я.Скачилова, Э.Ф.Зуева, А.В.Зайченко

Предложена разработанная на основе производных салбутамолу инъекционная лекарственная форма венттокол. Препарат обладает выраженным токолитическим действием. Венттокол проходит клинические испытания в качестве средства, пролонгирующего беременность при угрозе преждевременных родов.

UDC 615.45.001.5:611.66

VENTTocol IS NEW LONG-TERM TOCOLYTIC

J.M.Ryzhenko, S.M.Drogovoz, S.Ya.Skachilova, E.F.Zuyeva, A.V.Zaychenko

New injection medicine venttocol on the basis derivatives of salbutamol has been proposed. Preparation possesses a strongly pronounced tocolytical activity. Venttocol is now on clinical probation as a means of prolongation of pregnancy by the threat of miscarriage.

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.461.054.11:547.553.07/001.89

СИНТЕЗ ТА БУДОВА N-АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНОАЦЕТОФЕНОНУ

В.П.Черних, В.І.Макуріна, Л.І.Боряк

Українська фармацевтична академія

З метою встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою та фармакологічними властивостями були синтезовані 4-ацетиланіліди маленової, фумарової, малеїнової та глутарової кислот, їх натрієві та кальцієві солі. Для одержаних сполук досліджувались ІЧ-, УФ-, ПМР-спектри, а також кислотні основні властивості.

В попередньому повідомленні [1] нами представлені характеристики виявлених на різних моделях променевої хвороби радіозахисних властивостей 4-ацетилсукцинілової кислоти та її натрієвої і кальцієвої солей. Натрієва сіль названої кислоти проявляє також виражений антифібринолітичний ефект і має низьку токсичність [2]. Сприятливе сполучення фармакологічних властивостей вказаної сполучки, які доповнюють одна одну, свідчить про перспективність пошуку ефективних радіопротекторів в ряду N-ацильних похідних 4-аміноацетофенону.

Порівнюючи отримані нами результати з даними літератури [3], ми зробили висновок, що натрієва сіль 4-ацетилсукцинілової кислоти (Na-АСК) за фізіологічних умов може гідролізуватися за зв'язком $\text{HN}-\text{CO}$ з утворенням сукцинату натрію та 4-аміноацетофенону (4-ААФ). Останній відомий як метгемоглобіноутворювач [3] з радіозахисними властивостями за рахунок розвитку транспортної гіпоксії, яка вважається одним з універсальних факторів підвищення резистентності організму.

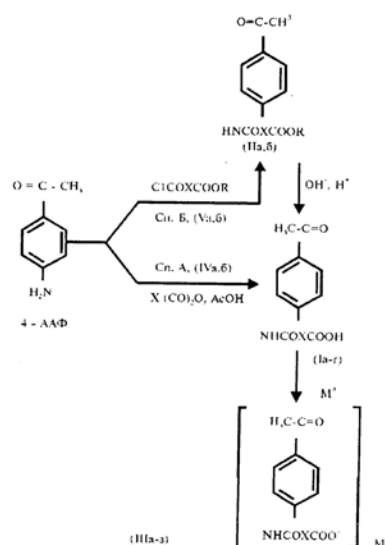
Аналіз результатів, представлених в роботі [3], дозволяє відмітити суттєві недоліки 4-ААФ та його структурних аналогів як потенційних радіопротекторів. Перш за все, привертає увагу значна токсичність і високі дози, в яких названі речовини проявляють радіозахисний ефект. Крім того, транспортна гіпоксія, викликана

амінофенонами, може призвести до серйозного функціонального розладу організму.

Токсичність багатьох радіопротекторів і амінофенонів, в тому числі їх небажані побічні дії визначили пошук радіозахисних речовин серед природних нутрієнтів людини. В зв'язку з цим інтерес становлять субстрати циклу Кребса. Позитивний вплив введеного нами в структуру 4-ААФ молекулярного фрагмента янтарної кислоти [1] на прояв радіозахисної активності поряд із суттєвим зниженням токсичності та ефективної дози спонукав нас синтезувати N-ацильні похідні 4-ААФ, для чого в ролі ацильного компонента були використані маленова, фумарова, малеїнова та глутарова кислоти.

Синтез 4-ацетиланілідів дикарбонових кислот та їх похідних здійснювався за схемою:

Кислоти (Ів, г), які містять стійкі ангідриди, отримані безпосередньо з 4-ААФ без стадії утворення проміжних продуктів (спосіб А). В разі ви-



користання маленової та фумарової кислот виникла необхідність використання галогенангідридів відповідних моноефірів (IVa, б) в ролі ацилюючих реагентів, взаємодією яких з 4-

ААФ синтезували ефіри (IIa, б), з яких потім отримували кислоти (Ia, б) (спосіб Б).

Моноетоксималонілхлорид (Va) синтезували за методикою [4] шляхом взаємодії діетилового ефіру з розрахованою кількістю тіонілхлориду та наступною вакуумною розгонкою. Аналогічно з малеїнового ангідриду був отриманий хлорангідрид монометилового ефіру фумарової кислоти (Vб). Синтез метилового ефіру 4-ацетилфумаранілової кислоти (IIб) був здійснений шляхом взаємодії 4-ААФ з хлорангідридом моноетеру кислоти (Vб) в присутності піридину або триетиламіну. Експериментально встановлено, що оптимальний вихід цільового продукту може бути досягнений при співвідношенні реагентів 1:1,1.

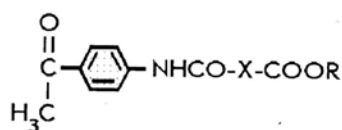
Спроба отримати кислоту (Ia) при нагріванні 4-ААФ з діетером маленової кислоти в середовищі діетилмалонату з подальшою відгонкою спирту, що утворювався, не дала бажаних результатів. Термогравіметричний контроль вказаної реакції дозволив виявити на кривій ДТА при $T = 144^\circ\text{C}$ ендотермічний пік, який супроводжувався втратою маси 120 о.а.м. (в перерахунок на одну молекулу), що пов'язано з деструкцією молекули 4-ААФ. Враховуючи цей факт, для синтезу ефіру (IIa) використовували етоксималонілхлорид в ролі ацилюючого реагенту. Реакція протікала в умовах, аналогічних синтезу ефіру (IIб).

Отримані ефіри (табл. 1) — це безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в ДМФА, а при нагріванні — в діоксані і спиртах.

Таблиця 1

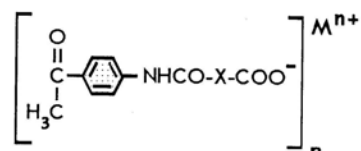
4-Ацетиланіліди дикарбонових кислот

Сполука	-X-	-R (M)	Вихід, %	T. пл., °C	Знайдено N, %	Брутто-формула	Вирах. N, %	pKa*
---------	-----	--------	----------	------------	---------------	----------------	-------------	------



Ia	CH ₂	H	97,0	166-167	6,47	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄	6,33	5,32
Iб	HC=CH тра-нс	H	89,0	285-286	6,16	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	6,01	4,83
Iв	HC=CH цис	H	98,0	197-199	6,06	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	6,01	4,50

Ir	C ₃ H ₆	H	95,0	173-175	5,68	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	5,62	6,05
IIa	CH ₂	C ₂ H ₅	65,4	67-69	5,69	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄	5,62	
IIб	HC=CH тра-нс	CH ₃	81,0	189-190	5,77	C ₁₃ H ₁₃ N ⁺ O ₄	5,67	



IIIa	CH ₂	Na	98,0	222-223	5,78	C ₁₁ H ₁₀ NO ₄ Na	5,76	
IIIб	HC=CH тра-нс	Na	93,0	243-245	5,60	C ₁₂ H ₁₀ NO ₄ Na	5,49	
IIIв	HC=CH цис	Na	95,0	238-239	5,58	C ₁₂ H ₁₀ NO ₄ Na	5,49	
IIIг	C ₃ H ₆	Na	97,0	229-230	5,17	C ₁₃ H ₁₄ NO ₄ Na	5,16	
IIIд	CH ₂	Ca	87,0	178-180	5,91	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₈ Ca	5,83	
IIIе	HC=CH тра-нс	Ca	73,0	203-205	5,67	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₈ Ca	5,55	
IIIж	HC=CH цис	Ca	79,0	184-186	5,61	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₈ Ca	5,55	
IIIз	C ₃ H ₆	Ca	85,0	252-254	5,23	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ Ca	5,22	

* - в середовищі водного діоксану

Шляхом лужного гідролізу ефірів (IIa, б) були виділені солі, з яких потім отримували кислоти

(Ia, б). Хімічним та хроматографічним методами було встановлено, що одночасно з гідролізом складноєфірної групи частково спостерігається розрив за зв'язком HN-CO . Тому для отримання більш чистого продукту реакцію проводили при слабкому нагріванні.

Синтез сполук (Iв, г) здійснювали при безпосередньому використанні високореакційних ангідридів відповідних кислот (IVa, б). Їх взаємодія з 4-ААФ легко проходить при кімнатній температурі в середовищі льодяної оцтової кислоти.

Одержані кислоти — це жовті або безбарвні (Ia, г) кристалічні речовини, які розчиняються в лугах та більшості органічних розчинників (табл. 1).

Натрієві солі (IIIa-г) були синтезовані шляхом взаємодії кислот з метанолятом натрію або з водно-спиртовим розчином лугу. Враховуючи кровоспинну дію Na-АСК та препаратів, які широко використовуються в медицині і містять в своєму складі кальцій, реакцією заміщення на основі сполук (IIIa-г) нами одержані кальцієві солі (IIIд-з) (табл. 1). Це безбарвні (IIIд, е) або жовті кристалічні речовини, які на відміну від натрієвих солей погано розчинні у воді.

Структура отриманих груп сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії (табл. 2). Як видно з даних таблиці 2, ІЧ-спектри мають смуги поглинання, які повністю відповідають структурі синтезованих сполук.

Таблиця 2

Спектральні характеристики 4-ацетиланілідів дикарбонових кислот

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}							
	ν_{NH}	$\nu_{\text{эф.}}^{\text{C=H}}$	$\nu_{\text{кет.}}^{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-O-C}}$	$\nu_{\text{C}_{\text{ar}}-\text{C}}$	δ_{NH}	$\nu_{\text{COO-H}}$	$\nu_{\text{COO}^-\text{as,s}}$
Ia	3320	-	1690	-	1600	1535	1700	-
Iб	3360	-	1690	-	1600	1535	1715	-
Iв	3255	-	1680	-	1600	1530	1710	-
Iг	3365	-	1690	-	1600	1525	1725	-
IIa	328 332 333	1720	1670	1270 1190 1280	1600	1540	-	-
IIб	3350	1740	1665	1175	1600	1540	-	-
IIIa	3340	-	1680	-	1590	1550	-	1400*

IIIб	3340	-	1680	-	1600	1530	-	1570 1430
IIIв	3240	-	1665	-	1590	1510	-	1570 1415
IIIг	3325	-	1670	-	1590	1530	-	1410*
IIIе	3320	-	1680	-	1600	1540	-	1570 1405
IIIж	3320	-	1685	-	1595	1555	-	1415*

* — перекриття смуг

В нейтральних розчинниках всі речовини мають електронні спектри поглинання, що характеризуються двома вираженими смугами поглинання в діапазоні 200-400 нм (див. рис.): смугою середньої інтенсивності в області 210-215 нм та інтенсивною смугою в області 286-305 нм ($\epsilon = 18434-20862 \text{ л} \cdot \text{см}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1}$). Ці смуги відповідають двом хромофорам: N-ацетиламінофеноновому - основному (А) та карбонільному (В). Введення N-ацильного залишку етилендикарбонових кислот в хромофор В, який знаходиться в крос-супраженні з основним хромофором, чинить на поглинання N-ацетилацетофенонового фрагмента збурюючу дію, що проявляється в гіпсохромному зміщенні максимуму поглинання в результаті супраження.

ПМР-спектри сполук (Ia-в, IIIг, з) в області 11,02...10,48 м.д. характеризуються сигналами NH -груп. Ароматичні протони проявляються сигналами у вигляді двох дублетів спінової системи A_2B_2 при 7,94...7,85 та 7,79...7,70 м.д. Протони етиленових груп (Iб, в) мають вигляд дублетів (спінова система АВ) 6,48...7,14 та 6,33...6,68 м.д.

Нами також було встановлено, що кислоти Ia-г, на відміну від їх ефірів та солей, характе-

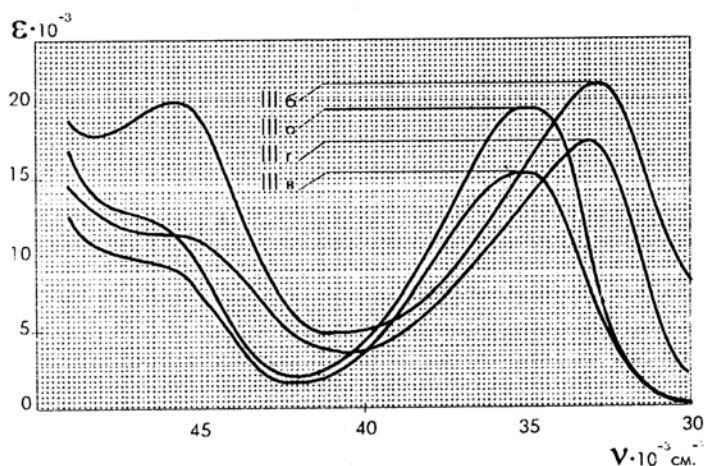


Рис. Електронні спектри поглинання 4-ацетиланілідів дикарбонових кислот

ризуються наявністю константи кислотної дисоціації, величина якої залежить від природи дикарбонової кислоти (табл. 1). Числові значення pK , отримані методом потенціометричного титрування водно-діоксанових розчинів синтезованих кислот, збільшуються в ряду сполук: $Iв > Iб > Ia > Iг$. Найбільш виражену кислотність мають 4-ацетиланіліди малеїнової та фумарової кислот.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках калію броміду (концентрація речовини 0,5%), ПМР-спектри — на спектрофотометрі РЯ-2305 в розчині ДМСО- D_6 (стандарт ГМДС). ЕСП одержані на самореєструючому приладі «Specord M-40» в етанолі. Елементний аналіз проводили на аналізаторі «Карло-Ерба». Термогравіметричні та диференційно-термічні дослідження виконували за допомогою автоматичного дериватографа Q-1500 Д.

Етиловий ефір 4-ацетилмалонанілової кислоти (IIa). До розчину 2,7 г (0,02 М) 4-ААФ та 2,22 г (0,022 М) триетиламіну в ацетоні додавали при інтенсивному перемішуванні та охолодженні (0-5°C) 3,3 г (0,022 М) хлорангідриду моноетилового ефіру малеїнової кислоти. Залишали при кімнатній температурі на 1 годину, потім розбавляли водою. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували з водного етанолу. Сполуку IIб отримували аналогічно.

4-Ацетилфумаранілова кислота (Iб). До 2,47 г (0,01 М) метилового ефіру 4-ацетилфумаранілової кислоти (IIб) додавали 10 мл 5% водного розчину лугу, залишали при кімнатній темпе-

ратурі на 15-20 хвилин, потім підігрівали до повного розчинення ефіру, фільтрували, підкислювали соляною кислотою (1:1), розбавляли водою. Осад відфільтровували, сушили, кристалізували. Аналогічно отримували кислоту Ia.

4-Ацетилглутаранілова кислота (Iг). 1,35 г (0,01 М) 4-ААФ розчиняли в 30 мл льодяної оцтової кислоти, додавали розчин 1,58 г (0,011 М) глутаранілового ангідриду. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Сполуку (Iв) одержували аналогічно.

Натрієва сіль 4-ацетилглутаранілової кислоти (IIIг). До розчину метаноляту натрію, який одержували з 0,23 г (0,01 М) металічного натрію та 15 мл абсолютного метанолу, додавали 2,49 г (0,01 М) 4-ацетилглутаранілової кислоти в абсолютному метанолі. Сіль осаджували ефіром, сушили. Аналогічно одержували сполуки (IIIa-в).

Кальцієва сіль 4-ацетилмалонанілової кислоти (IIIд). Змішували 5 мл водного розчину 4,86 г (0,02 М) натрієвої солі та 10 мл водного розчину 1,11 г (0,01 М) хлориду кальцію. Залишали на одну годину, осад відфільтровували, сушили. Сполуки (IIIe-з) одержували аналогічно.

ВИСНОВОК

З метою встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою і радіозахисними та гемостатичними властивостями речовин були синтезовані 4-ацетиланіліди малеїнової, фумарової, малеїнової та глутарової кислот, їх натрієві та кальцієві солі. Для одержаних сполук досліджувались ІЧ-, УФ-, ПМР-спектри, а також кислотно-основні властивості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боряк Л.І., Краснощорова А.П., Порожняк Л.А. та ін. // Вісник фармації. — 1994. — №1-2. — С. 110-114.
2. Березнякова А.І., Кузнецова В.М., Попов С.Б. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — №4. — С. 11-15.
3. Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В. Радиопротекторы: структура и функция. — К., 1989. — 258 с.
4. А.с. №4173704 СССР. Способ получения этоксималонилхлорида/П.А.Безуглый, В.И.Трескач, И.В.Украинец. (Не подлежа. публ.).

УДК 547.461.054.11:547.553.07]001.89

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОАЦЕТОФЕНОНА

В.П.Черных, В.И.Макурина, Л.И.Боряк

Синтезированы 4-ацетиланилиды малеиновой, фумаровой, малеиновой и глутаровой кислот, их натриевые и кальциевые соли с целью установления закономерностей связи между химическим строением и фармакологическими свойствами. Для полученных соединений были исследованы ИК-, УФ-, ПМР-спектры и кислотно-основные свойства.

UDC 547.461.054.11:547.07]001.89

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF THE N-ACYL DERIVATIVES OF THE 4-AMINOACETOPHENON

V.P.Chernykh, V.I.Makurina, L.I.Boryak

4-Acetilaniilides of malonic, fumaric, maleic and glutaric acids and their sodium and calcium salts were synthesized for established regularity of connection between chemical structure and pharmacological properties. The IR-, UV-, PMR-spectra and acids-basis properties of the obtained substances were investigated.

Рекомендована д.х.н., д.ф.н., професором В.П.Черних

УДК 547.461.5]001.53

ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЇ N-АРИЛГЛУТАРІМІДІВ З ПЕНТАХЛОРИДОМ І ТРИХЛОРОКСИДОМ ФОСФОРУ



Кандидат фармацевтичних наук,
доцент Леонід Антонович Шемчук

Л.А.Шемчук

Українська фармацевтична академія

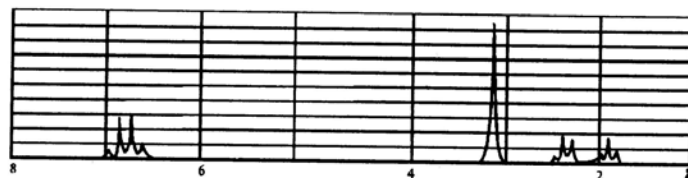
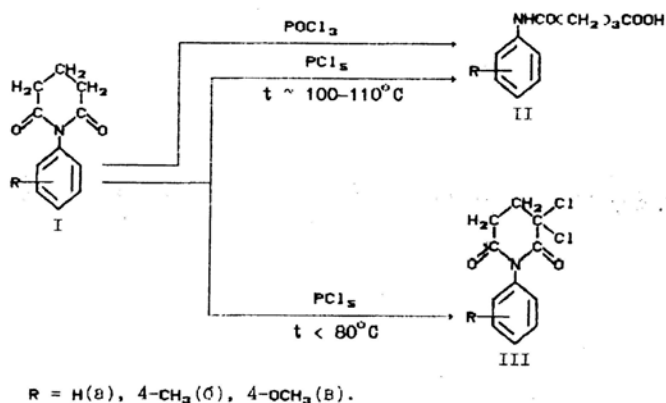
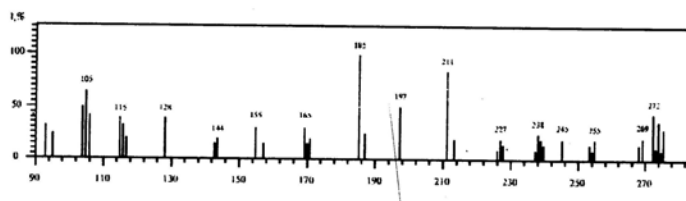
Вивчена не описана в літературі реакція взаємодії N-арилглютаримідів з трихлороксидом і пентахлоридом фосфору. Встановлено, що у першому випадку йде розкриття імідного циклу з утворенням відповідної глютаранілової кислоти, а в реакції з пентахлоридом фосфору в залежності від умов утворюються глютаранілові кислоти або N-арил- α,α -дихлорглютариміди.

З метою вивчення реакційної здатності N-арилзаміщених глютаримідів ми дослідили не описану в літературі реакцію взаємодії зазначених імідів з пентахлоридом і трихлороксидом фосфору. В літературі описана реакція незаміщеного глютариміду з PCl_5 , в результаті якої були виділені різноманітні хлорзаміщені піридину, а саме: 2,6-дихлорпіридин, 2,3,6-трихлорпіридин, 2,3,5,6-тетрахлорпіридин, 2,3,4,5,6-пентахлорпіридин [1, 2]. Відсоткове співвідношення продуктів реакції і склад суміші в значній мірі визначались температурним фактором. Галогенування глютариміду хлором у присутності пентахлориду фосфору дозволило одержати пентахлорпіридин з виходом понад 90% [3].

Утворення піридинового ядра можна пояснити присутністю, головним чином, лактам-лактимної, а також кето-енольної таутомерії у молекулі незаміщеного глютариміду. У випадку ж N-арилглютаримідів (I) лактам-лактимна таутомерія неможлива, тому нас цікавило, як поведуть себе такі іміді в реакції із зазначеними вище реагентами. З цією метою іміді (I) спікали з PCl_5 і нагрівали з POCl_3 у відношенні 1:2. В результаті обох реакцій нами була виділена речовина, проба Бельштейна для якої виявилась негативною. Ідентифікація одержаного продукту показала, що в зазначених умовах йде розкриття імідного циклу з утворенням глютаранілових кислот (II) (див. схему).

Найбільш імовірно, що реакція проходить через стадію утворення продуктів приєднання POCl_3 або PCl_5 до іміді, які розпадаються під час додавання до реакційної суміші води з льодом до вільної кислоти.

В процесі кристалізації з ацетонітрилу 4-метилглютаранілової кислоти, що утворилася під час спікання PCl_5 з відповідним імідом, у фільтраті випав осад речовини (0,12 г), температура плавлення якої становила $127 \pm 8^\circ\text{C}$ (Т.пл. кислоти $180 \pm 1^\circ\text{C}$). Проба Бельштейна для виділеної сполуки дала позитивний результат. Так несподівано ми

Рис. 1. ПМР-спектр N-n-толіл- α, α -дихлорглутаріміду (IIб).Рис. 2. Мас-спектр N-n-толіл- α, α -дихлорглутаріміду (IIб).

знайшли ще один продукт реакції, який був ідентифікований як N-n-толіл- α, α -дихлорглутарімід.

Було прийняте рішення по вивченню цих реакцій у більш м'яких умовах. Для цього проводили сплавлення з PCl_5 і нагрівання імідів з POCl_3 на водяній бані, в результаті чого виявилось, що при нагріванні імідів з POCl_3 продуктами реакції були все ті ж глутаранілові кислоти. А ось у випадку сплавлення імідів з PCl_5 в ролі основного продукту виступали виділені N-арил- α, α -дихлорглутаріміди (III).

Реакція сплавлення імідів з PCl_5 на водяній бані протікає дуже повільно і починається після 20-30-хвилинного нагрівання. Спочатку спостерігається поступове «зволоження» продукту, а потім — бурне виділення хлороводню, після закінчення якого реакція припиняється.

З метою прискорення процесу ми додавали до механічної суміші реагентів 1-2 краплі води. За даних умов реакція проходила протягом 5-7 хвилин.

α, α -Дихлорзаміщені глутаріміди вдалося одержати і при нагріванні глутарімідів з пентахлоридом фосфору в середовищі POCl_3 (кращі результати були одержані при температурі реакційного середовища не вище 70°C) або в середовищі хлороформу.

Синтезовані сполуки (III) кристалізували з етанолу, причому для їх очищення та виходу кінцевих продуктів реакції до 52% необхідно було провести 2-3-кратну кристалізацію. Одержані дихлорзаміщені глутаріміди — це безбарвні кристалічні речовини, які добре розчиняються в етанолі, диоксані, ацетоні, бензолі, гексані, ДМФА, але нерозчинні у воді.

Для доказу будови N-арил- α, α -дихлорглутарімідів (III) використовували дані елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

ІЧ-спектри вивчаємих сполук і вихідних глутарімідів характеризуються принципово тими ж смугами, за виключенням області 720 см^{-1} , де з'являється нова смуга середньої інтенсивності, що вказує на присутність у молекулі атомів хлору. ПМР-спектри знімали в DMSO-d_6 і $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$. У DMSO-d_6 сигнали від α - і β -протонів глутарімідного кільця не рознесені (3,03 м.д.) і спостерігаються в спектрі у вигляді «розмитого триплета». У $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$ чітко видні два триплети при 2,24 та 1,91 м.д. (рис. 1), які вказують на наявність двох метиленових груп в дослідженій сполуці.

В ПМР-спектрі вихідних N-арилглутарімідів спостерігається триплет (2,7 м.д.) і мультиплет (1,95 м.д.). Мас-спектри (рис. 2) характеризуються наявністю піків молекулярних іонів та піків фрагментних іонів, які повністю підтверджують структуру синтезованих речовин.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри виміряні на спектрофотометрі «Specord M 80» в таблетках броміду калію (концентрація речовини 0,5%).

Спектри ПМР записані на приладі «Brucker WP-100SY» (ФРГ), робоча частота — 100 МГц, розчинники — DMSO-d_6 , $\text{C}_6\text{H}_6\text{-d}_6$, хімічні зсуви наведені у шкалі δ по відношенню до ТМС.

Автор висловлює подяку Турову О.В. та Коваленко С.М. за допомогу при обговоренні спектральних даних.

Мас-спектр знятий на приладі фірми «Varian» модель МАТ-3ІІА. N-n-толіл- α , α -дихлорглутаримід (ІІб).

Спінання на водяній бані.

2,03 г (0,01 Моль) іміду 4-метилглутаранілової кислоти і 4,2 г (0,02 Моль) PCl_5 ретельно перемішують і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 20 хв. Після охолодження реакційну масу виливають у воду з льодом. Осад відфільтровують і кристалізують. Вихід становить 1,31 г (48%).

В середовищі POCl_3 .

До суміші 2,03 г (0,01 Моль) іміду 4-метилглутаранілової кислоти і 4,2 г (0,02 Моль) PCl_5 додають 5 мл POCl_3 і нагрівають до розчинення. Охолоджену реакційну масу вливають у воду з льодом. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують. Вихід речовини — 1,41 г (52%).

В середовищі хлороформу.

До суміші 2,03 г (0,01 Моль) іміду 4-метилглутаранілової кислоти і 4,2 г (0,02 Моль) PCl_5 додають

5 мл хлороформу і нагрівають до розчинення суміші. Потім хлороформ відганяють на повітрі і до утвореної маси додають воду з льодом. Осад відфільтровують і кристалізують. Вихід речовини — 1,41 г (52%); ІІб, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}_2$, Т.пл. — $127 \pm 8^\circ\text{C}$. Аналогічно одержують сполуки: ІІа, $\text{C}_{11}\text{H}_3\text{NO}_2\text{Cl}_2$, вихід — 49%, Т.пл. — $163 \pm 4^\circ\text{C}$, ІІв, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Cl}_2$, вихід — 51%, Т.пл. — $148 \pm 9^\circ\text{C}$.

ВИСНОВОК

Було встановлено, що при нагріванні N-арилзаміщених глутаримідів з POCl_3 (в умовах реакції) йде розкриття імідного циклу з утворенням відповідних глутаранілових кислот. У випадку з PCl_5 вихідні кислоти утворюються, як основний продукт, тільки при проведенні реакції в температурному режимі понад 100°C ; при спінанні глутаримідів з PCl_5 на водяній бані та проведенні реакції в середовищі POCl_3 (з температурою не вище 70°C) або хлороформу утворюються α , α -дихлорзаміщені іміди.

ЛІТЕРАТУРА

1. Crouch W.W., Lochte H.L. // J. Amer. Chem. Sòs. — 1943. — Vol. 65, N 2. — P. 270-272.
2. Meikle R.W., Williams E.A. // Nature. — 1966. — Vol. 210, N 4. — P. 523-524.
3. Mckendry L.H., Lalsell U.J. // Compounds and Radiopharm. — 1990. — Vol. 28, №4 — P. 405-410.

УДК 547.461.5] 001.53

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ N-АРИЛГЛУТАРИМИДОВ С ПЕНТАХЛОРИДОМ И ТРИХЛОРОКСИДОМ ФОСФОРА
Л.А.Шемчук

Изучена не описанная в литературе реакция взаимодействия N-арилглутаримидов с трихлороксидом и пентахлоридом фосфора. Установлено, что в первом случае идет раскрытие имидного цикла с образованием соответствующей глутараниловой кислоты, а в реакции с пентахлоридом фосфора образуются в зависимости от условий глутараниловые кислоты или N-арил- α , α -дихлорглутаримиды.

UDC 547.461.5] 001.53

STUDY OF REACTION N-ARYLGLUTARIMIDES WITH PENTACHLORIDE AND TRICHLOROXIDE PHOSPHORUS

LA.Shemchuk

The reaction of N-arylglutarimides with trichloroxide and pentachloride phosphorus which hasn't been described in literature is studied. It's discovered that in the first case we deal with formation of glutaranilic acid and in the reaction with pentachloride phosphorus we have glutaranilic acids or N-aryl- α , α -dichloroglutarimides depending on the conditions.

П Е Р Е Д П Л А Т А Т Р И В А Є

ЖУРНАЛ «ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»—1995 РІК

Республіканський індекс

Республіканський індекс для установ

Додаток до журналу

ГАЗЕТА «ЛІКИ І ЗДОРОВ'Я»—1995 РІК

Республіканський індекс

Республіканський індекс для установ

74102

74103

74104

61809

30560

Редакції журналу і газети

Комплексні
дослідження

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.127.34:547.461.2:547.461.5

ПЕРСПЕКТИВИ ПОШУКУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В РЯДУ ПОХІДНИХ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В.Ф.Черних, І.А.Зупанець, Л.М.Шемчук,
З.І.Коваленко, Л.А.Шемчук

Українська фармацевтична академія

Вивчена нейротропна, антигіпертензивна, діуретична, цукрознижуюча активність та гостра токсичність похідних 4-ацетилоксанілової та глутаранілових кислот. Встановлено, що деякі з них за нейролептичною активністю перевершують аміназин. Вказано, що похідні дикарбонів кислот не проявляють гіпотензивної дії, що є їх суттєвою перевагою.

Науково обгрунтований пошук біологічно активних речовин відкриває широкі можливості в створенні нових лікарських засобів в ряду похідних дикарбонів кислот: щавлевої та глутарової [10]. З одного боку, вони є природними метаболітами енергозабезпечення в циклі Кребса, тобто ключовим кільцем всіх біохімічних процесів, з другого — являють собою зручний носій біологічно активних структур [2, 7].

Враховуючи, що сучасна терапевтична клініка відчуває гострий дефіцит нейротропних, гіпоглікемічних, гіпотензивних та діуретичних засобів, ми поставили за мету нашої роботи вивчення зазначених видів фармакологічної активності в ряду похідних 4-ацетилоксанілової та глутаранілових кислот.

Вибір фармакодинаміки був зроблений не емпірично, а в результаті прогнозування можливого спектру фармакологічної активності досліджуваних груп хімічних сполук за допомогою комплексу програми «ОРАКУЛ»* [6].

Методи дослідження: Вивчення гострої токсичності більше 20 сполук, що відносяться до похідних 4-ацетилоксанілової кислоти та глутаранілових кислот, проводили на білих мишах масою 18-20 г способом внутрішньоочеревинного введення 3-5% водної суспензії, стабілізованої

* «ОРАКУЛ» — оптимізований розпізнавальний алгоритм конструювання удосконалення ліків. Дослідження, пов'язані з прогнозуванням біологічної активності, проведені в лабораторії автоматизації хімічних досліджень інституту органічного синтезу АН Латвії за участю доктора хім. наук В.І.Макуріної (УкрФА) та доцента В.М.Видашенка (УкрФА) під керівництвом старшого наукового співробітника О.Б.Розенбліта.

твіном-80. DL₅₀ визначали експрес-методом за Т.В.Пастушенко [3]. Нейротропну активність похідних дикарбонових кислот вивчали за тестом їх взаємодії з барбітуратами [5]. Досліджувані сполуки розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду і вводили внутрішньоочеревинно щурам масою 160-200 г в дозі 0,1 г DL₅₀. Через 30 хвилин тваринам внутрішньоочеревинно вводили етамінал-натрій в об'ємі 30 мг/кг. Висновок щодо тривалості сну робили за інтервалом часу, протягом якого тварини знаходились в боковому положенні (з моменту втрати рефлексу перевертання). Визначення гіпоглікемічної активності проводили на інтактних кроликах масою 1,9-2,6 кг. За 18 годин до початку досліду тваринам не давали їжі, але не обмежували водний режим. Досліджувані речовини вводили перорально в дозі 50 мг/кг. Кров для аналізу брали з вушної вени кролика після одноразового введення препарату через 2, 4, 6, 8, 10 та 24 години. Вміст цукру в крові визначали ортотолуїдиновим методом [1]. Контроль зниження рівня цукру в крові здійснювали відносно його вихідної концентрації, яку приймали за 100%. Вплив похідних дикарбонових кислот на артеріальний тиск вивчали на наркотизованих етаміналом-натрію (50 мг/кг) кішках масою 2,8-4,5 кг. Тиск крові в загальній сонній артерії реєстрували за допомогою ртутного манометра. Речовини, які вивчалися, вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,1 DL₅₀. Вивчення діуретичної активності проводили на білих щурах-самцях масою 140-200 г за методом С.Б.Берхіна [9]. Речовини вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,1 DL₅₀ на фоні водного навантаження (5 мл/кг).

В ролі еталонних препаратів використовували: аміназин, кофеїн, гіпотіазид, бутамід. Всього було проведено 503 досліди, з них 318 — на білих щурах, 16 — на кроликах, 25 — на кішках. Статистичний аналіз проводили за t-критерієм Ст'юдента [4]. Достовірними вважали результати при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень наведені в таблиці.

Серед похідних 4-ацетилоксанілової кислоти високу нейротропну (нейролептичну) активність мають речовини 3, 4, 7, 8, 11, 12 та 14. Найбільш виражений нейролептичний ефект спостерігається у метиламіді 4-ацетилоксанілової кислоти (3). Перехід до незаміщеного аміду (2) чи заміна метильної групи в амідному фрагменті на

радикал в більшій молекулярній масі (сполуки 4-13) призводить до зменшення вказаної активності. Гідразид 4-ацетилоксанілової кислоти (14) проявляє нейролептичну активність на рівні аміназину.

Глутаранілові кислоти неоднозначно впливали на тривалість етамінал-натрієвого сну: поряд з речовинами нейролептичної дії (16, 19, 22, 23) 2-нітроглутаранілова кислота (21) проявляє аналептичні властивості, які перевершують за інтенсивністю показники кофеїну в 1,7 рази.

Враховуючи те, що практично всі нейролептики характеризуються гіпотензивною дією, яку в класичному застосуванні слід вважати небажаною (побічний ефект), була здійснена спроба вивчення антигіпертензивного ефекту в досліджуваних сполуках.

Результати свідчать про відсутність антигіпертензивного ефекту як у похідних 4-ацетилоксанілової кислоти, так і у глутаранілових кислот, що слід вважати перевагою речовин 3, 4, 7, 8, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 22 та 23 над існуючими нейролептиками: аміназином, трифтазином, дроперидолом тощо. Вказана фармакодинамічна особливість названих речовин відкриває перспективу їх використання в анестезіологічній та реанімаційній практиці без ризику для хворих в шоківому та в інших патологічних станах, що виникають на фоні гіпотензії.

Речовини (1, 7, 16, 18, 21, 22, 24) виявляють діуретичну активність. Має місце повна відсутність кореляції діуретичної та антигіпертензивної активності, що може пояснюватись їх відносно невисокою діуретичною дією або відсутністю в них салуретичного механізму. Не виключено, що виявлені діуретичні властивості у речовин 1, 7, 16, 21, 22, 24 пов'язані з антагонізмом до альдостерону, що потребує, на нашу думку, подальшого детального вивчення.

Згідно з прогностичними даними, які були одержані при проведенні логіко-структурного аналізу похідних 4-ацетилоксанілової та глутаранілових кислот, речовини 19, 20 були піддані скринінгу на гіпоглікемічну активність. Слід зазначити повний збіг даних машинного прогнозу з фармакологічними даними. Речовини 19, 20 характеризуються цукрознижуючою активністю, яка перевершує такий же показник бутаміду в 1,3-1,9 рази та, крім того, пролонгуючим ефектом: через 24 години їх активність коливалась в межах допустимих границь, але достовірно не відрізнялась від максимуму.

Таблица

Фармакологічна активність похідних 4-ацетилксанілової та глутаранілових кислот

[illegible]

17	4-CH ₃	150,0	211,8 ± 22,0*	131*	0	60	-	-	-	-	-	-	1600,0 ± 87,5
18	2-CH ₃ O	140,0	160,0 ± 1,0	99	0	127*	-	-	-	-	-	-	1400,0 ± 87,5
19	4-CH ₃ O	150,0	209,0 ± 13,2*	130*	0	60	20	29	29	27	33	30	1300,0 ± 83,9
20	4-HO	150,0	158,8 ± 7,2	98	0	80	35	53	52	44	38	29	1500,0 ± 80,8
21	2-NO ₂	36,0	60,6 ± 17,8*	37,6*	0	129*	-	-	-	-	-	-	144,0 ± 9,8
22	2-NO ₂ - 4-NO ₂	34,5	210,0 ± 13,6*	130*	0	124*	-	-	-	-	-	-	345,0 ± 24,8
23	4-SO ₂ - NH ₂	37,5	195,0 ± 17,4	121	0	76	-	-	-	-	-	-	375,0 ± 22,0
24	2-COOH	32,5	183,0 ± 9,9	114	0	124*	-	-	-	-	-	-	325,0 ± 21,8
	Амі- назин	5,0	220,0 ± 8,4*	137*	-	-	-	-	-	-	-	-	50,0 ± 4,1
	Кофеїн	100,0	103,4 ± 6,8	64*	-	-	-	-	-	-	-	-	1100,0 ± 6,4
	Гіпо- тіазид	50,0	-	-	-	150*	-	-	-	-	-	-	1175,0 ± 44,3
	Бутамід	50,0	-	-	-	-	21	25	30	24	23	5	700,0 ± 18,3

* достовірність відмінностей у порівнянні з контролем (P < 0,05)

Всі вивчені речовини відрізнялись низькою токсичністю і за класифікацією К.К.Сидорова [8] їх можна віднести до малотоксичних та практично нетоксичних речовин. Сполуки, які проявили фармакологічну активність, виявились менш токсичними в порівнянні з аміназином в середньому в 4,21-32,0 рази, з кофеїном в 1,44 рази, з бутамідом в 1,86-2,14 рази. Серед сполук, які характеризуються діуретичною активністю, лише речовини 16 та 18 виявились в 1,16-1,19 рази менш токсичними, ніж гіпотіазид.

ВИСНОВКИ

1. Похідні 4-ацетилоксанілової кислоти та глутаранілові кислоти є перспективними групами

речовин в плані пошуку нейротропних засобів, позбавлених гіпотензивного ефекту.

2. У вивченому ряду сполук, що проявили помірний діуретичний ефект, встановлена відсутність кореляції з їх антигіпертензивною дією.

3. Представлені дослідження показали доцільність та перспективність використання комплексу програм «ОРАКУЛ» для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед оксанілових, глутаранілових кислот та їх похідних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блох К.О., Полторах В.В., Блох О.В. // *Вопр. мед. химии.* – 1991. – Т. 37, №1. – С. 42-43.
2. Музил Я., Новикова О., Кунц К. *Современная биохимия в схемах.* – М.: Мир, 1984. – 216 с.
3. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария.* – 1985. – №6. – С. 46-48.
4. Прозоровский В.Б., Фрумин Г.Т. // *Фармакол. и токсикол.* – 1991. – Т. 54, №1. – С. 69-70.
5. Райский В.А. *Психотропные средства в клинике внутренних болезней.* – М.: Медицина, 1982. – 192 с.
6. Розенблит А.Б., Голендер В.Е. *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств.* – Рига: Зинатне, 1983. – С. 197.

7. Страйер Л. Биохимия: В 3-х томах. — М.: Мир, 1985. — Т. 1. — 340 с.
8. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ: Сб.ст. — М., 1973. — №13. — С. 47-51.
9. Черных В.Ф. Перспективы поиска новых гипогликемических средств среди производных дикарбоновых кислот и продуктов их циклизации: Автореф. дисс. докт. мед. наук — М., 1993. — 59 с.
10. Черных В.П., Коваленко З.И., Тихова Л.И. и др. // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Результаты и перспективы научных исследований по биотехнологии и фармации». — Л., 1989. — С. 48.

УДК 615.127.34:547.461.2:547.461.5

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В.Ф.Черных, И.А.Зупанец, Л.М.Шемчук, З.И.Коваленко, Л.А.Шемчук

Изучена нейротропная, антигипертензивная, диуретическая, сахароснижающая активность и острая токсичность производных 4-ацетилоксаниловой и глутараниловых кислот. Некоторые из них по нейролептической активности превосходят аминазин. Наряду с нейролептической активностью 2-нитроглутараниловая кислота обладает аналептическими свойствами, превосходящими таковые у кофеина. Указанные производные дикарбоновых кислот не обладают гипотензивным действием, что является их существенным преимуществом.

UDC 615.127.34:547.461.2:547.461.5

PROSPECTS OF THE QUEST FOR BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF DICARBONIC ACIDS DERIVATIVES

V.F.Chernykh, I.A.Zupanets, L.M.Shemchuk, Z.I.Kovalenko, L.A.Shemchuk

Neurotropic, sugarlowering, antihypertensive, diuretic activity and acute toxicity of derivatives of 4-acetyloxanic and glutaranilic acids have been studied. Some of them on their neuroleptic activity prevail over aminazin. Together with the neuroleptic activity 2-nitroglutaranilic acid possesses analeptic properties which are more intensive than by cofein. The derivatives of dicarbonic acids do not possess hypotensive activity that is their substantial significance.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

КОКАРБОКСИЛАЗУ ЧАСТО ПРИЗНАЧАЮТЬ У СКЛАДІ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ СУМІШЕЙ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ. З ЯКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ЦЬОМУ ЇЇ НЕ РЕКОМЕНДУЮТЬ ПОЄДНУВАТИ? (Т.М.Колпакова, м. Миколаїв)

Кокарбоксилаза (дифосфорний ефір тіаміну) використовується у вигляді 2,5% розчину хлористоводневої солі, який має рН 1,2-1,9. Вона несумісна: з розчином перидоксину гідрохлориду (спостерігається гідроліз кокарбоксилази, крім того, продукти гідролізу посилюють алергійні реакції перидоксину гідрохлориду); з тіаміну бромідом або з тіаміну хлоридом (комбінація нераціональна, оскільки кокарбоксилаза — це ефір тіаміну); з вітамінами РР, В₂, С (порушення обміну вітамінів); з натрієвою або калієвою солями бензилпеніциліну та стрептоміцином (утворюються комплексні сполуки, в результаті чого зменшується активність); з барбітуратами (хімічно несумісна: спостерігається інактивація та осідання барбіталу).

Т.В.Дегтярьова — доцент каф. фармацевтичної технології та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 577.15/17:547.461.5:547.835

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ R-ГЛУТАРАНИЛАТІВ 2-ЕТОКСИ-6,9-ДІАМІНОАКРИДИНІЮ

С.Г.Ісаєв, Н.М.Щербак, Л.Ф.Силаєва, Л.А.Шемчук, Л.М.Шемчук

Українська фармацевтична академія

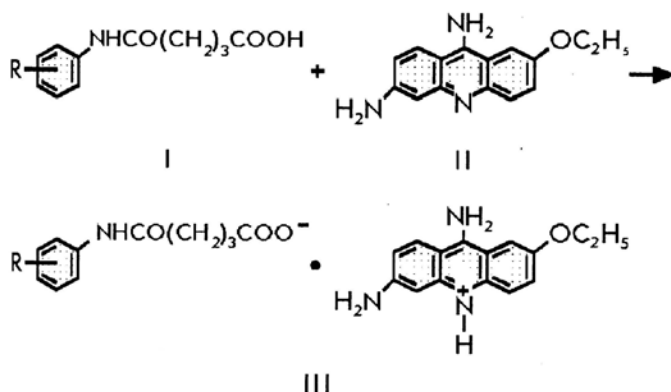
З метою пошуку антимікробних засобів здійснений синтез солей на основі R-глутаранілової кислоти та 2-етокси-6,9-діаміноакридину. Структура сполук підтверджена елементним та ІЧ-спектральним аналізом. Аналіз залежності біологічної дії сполук від хімічної будови показав, що введення R-глутаранілової кислоти в ролі аніону сприяє зниженню токсичності та підвищенню антимікробної активності.

Раніше було встановлено, що біологічна дія солей аміноакридинів зумовлена обома частинами молекули: катіоном і аніоном [2, 3, 4].

Ми вважали за доцільне використати в дослідженнях R-глутаранілати, які містять в своїй структурі залишки сульфамідних препаратів, та інші замісники (наприклад, нітрогрупу, метильний або гідроксильний радикал).

Для синтезу R-глутаранілатів аміноакридинів III був використаний метод, що ґрунтується на взаємодії R-глутаранілових кислот I з 2-етокси-6,9-діаміноакридинієм II в середовищі етанолу (див. схему).

Реакцію проводили при нагріванні вихідних



речовин в 96° етанолі. Закінчення реакції визначали за зниканням лужного середовища.

Одержані сполуки — це забарвлені кристалічні речовини, чистоту яких контролювали методом тонкошарової хроматографії. Вони важкорозчинні у воді та розчинні в діоксані, ацетоні, ДМФА, ДМСО. Їх хімічна будова підтверджується даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії (табл. 1, 2).

В ІЧ-спектрах R-глутаранілатів 2-етокси-6,9-діаміноакридинію були виявлені характеристичні смуги поглинання валентних коливань C=O в межах 1635-1647 cm^{-1} , C-C при 1590 cm^{-1} , NH_2 в межах 2920-2980 cm^{-1} [1]. Для сполук IIIa-г були характерними інтенсивні смуги ас SO_2 при 1395-1399 cm^{-1} , сим SO_2 при 1130-1155 cm^{-1} , а для сполук IIIд-е — ас NO_2 при 1550-1555 cm^{-1} , сим NO_2 при 1330-1338 cm^{-1} (табл. 2).

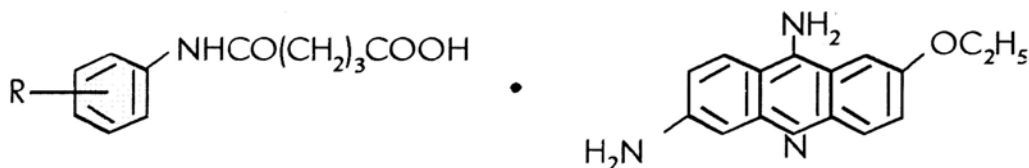
Дослідження антимікробної дії здійснювали методом двократних серійних розведень у рідкому поживному середовищі (наприклад, у м'ясо-пептонному бульйоні, pH 7,2).

В ролі тест-мікробів використовували 4 види мікроорганізмів: золотистий стафілокок, кишкову, синьогнійну та сінну палички.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезовані сполуки виявляють антимікробну дію у відношенні всіх використаних у досліді штамів мікроорганізмів. Мінімальна пригноблюча концентрація (МПК) сполук IIIa, IIIв-д, IIIе та IIIз у відношенні золотистого стафілококу становить 3,9-7,8 мкг/мл, що в 4-8 разів перевищує МПК еталонного препарату етакридину лактату (31,2 мкг/мл) (табл. 2). Дані таблиці свідчать про селективність антимікробної дії R-глутаранілатів 2-етокси-6,9-діаміноакридинію щодо названого виду мікроорганізмів. Аналіз залежності біологічної активності сполук від їх хімічної будови показав, що заміщення лактат-іону залишком R-глута-

Таблиця 1

R-глутаранілати 2-стокси-6,9-діаміноакридинію (порівняльні дані)



Сполука	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Знайдено, %		Емпірична формула	Вирахувано, %		Rf
				C	N		C	N	
IIIa	4-SO ₂ NH ₂	84	190-192	57,82	13,01	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₆ S	57,87	12,98	0,46
IIIб	4-SO ₂ NH CONH ₂	88	195-197	55,69	14,36	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₇ S	55,66	14,42	0,64
IIIв	4-{N-(5'-етіл-1',3',4'-тіадіазоліл-2') }сульфамойл-	81	165-167	59,44	15,17	C ₃₂ H ₃₅ N ₇ O ₆ S	59,52	15,18	0,69
IIIг	4-[N-(4',6'-диметилпіримідиніл-2')]сульфамойл-	85	126-128	55,35	15,11	C ₃₀ H ₃₃ N ₇ O ₆ S ₂	55,28	15,04	0,51
IIIд	2-NO ₂	91	150-152	61,78	13,95	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₆	61,88	13,88	0,51
IIIе	4-NO ₂	91	149-152	61,91	13,82	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₆	61,88	13,88	0,61
IIIє	2-CH ₃	93	140-142	68,37	11,76	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄	68,33	11,81	0,67
IIIж	4-OH	89	185-188	65-90	11,82	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	65,94	11,76	0,51
IIIз	2-COOH	85	215-218	64,15	11,20	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₆	64,27	11,17	0,56

Примітка: Значення Rf знято в системі «етанол-гексан (20:15)».

Таблиця 2

ІЧ-спектри та антимікробна активність R-глутаранілатів 2-стокси-6,9-діаміноакридинію

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹							МПК, мкг/мл			
	νNH	νNH ₂	νCH ₂	νC=O	νC...C	ν _{ас} NO ₂ / ν _{сим} NO ₂	ν _{ас} SO ₂ / ν _{сим} SO ₂	1	2	3	4
IIIa	3420 3240	2920	2898	1638	1590	-	1399/ 1150	7,8	62,5	250	31,2
IIIб	3422 3326 3260 3223	2980	2943	1640	1590	-	1399/ 1155	31,2	125	250	31,2
IIIв	3432 3378 3245	2922	2880	1635	1593	-	1399/ 1141	3,9	125	15,6	15,6
IIIг	3440 3250	2975	2940	1647	1588	-	1395/ 1130	7,8	62,5	62,5	31,2

Шд	3440 3366 3216	2970	2930	1640	1588	1555/ 1338	-	7,8	62,5	31,2	15,6
Ше	3440 3290	2920	2944	1639	1591	1550/ 1330	-	31,2	62,5	62,5	62,5
Ше	3430 3220	2980	2866	1648 1635	1585	-	-	7,8	62,5	31,2	31,2
Шж	3440 3228	2960	-	1638	1585	-	-	31,2	62,5	15,6	62,5
Шз	3460 3372 3212	2930	2852	1640	1585	-	-	7,8	62,5	31,2	31,2
Етакри- дину лактат								31,2	31,2	62,5	15,6

Примітка: 1 - золотистий стафілокок, 2 - кишкова паличка, 3 - синьогнійна паличка, 4 - сінна паличка.

ранілової кислоти сприяє зниженню токсичності та підвищенню антимікробної активності.

Таким чином, дані антимікробної активності свідчать про перспективність пошуку біологічно активних сполук в ряду R-глутаранілатів 2-етокси-6,9-діаміноакридинію.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержаних сполук були зняті на приладі «Specord» в таблетках калію броміду. Значення R_f було встановлено шляхом хроматографії в тонкому шарі на пластинках «Silufol VW-254».

2-етокси-6,9-діаміноакридину 4-гідроксиглутаранілова кислота (Шж). 4,76 г (0,01 М) 4-

гідроксиглутаранілової кислоти розчиняють в етанолі при нагріванні і виливають в гарячий спиртовий розчин 2,53 г (0,01 М) 2-етокси-6,9-діаміноакридину. Після охолодження осад відфільтровують і висушують. Вихід становить 89%.

ВИСНОВОК

Одержані R-глутаранілати 2-етокси-6,9-діаміноакридинію проявляють чітку антимікробну активність. Дія синтезованих сполук залежить як від катіонної, так і від аніонної частини молекули.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд-во иностр. лит. - 1963. - 590 с.
2. Исаев С.Г., Волкова Н.А., Евдокимова О.С. Направленный поиск антибактериальных средств на основе 2-этокси-6,9-диаминоакридина и некоторых замещенных бензойной кислоты // Химия физиол. активн. соед.: Всес. семин., 13-15 нояб., 1989: Тез. докл. - Черноголовка, 1989. С. 112.
3. Исаев С.Г., Жилева Г.М., Волкова Н.А., Клепикова О.В. Противовоспалительная и антимикробная активность П-фенилантранилатов аминокридиниев // Фармакология: состояние и перспективы: Тез. докл. 6 съезда фармакологов УССР. - Харьков, 1990. - С. 121-122.
4. Пути поиска биологически активных веществ среди ароматических карбоновых кислот и акридина / И.С.Шульга, Ю.Л.Гончаренко, С.Г.Исаев и др. // Фармац. журн. - 1991. - N 4. - С. 76-78.

УДК 577.15/17:547.461.5:547.835

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ R-ГЛУТАРАНИЛАТОВ 2-ЭТОКСИ-6,9-ДИАМИНОАКРИДИНИИ

С.Г.Исаев, Н.М.Щербак, Л.Ф.Силаева, Л.М.Шемчук

Осуществлен синтез солей R-глутараниловой кислоты и 2-этокси-6,9-диаминоакридина. Структура исследована ИК-спектральным анализом, подтверждающим зависимость биологической активности от химического строения. R-глутараниловая кислота в роли аниона снижает токсичность и повышает антимикробную активность.

UDC 577.15/17:547.461.5:547.835

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF R-GLUTARANILATES 2-ETHOXY-6,9-DIAMINOACRIDINE

S.G.Isayev, N.M.Shcherbak, L.F.Silayeva, L.M.Shemchuk

With the aim to find out antimicrobial means synthesis of salts was made on the basis of R-glutaranilic acid and 2-ethoxy-6,9-diaminoacridine. The structure of the substances is corroborated by elementary and IR-spectral analysis. The analysis of dependence biological activity from chemical structure shows, that the R-glutaranilic acid as an anion makes them less toxic and more antimicrobial active.

Рекомендована д.м.н., професором Г.М.Оболенцевою

УДК 615.212.3:547.584/001.891.53

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-ФЕНІЛ-2-ТІАЗОЛІЛАМІДУ ЦИТРАКОНОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В.Яковлєва, О.Я.Карпенко

Українська фармацевтична академія

Проведене фармакологічне вивчення сполук похідних 4-феніл-2-тіазоліламіду цитраконової кислоти, яке дозволило виявити їх високу анагетичну та незначну протизапальну дію і з'ясувати, що анагетичний ефект речовин реалізується через пригнічення калікреїн-кінінової системи, біогенних амінів і дещо ПГ. Вивчені похідні цитраконової кислоти є перспективною групою сполук для подальшого пошуку і створення нових ННА.

Широке використання та недостатня забезпеченість практичної медицини лікарськими препаратами зумовлюють актуальність пошуку нових вітчизняних малотоксичних та високоефективних ненаркотичних анагетиків (ННА) і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Створення та вивчення зазначених препаратів є одним з напрямків науково-дослідної роботи ЦНДЛ УкрФА.

За даними літератури [5] алкіл- та арилами́ди, ефіри та солі 2-тіазоліламіду цитраконової кислоти проявляють анагетичні та деякі протизапальні властивості. Представляло інтерес вивчення відомостей про зв'язок між структурою та фармакологічною дією сполук з одночасним дослідженням інших похідних 2-тіазоліламіду цитраконової кислоти.

Були проведені фармакологічні дослідження дев'яти сполук арил- та алкіламідів 4-феніл-2-тіазоліламіду цитраконової кислоти, синтезованих в УкрФА під керівництвом професора В.І.Кабачного.

Матеріали та методи.

Для вивчення анагетичної дії речовин використовували моделі оцтовокислих, каолінових та ацетилхолінових судом. Експерименти проводили на білих мишах масою 18-20 г. Судоми викли-

кали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти (0,1 мл/10 г маси тіла тварини) [7]. 0,5 мл суспензії каоліну в концентрації 5 мг/мл або 0,2 мл 0,05% розчину ацетилхоліну [8]. Дослідні речовини і препарати порівняння вводили per os за годину до введення альбому. Кількість судом підраховували протягом 20 хвилин при оцтовокислих та протягом 10 хвилин при каолінових і ацетилхолінових симптомах. Анагетичну активність виражали у % і оцінювали за здатністю речовин зменшувати кількість судом у дослідних тварин в порівнянні з контрольними.

Вивчення антиексудативної активності дослідних речовин проводили на моделі карагенового набряку лапи у щурів [2]. В експерименті використовували білих щурів масою 160-180 г. Набряк викликали субплантарним введенням 0,5 мл 1% розчину карагеноу. Дослідні речовини вводили per os за годину до ін'єкції карагеноу. Величину набряку вимірювали за допомогою механічного онкометра [5]. Протизапальну активність оцінювали за здатністю речовин зменшувати набряк через три години після введення флогогену в порівнянні з набряком у контрольних тварин і виражали у %.

Фармакологічну активність речовин оцінювали за ED_{50} , яку розраховували за методом Я.І.Хаджая [4], використовуючи відомі препарати порівняння анагін та індометацин.

Гостру токсичність вивчали за методом Т.В.Пастушенко [3] на мишах обох статей при одноразовому пероральному введенні.

Результати та їх обговорення.

Одержані результати (див. табл.) вказують на високу анагетичну активність досліджених на моделях ацетилхолінових та каолінових судом похідних, що корелює з їх активністю на моделі оцтовокислих судом. Дані літератури свідчать, що механізм розвитку оцтовокислих судом є результатом активації калікреїн-кінінової систе-

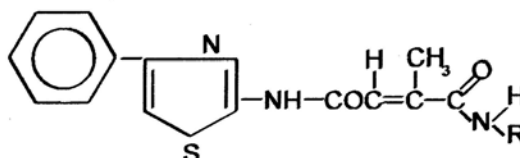
ми, простагландинів (ПГ) та біогенних амінів: гістаміну та серотоніну [7]. Вісім з дев'яти вивчених сполук перевершують за активністю препарати порівняння аналгін та індометацин в сотні разів. Лише одна речовина (II) виявила аналгетичний ефект на рівні ЕД₃₀.

вказує на більш високу кореляцію з інгібуванням ефектів ПГ. Каолін є активатором калікреїн-кінінової системи, в результаті чого брадікінін сприяє розвитку судом — судорожних скорочень черевинних м'язів [8].

Порівняння ефективних доз речовин на різних

Таблиця

Фармакологічна активність арил- та алкіламідів 4-феніл-2-тіазоліаміду цитраконової кислоти



№ сполуки	R	Аналгетична активність ЕД ₅₀ , мг/кг			Протизапальна активність, ЕД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ТІ за оцтово-кислими судомами	ТІ за проти-запальною активністю
		оцтово-кислі судоми	ацетил-холінові судоми	каолінові судоми				
I	-C ₆ H ₅	0,45	0	0,43	0	5860	13022	
II	C ₆ H ₄ -COOH(п)	ЕД ₃₀ =4,0	0,41	0,03	0	>10000	-	
III	C ₆ H ₄ -COOH(м)	0,16	0,25	0,08	20,8	4650	40625	223,6 (3850-5400)
IV	C ₆ H ₄ -Cl(м)	0,1	1,6	0,86	0	>15000	>150000	
V	C ₆ H ₄ -Br(п)	0,0007	1,06	0,05	0	8580	12,2×10 ⁶ (7820-9330)	
VI	-C ₄ H ₉ -п	0,26	0,70	0,15	0	6560	24569 (5940-7170)	
VII	-CH ₂ -C ₆ H ₅	0,43	0,67	0,28	26,0	>15000	>34883	>576,9
VIII	Піперидил	0,009	1,25	0,75	0	8250	9,16×10 ⁵ (7500-9010)	
IX	Морфоліл	0,32	1,12	1,25	0	5420	16937	
Аналгін*		55			90	3300	60	36,6
Індометацин		11*	0,17**	0,41**	10*	47	4,27	4,7

* за даними Я.А.Сигідіна [1]; ** за даними Toshio Iujiyoshi [7].

Більшість речовин, а саме 3 з 5 в групі ариламідів та 2 з 4 в групі алкіламідів, за аналгетичною дією, дослідженою на моделі каолінових судом, перевершують стандартний препарат індометацин, але поступаються йому в активності, вивченій на моделі ацетилхолінових судом. В експерименті з ацетилхоліном має місце чітка залежність аналгетичної дії від природи замісника в арильній частині молекули. Так, активність відсутня у незаміщеного похідного (I) і збільшується у галоген- (IV, V) та карбокси-заміщених (II, III) ариламідів 4-феніл-2-тіазоліаміду цитраконової кислоти. Згідно з даними Ф. Аманума [6] аналгетична дія ННА і НПЗЗ, вивчена на ацетилхолінових судах,

моделях судом свідчить про їх більш виражений вплив на активність біогенних амінів та брадікініну, ніж на активність ПГ.

Протизапальна дія характерна тільки для двох речовин (III, VII) і проявляється в дозах, на порядок вищих від ЕД₅₀ по анальгезії. Цей факт свідчить про незначний протизапальний ефект досліджених сполук.

Порівняння аналгетичної активності та хімічної структури групи арил- і групи алкіламідів 4-феніл-2-тіазоліаміду цитраконової кислоти на трьох моделях судом показує, що в цілому алкільні похідні більш активні за арильні, що свідчить про доцільність використання алкільних замісників в даному ряді спо-

лук. Слід відмітити, що аналгетична дія похідних цитраконової кислоти, досліджена на ацетилхолінових судах, виражена слабкіше, ніж на моделях опікових та каолінових судом, що корелює з відсутністю або незначною протизапальною активністю. На відміну від цього явища для стандартного препарату індометацину, дослідженого на моделі ацетилхолінових судом, характерна висока протизапальна дія і чіткіше виражений аналгетичний ефект в порівнянні з моделлю каолінових судом, що можна пояснити його пригнічуючим впливом на синтез ПГ. Аналіз наведених даних, а також їх співставлення з фармакодинамікою індометацину дають змогу передбачити переважаючий вплив дії вивчаємих сполук на калікреїн-кінінову систему та біогенні аміни в порівнянні з ПГ, що є передумовою зменшення ульцерогенної дії похідних в співставленні з індометацином.

Згідно з класифікацією К.К.Сидорова [1] всі сполуки є малотоксичними та практично нетоксичними, що являється також перевагою над аналгіном та індометацином. Таким чином, вира-

жена аналгетична та незначна протизапальна дія, мала токсичність арил- та алкіламідів 4-феніл-2-тіазоліламіду цитраконової кислоти вказують на доцільність пошуку ННА серед даного класу сполук.

ВИСНОВКИ

1. Проведений фармакологічний скринінг дев'яти похідних арил- та алкіламідів 4-феніл-2-тіазоліламіду цитраконової кислоти показав, що дані сполуки проявляють виражений аналгетичний та незначний протизапальний ефекти і є мало- та практично нетоксичними. Це свідчить про перспективність цієї групи сполук для подальшого пошуку і створення нових ННА.

2. Аналгетична дія наведених сполук реалізується переважно через вплив на калікреїн-кінінову систему та біогенні аміни і в значно меншій мірі через пригнічення синтезу ПГ.

3. Встановлена більша доцільність введення алкільних радикалів в даному ряді похідних при пошуку біологічно активних речовин з аналгетичною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов*/ Я.И.Сигидин, Г.Я.Шварц, А.П.Арзамасцев, С.С.Либерман – М.: Медицина. – 1988. – С. 240.
2. *Методические рекомендации. Простой специфический скрининг химических веществ*/ Под ред. В.П.Тринуса. – Киев, 1985.
3. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария*. – 1985. – №6. – С. 46-48.
4. Хаджай Я.И. // *Фармакол. и токсикол.* – 1968. – №1. – С. 118-123.
5. Яковлева Л.В. *Изыскание и изучение новых нестероидных противовоспалительных средств – производных дикарбоновых кислот: Дис...д. фарм. наук.* – Москва. 1992. – С. 125-140.
6. Amano I., Wakami S., Tanaka M. et al. // *Nippon Yakurigaku Zasshi*. – 1986, №87. – P. 379-395.
7. Brune K., Laur R. // *Arzneimittel – Forsch.* – 1984. – Vol. 34, №9a. – P. 1060-1065.
8. Fujiyoshi T., Kuwashima Miho et al. // *I. Pharmacobio-Pyn.* – 1989. – №12. – P. 132-136.

УДК 615.212.3:547.584]001.891.53

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛ-2-ТИАЗОЛИЛАМИДА ЦИТРАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Л.В.Яковлева, О.Я.Карпенко

Проведено фармакологическое изучение соединений производных 4-феніл-2-тіазоліламіда цитраконової кислоти, виявлена висока аналгетична та незначительная противовоспалительная активность. Установлено, что аналгетический эффект химических веществ реализуется через угнетение калликреин-кининовой системы, биогенных аминов и в какой-то мере ПГ.

UDC 615.212.3:547.584]001.891.53

BIOLOGICAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 4-PHENIL-2-TIASOLILAMID CYTRACONIC ACID

L.V.Yakovleva, O.Ya.Karpenko

There have been pharmacologically studied the compounds derivatives of 4-phenil-2-thiasolilamid cytraconic acid. It was shown high analgetic and insufficient anti-inflammatory activity. It was established that analgetic effect of chemical substances shows itself via suppressing of kallikrein-kinine system, biogen amins and to some extent prostaglandins.

Рекомендована д.м.н., професором Л.І.Диким

УДК 638.124.48:547.56:615.28

ВИВЧЕННЯ АНТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФІЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

О.І.Тихонов, Ю.Л.Волянський, Т.Г.Ярних, Л.А.Панченко

Українська фармацевтична академія

Вивчена антивірусна активність фенольного гідрофільного препарату прополісу у відношенні аденовірусу, коронавірусу та вірусу везикулярного стоматиту. Встановлена максимально переносима концентрація препарату для культури клітин людського та тваринного походження. Вказано на перспективність використання даного препарату для лікування та профілактики вказаних вірусних інфекцій.

Сьогодні лікування вірусних інфекцій є однією з найбільш важливих проблем медичної науки та охорони здоров'я. Серед груп вірусів широке розповсюдження набули аденовіруси, які викликають різноманітну патологію. Вони можуть виступати в ролі збудників різних захворювань респіраторного та кишкового трактів, а також інфекцій в області офтальмології та отолорингології. Деякі серотипи здатні викликати трансформацію клітин. Актуальність розробки антивірусних засобів у відношенні аденовірусів пов'язана з відсутністю ефективних лікувальних та профілактичних засобів.

Коронавіруси — це група збудників інфекцій, роль яких в респіраторній та кишковій патологіях людини встановлена порівняно недавно. Їх вивчення та пошук антивірусних препаратів — пріоритетні напрямки діяльності вчених України. Вперше в Харківському НДІ мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова створена тест-система для їх виявлення та проведені дослідження по вивченню коронавірусних захворювань, викликаних коронавірусами [2].

Очевидна необхідність пошуку нешкідливих та ефективних антивірусних препаратів у відношенні вірусу везикулярного стоматиту (VS),

який викликає ураження слизових оболонок порожнини рота, носа, глотки.

Відомо, що багато хімічних сполук з антивірусною активністю проявляють побічну дію у вигляді високої токсичності, тератогенності та імунодепресивних проявів. В зв'язку з цим важливим напрямком наукових досліджень є виявлення антивірусної дії у препаратів, одержаних з рослинної сировини. У цьому відношенні особливо цікаві лікарські препарати з прополісу, які давно застосовуються для лікування багатьох захворювань [3].

Метою даної роботи було вивчення антивірусних властивостей фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП) відносно деяких вірусів (аденовірусів, коронавірусів та вірусу везикулярного стоматиту).

Водорозчинна субстанція прополісу (ФГПП) на сьогодні дозволена до медичного застосування і промислового виробництва (ТФС 41-2024-90) в ролі протизапального, антимікробного та репаративного засобу [5, 6, 7].

Для визначення антивірусної активності різних концентрацій (0,5; 1,0; 2,0%) ФГПП був використаний метод *in vitro* на культурах клітин різноманітного походження [1, 4, 8, 9].

Для визначення максимально переносимої концентрації (МПК) і вивчення антивірусної активності ФГПП були використані наступні перевиті види клітин людського і тваринного походження:

- ПТ — перевиті клітини нирки ембріона великої рогатої худоби;
- Т — перевиті клітини трахеї ембріона великої рогатої худоби;
- Нер-2 — перевиті клітини гортані людини при раковому захворюванні;
- Hela — перевиті клітини шийки матки людини при раковому захворюванні.

Клітини вирощували в середовищі 199 з додаванням 10% бичачої сироватки та антибіотиків

(пеніциліну і стрептоміцину). В дослідях були використані РНК-вмісні віруси (везикулярного стоматиту, коронавірусу) та ДНК-вмісні (аденовірусу).

Для визначення МПК використовували дводобові культури клітин з добре сформованим моношаром. Водні розчини ФГПП були випробувані на 4-х видах перелічених вище клітин. В окремому досліді передбачалось використання не менше 10 пробірок кожної з культур. Після видалення з пробірок ростового середовища вносили по 0,2 мл досліджуваного розчину і по 0,8 мл підтримуючого живильного середовища. Пробірки з клітинами інкубували при 37°C протягом 7-8 днів. Контролем служили пробірки з культурами клітин, в які не додавались досліджувані розчини препарату.

Облік результатів проводили за наявністю чи відсутністю цитотоксичної дії на клітини, які ростуть, при дослідженні під мікроскопом з малим збільшенням X 10. Ступінь цитотоксичної дії визначали за зміною морфології клітин (закруглення і зморщування клітин, відторгнення від скла дегенерованих клітин) з використанням чотирьохплюсової системи від + до ++++.

Максимально переносиму концентрацію визначали за максимальною кількістю речовини, яка не викликає цитопатичного впливу на клітини. Для цього брали різні розведення кожної серії препарату (0,5; 1,0; 2%) і в дозі 0,2 мл вносили в клітини.

Для вивчення токсичності *in vivo* проводили введення розчинів препарату в дозі 0,2 мл в алантоїсну порожнину 9-10-денних ембріонів (по 5 ембріонів на розчин ФГПП). Через 24 та через 48 годин інкубування в термостаті при 37°C його розкривали і вираховували кількість живих ембріонів та тих, що нормально розвиваються.

Результати випробування водних розчинів ФГПП на різноманітних перевитих клітинах наведені в табл. 1.

Як видно з даних таблиці 1, 0,5 та 1,0% концентрації препарату ФГПП (зразок №1) не викликали цитопатичних пошкоджень в жодній із застосованих клітинних культур, а більш висока концентрація (2,0%) була токсичною. Порушення проявлялись у вигляді закруглених із зернистою цитоплазмою клітин, які відривалися від поверхні скла, внаслідок чого руйнувалась цілісність клітинного моношару.

Зразок 2 препарату у вигляді 1,0 та 2,0% концентрацій викликав дегенерацію клітин з порушенням цілості клітинного шару вже на 2-й день після контакту препарату з клітинами. В цьому випадку препарат може бути використаний для перевірки антивірусної активності лише у вигляді 0,5% розчину.

Таблиця 1

Результати вивчення токсичності на клітинах різного походження

№ зразка	Вид клітин	Концентрація препарату в %	Результат (токсичність)			
			1 доба	2 доба	5 доба	7 - 8 доба
I	ПТ	0,5	-	-	-	±
		1,0	-	-	±	+
		2,0	+	+++	++++	++++
	Tr	0,5	-	-	±	+
		1,0	-	-	+	+++
		2,0	+	+++	++++	++++
	Hela	0,5	-	-	+	+
		1,0	-	-	+	+++
		2,0	+	+++	++++	++++
	Пер-2	0,5	-	-	±	+
		1,0	-	-	+	+++
		2,0	+	+++	++++	++++
II	ПТ	0,5	-	-	±	+++
		1,0	+	+++	++++	++++
		2,0	+++	+++	++++	++++
	Tr	0,5	-	-	±	+++
		1,0	+	+++	++++	++++
		2,0	+++	++++	++++	++++
	Hela	0,5	-	-	±	+
		1,0	+	+++	++++	++++
	Пер-2	0,5	-	-	+	+
		1,0	+	+++	++++	++++
		2,0	+++	+++	++++	++++
Контроль клітин	ПТ		-	-	-	+
	Tr		-	-	-	+
	Hela		-	-	+	+
	Пер-2		-	-	+	+

Результати дослідження дії ФГПП на гемаглютинуючу активність коронавірусу наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, 1% водний розчин зразка № 1 ФГПП знижував титр коронавірусу в 4-8 разів, що свідчить про перспективність його використання у відношенні інфекцій, викликаних даним вірусом. Зразок № 2 ФГПП не знижував гемаглютинуючу активність коронавірусу.

Таблиця 2

Дія ФГПП на гемаглютиніні коронавірусу

№ зразка ФГПП	Титр гемаглютининів до і після впливу ФГПП на коронавірус	
	до	після
1	1:128	1:16-1:32
2	1:128	1:128
Контроль коронавірусу	1:128	-
Контроль еритроцитів	відсутність гемаглютинації	

Примітка: 1 — ФГПП, висушений в вакуум-сушильній шафі (ВСШ) при температурі 70°C; 2 — ФГПП, висушений в ВСШ при температурі 100°C.

Вивчення антивірусної дії ФГПП у відношенні цитопатогенних вірусів (аденовірусу та вірусу везикулярного стоматиту) здійснювалось за допомогою реакції нейтралізації на культурі клітин Нер-2, результати якого наведені в табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, зразок 1 ФГПП (1,0% водний розчин) суттєво затримував репродукцію вірусу везикулярного стоматиту, що свідчить про перспективність використання даного препарату для лікування та профілактики інфекцій, викликаних вказаним вірусом. Була відмічена слабка інгібуюча дія у відношенні аденовірусів, яка проявлялась у незначному зниженні титру вірусу. Разом з тим, експерименти в цьому напрямку бажано було б продовжити у зв'язку з великою кількістю серотипів аденовірусу, які викликають різноманітні клінічні прояви захворювань (респіраторні та кишкові інфекції, захворювання очей тощо).

Таблиця 3

Дія ФГПП на аденовіруси та вірус везикулярного стоматиту

№ зразка ФГПП	Концентрація препарату в %	Затримка репродукції вірусів (в Іg) в реакції нейтралізації на культурі клітин Нер-2	
		Вірус везикулярного стоматиту	Аденовірус
1	1,0	3,0	1,0
2	0,5	0,5	0
Контроль тест-вірусів (100ЦПД ₅₀) 0,2мл		0	0

Примітка: 0 — відсутність затримки цитопатогенної дії вірусів в робочій дозі.

Зразок 2 ФГПП відрізняється слабкою антивірусною активністю у відношенні вірусу везикулярного стоматиту і зовсім не впливає на розмноження аденовірусів в культурі клітин.

ВИСНОВКИ

1. При дослідженнях на різноманітних видах перевитих клітин тваринного та людського походження (ПТ, Т, Hela, Нер-2) було доведено, що ФГПП в концентрації 0,5-1% не має токсичних властивостей.

2. Встановлена антивірусна активність ФГПП у відношенні вірусу везикулярного стоматиту, аденовірусу та коронавірусу, що свідчить про перспективність використання даного препарату для лікування та профілактики вказаних вірусних інфекцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ильенко В.И. Методы испытания и оценки противовирусной активности химических соединений в отношении вируса гриппа: Метод. указ. — Л., 1977. — С. 5-7.
2. Лабораторная диагностика коронавирусной острой кишечной инфекции: Метод. рек. / Л.А.Панченко, Ю.Л.Волянский, В.А.Бусок и др. — Х., 1992. — 41 с.
3. Омаров Ш.М. Прополис — ценное лекарственное средство. — Махачкала, 1990. — 136 с.
4. Первичное изучение антивирусных свойств синтетических и природных соединений: Метод. рек. — Минск, 1986. — 45 с.
5. Тихонов А.И., Сало Д.П., Гриценко В.И. Биологически активные субстанции прополиса // В кн. Ценный продукт пчеловодства — прополис. — Бухарест, 1980. — С. 75-79.
6. Тихонов О.І. Лікарські форми прополісу // Фармац. журн. — 1987. — № 5. — С. 31-35.
7. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... д-р фармац. наук. — Харьков, 1983. — 50 с.
8. Шашигина М.Н., Челнов В.М., Жаврид С.В. Применение микрометода тканевых культур для массового отбора антивирусных средств. — Минск, 1977. — С. 55-61.
9. Шидловская Н.К. Методические подходы к оценке клеточной защиты при гриппе. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. — 1989. — № 7. — С. 96-100.

УДК 638.124.48:547.56:615.28

ИЗУЧЕНИЕ АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФИЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

А.И.Тихонов, Ю.Л.Волянский, Л.А.Панченко, Т.Г.Ярных
Изучена антивирусная активность фенольного гидрофильного препарата прополиса в отношении аденовируса, коронавируса и вируса везикулярного стоматита. Установлена максимально переносимая концентрация препарата для культуры клеток человеческого и животного происхождения. Показана перспективность использования данного препарата для лечения и профилактики указанных вирусных инфекций.

UDC 638.124.48:547.56:615.28

STUDY OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF PHENOLIC HYDROPHILIC PROPOLIS PREPARATION

A.I.Tikhonov, Yu.L.Volyansky, L.A.Panchenko, T.G.Yarnykh
Antiviral activity of phenolic hydrophilic propolis preparation against adenovirus, coronavirus and virus of vesicular stomatitis was studied. As a result of our investigation maximum tolerant concentration for cell culture both of human and animal origin has been established. It was shown the prospects of use this substance.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

ЯК ГОТУЮТЬ РОЗЧИННИ ГЛІЦЕРИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ?

Згідно з методичними рекомендаціями НДІ фармації РФ (М.: Фармінформ, 1990) розчин гліцерину для ін'єкцій готують за прописом: гліцерину 100 г (в перерахунку на безводний), натрію хлориду 9 г, води для ін'єкцій до 1 л.

Для приготування розчину дозволяється використовувати гліцерин кваліфікації «вищий ґатунок», ДОСТ 6224-76 (Лист ДАПУ МОЗ УРСР №11-13-26 від 17.04.1986 р.). Дозволяється також використовувати гліцерин фармакокінетичного ґатунку (ФС 42-2202-84) з вмістом гліцерину 86-90%.

Перед виготовленням розчину за допомогою рефрактометра визначають показник заломлення (див. табл.) вихідного гліцерину при 20°C.

Таблиця

Показники заломлення гліцерину (n)

Показник заломлення	Концентрація гліцерину, масові %	Показник заломлення	Концентрація гліцерину, масові %
1,4508	85	1,4614	92
1,4524	86	1,4629	93
1,4539	87	1,4644	94
1,4554	88	1,4660	95
1,4569	89	1,4675	96
1,4584	90	1,4691	97
1,4599	91	1,4707	98

Кількість вихідного гліцерину, яку необхідно взяти для виготовлення заданого об'єму 10% розчину, розраховують за відомою формулою.

Виготовлений розчин повинен мати рН 5,0-7,0. Відпускають його у флаконах об'ємом 200-250 мл, закупорених гумовими пробками типу 25 П або ІР-21 з наступною обкаткою алюмінієвими ковпачками. Стерилізують в режимі 120°C 12 хв. Термін зберігання при температурі не вище 25°C становить 30 діб.

Застосовують розчин як дегідратуючий препарат внутрішньовенно.

Л.Д.Шевченко — доцент каф. фармацевтичної технології та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.281:615.454.1:615.014.22]001

ВИВЧЕННЯ ВСМОКТУВАННЯ СТРЕПТОМІЦИНУ СУЛЬФАТУ З МАЗЕЙ, ПРИГОТОВЛЕНИХ НА РІЗНИХ МАЗЕВИХ ОСНОВАХ, ТА ВИВЕДЕННЯ ЙОГО З ОРГАНІЗМУ

І.М.Перцев, В.І.Чуєшов, Л.Д.Шевченко

Українська фармацевтична академія

Встановлено, що всмоктування антибіотика з мазей залежить від хімічної природи маzewої основи та добавок до неї. Описана методика використання радіоактивного ізотопу стрептоміцину сульфату (S^{35}). Зроблений висновок, що антибіотик протягом доби не накопичується в організмі кролів в значних кількостях і може застосовуватись у вигляді мазей.

В попередньому повідомленні [1] з використанням радіоактивного ізотопу стрептоміцину сульфату наведені якісні та кількісні характеристики динаміки вивільнення антибіотика з мазей. Встановлено, що вона залежить від хімічної природи маzewої основи, яка використовується для приготування мазі.

Таблиця

Склад маzewих основ, г

Допоміжні речовини	Мазева основа										
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Аеросил	-	-	-	-	-	I	5	10	-	-	-
Вазелін	90	60	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Есилон-4	-	-	-	90	-	-	-	-	-	-	-
Ланолін	10	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Масло вазелінове	-	-	60	-	-	-	-	-	-	-	-
Метилаеросил	-	-	-	-	-	-	-	-	1	5	10
Октадеци- ламінобентоніт	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
Поліетиленоксид- 400	-	-	-	-	80	79,5	77,5	75	79,5	77,5	75
Поліетиленоксид- 1500	-	-	-	-	20	19,5	17,5	15	19,5	17,5	15
Спирти вівняного воску	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Церезин	-	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-

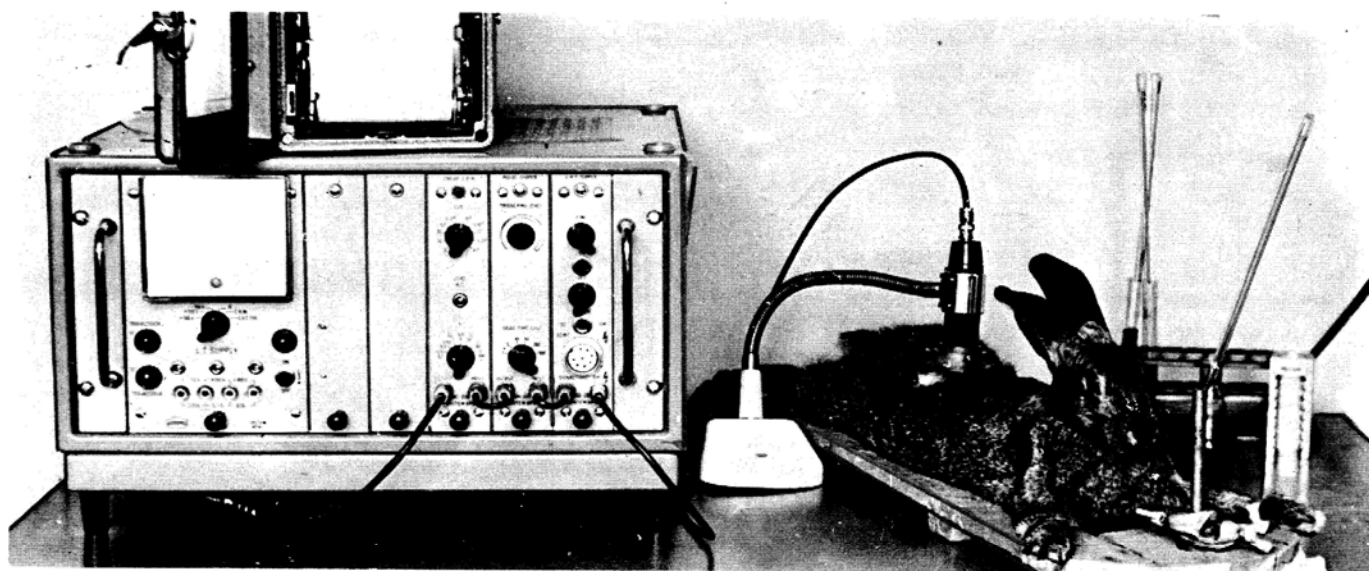


Рис. 1. Установка з самописцем для вимірювання радіоактивності мазей протягом їх всмоктування через шкіру.

Метою цього повідомлення є виявлення ступеня всмоктування стрептоміцину сульфату (S^{35}) з мазей, приготовлених на різних мазевих основах, та його виведення з організму. Склад мазевих основ, що використовувались для приготування мазей, наведений в таблиці. Мазі містили 1% стрептоміцину сульфату, міченого по сірці S^{35} (1 г речовини дорівнював 1 мСі радіоактивного ізотопу). Для дослідження кожного зразка мазі використовували 5 кролів. В підготовлену заздалегідь ділянку шкіри площею 5×5 см за допомогою скляної лопаточки протягом 5 хв втирали мазь. Наважку мазі брали з врахуванням маси кроля (0,5 г/кг).

Динаміка всмоктування радіоактивного антибіотика контролювалась за допомогою радіометричної установки «Гама» (Угорщина) із самописцем (рис. 1) за ступенем зменшення радіоактивності (швидкості рахування) зразка дослідної мазі.

Для того, щоб лічильник радіоактивності знаходився завжди в стандартних умовах (на однаковій відстані від нанесеного зразка мазі), його фіксували за допомогою гвинтів до спеціального пристрою з органічного скла (рис. 2), який в свою чергу прикріплювали за допомогою клею до шкіри кроля. Одночасно цей пристрій обмежував площу, на яку наносилась мазь.

Приймаючи до уваги, що цей метод не відбивав кількісного показника всмоктування речовин з мазі, паралельно вимірювали радіоактивність індивідуальних проб крові, яку брали з вухної вени кроля в кількості 1 мл на початку досліду, а потім через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 та 24 год після нанесення мазі на шкіру. Проба крові переносилась на стандартну підкладку-мішень з фольги, після чого визначалась (п'ятикратно) її радіоактивність на установці УМФ-1500 М, як це було описано раніше [1]. Результати цих визначень і брались до

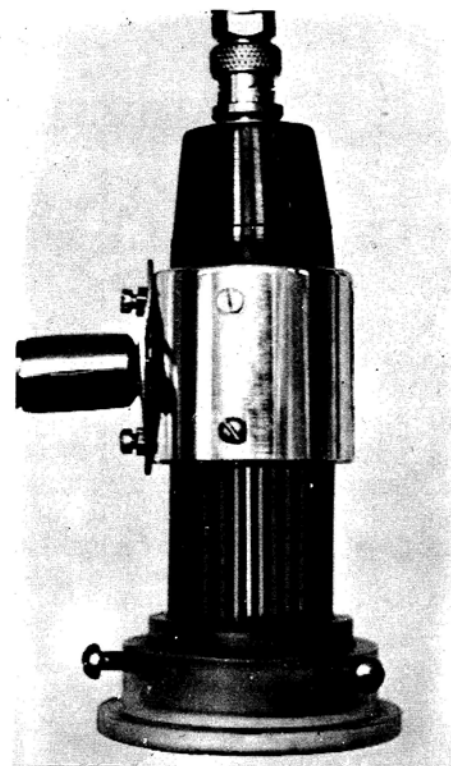


Рис. 2. Торцевий лічильник радіоактивності з фіксатором

уваги при остаточних розрахунках кінетики всмоктування антибіотика. Для зменшення похибки та забезпечення відтворення результатів радіометричний вимір проб проводили зразу ж після їх відбору.

Статистичну помилку показника радіоактивності зразка мазі визначали за формулою:

$$S = \pm \frac{100}{n - n_{\phi}} \cdot \sqrt{n/t + n_{\phi}/t_{\phi}},$$

де S — статистична помилка, %;

n — радіоактивність зразка, імп/хв;

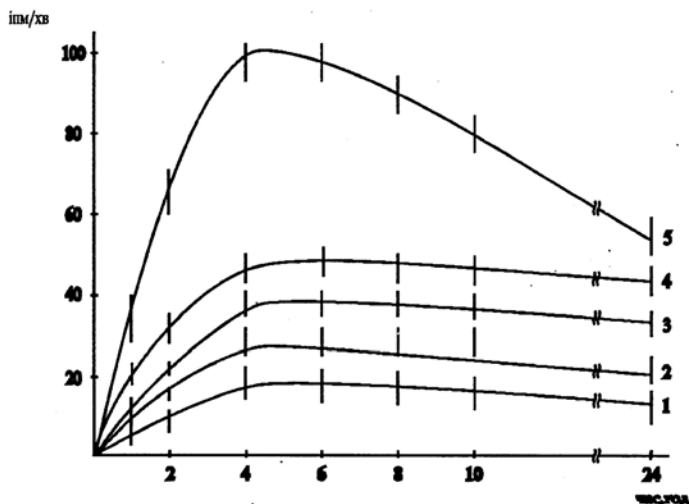


Рис. 3. Всмоктування радіоактивного стрептоміцину сульфату з мазей, приготовлених на різних мазевих основах (IX склад наведений в табл.).

$n_{\text{ф}}$ — радіоактивність фону, імп/хв;

t — термін підрахунку, хв;

$t_{\text{ф}}$ — термін підрахунку фону, хв.

Радіоактивність сечі та внутрішніх органів досліджувалась через 24 години після аплікації мазі. Маса внутрішніх органів зважувалась на торсійних терезах, ретельно подрібнювалась і розподілялась на стандартній підкладці-мішені. Визначену в 1 г досліджуваного матеріалу радіоактивність (імп/хв) перераховували у відсотках по відношенню до специфічної активності радіоактивного стрептоміцину сульфату, використаного у наважці мазі, нанесеній на ділянку шкіри.

Порівняльний аналіз отриманих даних у вигляді кінетичних кривих всмоктування антибіотика з мазей (рис. 3-5) дозволяє зробити деякі узагальнення.

Всі носії, які використовувались при виготовленні мазей, забезпечували максимальну концентрацію всмоктування стрептоміцину сульфату через 4 год після аплікації мазі. Згодом концентрація антибіотика в крові починала знижуватися з різною інтенсивністю.

Рівень кінетики всмоктування антибіотика (рис. 3), а також його виведення з організму (рис. 5) залежить від природи носія. Дифільні основи (I-IV) забезпечують більш низький рівень концентрації антибіотика в крові протягом тривалого часу.

Поліетиленовий гель (V) легше вивільняє антибіотик і забезпечує його всмоктування в кров. Досягши максимуму через 3-4 години, його концентрація починає знижуватись, але залишається досить високою протягом ще 10 годин.

Додавання до поліетиленоксидного гелю (V) аеросилу (VI, VII, VIII) та метилаеросилу (IX, X,

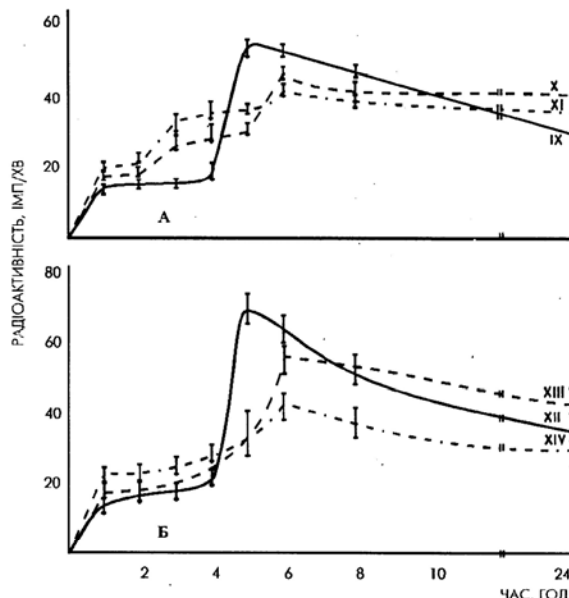


Рис. 4. Всмоктування радіоактивного стрептоміцину сульфату з мазей, що містили різну кількість аеросилу (А) та метилаеросилу (Б) (склад мазевих основ наведений в табл.).

XI) в концентраціях 1, 5 та 10% призводить до помітного погіршення всмоктування антибіотика з мазі (рис. 4).

При цьому знижується не тільки загальна концентрація антибіотика в крові, але й збільшується час досягнення його максимальної концентрації. Слід відмітити, що метилаеросил менш активно знижує концентрацію антибіотика в крові в порівнянні з аеросилом. Вона залежить також і від кількості загущувача, що додавався до основи. Із збільшенням в основі його вмісту зменшується концентрація антибіотика в крові.

На рис. 5 представлений вміст радіоактивного стрептоміцину сульфату в добовій сечі кролів після аплікації мазей, приготовлених на різних мазевих основах

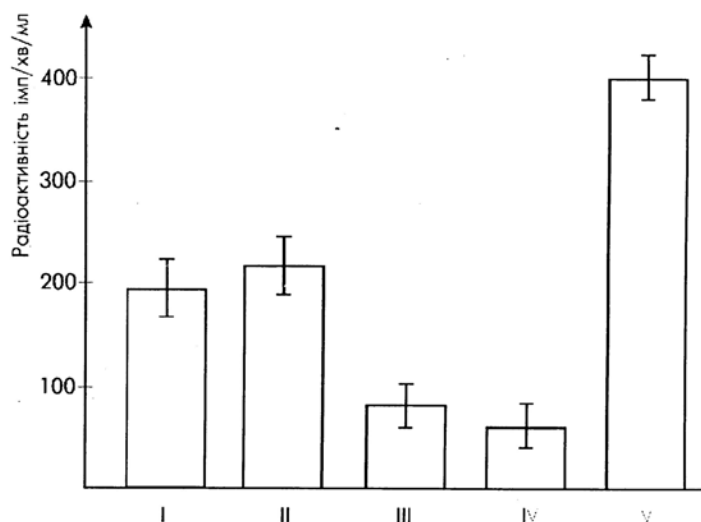


Рис. 5. Вміст радіоактивного стрептоміцину сульфату в добовій сечі кролів після аплікації мазей, приготовлених на різних мазевих основах

(усереднене з 5 вимірів) після аплікації мазей, приготовлених на різних мазових основах.

Наведені дані підтверджують вплив природи носія не тільки на кінетику всмоктування антибіотика з мазей, але й на швидкість його виведення з організму.

Вивчення кількісного вмісту радіоактивного стрептомицину сульфату в біологічних рідинах (крові, сечі), а також в життєво важливих органах (печінці, нирках) показали, що антибіотик не накопичується в організмі в значних кількостях і може застосовуватись в мазах, виготовлених на основах, склад яких наведений в таблиці. Так, через 24 години після нанесення на шкіру кролів мазі, виготовленої на поліетиленоксидному гелі, в крові було знайдено до 1%, в сечі — 10%, в нирках

— 0,07%, в печінці — 0,08% стрептомицину сульфату (S^{35}). За 100% приймався вихідний рівень радіоактивності мазі, що дорівнював 40200 імп/хв.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження з використанням радіоактивного ізотопу, міченого по сірці (S^{35}), підтвердили вплив природи мазової основи та добавок до неї (аеросилу та метилаеросилу) на кінетику всмоктування стрептомицину сульфату з мазей та його виведення з організму.

2. Антибіотик не накопичується в організмі в значних кількостях протягом доби з моменту аплікації мазей і може застосовуватись в формі мазей, виготовлених на вивчених носіях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перцев І.М., Чуешов В.І. // Вісник фармації. — № 1-2, 1994. — С. 102-104.

УДК 615.281:615.454.1:615.014.22] 001

ИЗУЧЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ СТРЕПТОМИЦИНА СУЛЬФАТА ИЗ МАЗЕЙ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА РАЗЛИЧНЫХ МАЗОВЫХ ОСНОВАХ, И ВЫВЕДЕНИЕ ЕГО ИЗ ОРГАНИЗМА

И.М.Перцев, В.И.Чуешов, Л.Д.Шевченко

Установлено, что всасывание антибиотика из мазей зависит от химической природы мазовой основы и добавок к ней. Описана методика использования радиоактивного изотопа стрептомицина сульфата (S^{35}). Доказано, что антибиотик на протяжении суток не накапливается в организме кроликов в значительных количествах и может применяться в виде мазей.

UDC 615.281:615.454.1:615.014.22] 001

STUDY OF ABSORPTION STREPTOMYCINE SULPHATE FROM OINTMENTS WITH DIFFERENT BASIS AND REMOVING OF THEM OUT OF THE ORGANISM

I.M.Pertsev, V.I.Chuyeshov, L.D.Shevchenko

It was scientifically grounded that absorption of antibiotic from ointments depends on chemical nature of ointment basis and different additions. Streptomycine sulphate (S^{35}) has been analysed by method of radioisotope. It was found that quantity of antibiotic during twenty four hours is not present largely in rabbits organism and may be use as ointment.

ПРАКТИЧНОМУ ПРАЦІВНИКУ

ЯКІ ГОМЕОПАТИЧНІ НАСТОЙКИ ТА МАЗІ ДОЗВОЛЕНІ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАБРИКАХ УКРАЇНИ?

У відповідності з додатком №3 до наказу МОЗ України за №165 від 03.08.1989 р. на фармацевтичних фабриках ВО «Фармація» дозволено виготовляти такі настойки як: Рус, Ескулюс, а також настойки туї, фітолеку, Бридонії, Гамамелісу, анісу, багна болотяного, арніки, звіробю, барбарису, чистотілу, стручкового перцю, а також гомеопатичні мазі: мазь нагідок 10% 100 г (склад: настойки нагідок 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь арніки 10% 100 г (склад: настойки арніки 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь звіробю 10% 100 г (склад: настойки звіробю 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь Ледум 10% 100 г (склад: настойки багна болотяного 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь туї 10% 100 г (склад: настойки туї 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь Бридонії 10% 100 г (склад: настойки переступеня білого 10 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь від геморою 10% 100 г (склад: настойки арніки 4 г, настойки нагідок 4 г, настойки беладонни 2 г, вазеліну 85 г, ланоліну 5 г); мазь Рус 5% 100 г (склад: настойки сумаху отруйного 5 г, вазеліну 90 г, ланоліну 5 г); мазь Хелідоніум 5% 100 г (склад: настойки чистотілу 5 г, вазеліну 90 г, ланоліну 5 г); мазь беладонни 5% 100 г (склад: настойки беладонни 5 г, вазеліну 90 г, ланоліну 5 г).

Л.Д.Шевченко — доцент каф. фармацевтичної технології та фармакології Укрфармакадемії

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 547.541.52 (088.8)

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЯДУ ДІАЛКІЛАМІНОАЛКІЛОКСАМІДІВ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИАРИТМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

Л.М.Малоштан, Є.Л.Снітковський, І.П.Банний, Я.І.Хаджай, Л.Д.Халєєва

Українська фармацевтична академія

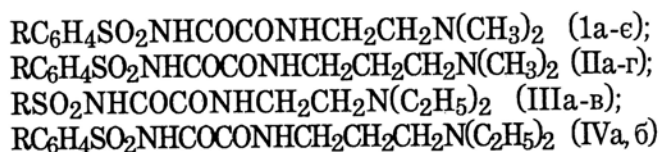
На хлоркальцієвій та аконітиновій моделях аритмій у щурів виявлена більш значна антиаритмічна активність в порівнянні з новокаїнамідом, а також їх значно менша токсичність в порівнянні з цим препаратом. Встановлено, що антиаритмічна активність вивчених сполук, яка визначається наявністю в їх структурі діалкіламіноалкільного фрагмента, залежить від природи і розташування замісників в арильному ядрі молекули і від складу діалкіламіноалкільного радикалу.

У переважній більшості випадків захворювання на інфаркт міокарду ускладнюється розвитком аритмій. Стійкі порушення серцевого ритму вдвічі збільшують летальність у хворих на інфаркт міокарду. Актуальність проблеми пошуку нових антиаритмічних засобів полягає ще й в тому, що сучасна терапія аритмій ґрунтується на речовинах, потенційно токсичних для міокарду, тобто таких, що пригнічують найважливіші його функції [2]. Тому метою цілеспрямованого пошуку аритмічних засобів у теперішній час є створення речовин вибіркової дії, які усувають порушення ритму та не виявляють пошкоджуючої дії на серце.

За даними літератури [5] похідні діетиламіноетиламідів органічних кислот виявляють значну антиаритмічну активність.

На підставі вищевикладеного, метою цього дослідження є виявлення прогнозованої антиаритмічної активності в новому ряді сполук - діалкіламіноалкіламідах ареносульфонідоксамінових кислот.

Фармакологічному скринінгу були піддані 60 сполук, в яких антиаритмічна активність була виявлена лише в 4 групах амідів, які мають загальні формули (див. табл.):



Методи дослідження. Антиаритмічну активність нових сполук вивчали на двох експериментальних моделях аритмій: хлоркальцієвій та аконітиновій. Дослідження проводилось на 240 безпородних білих щурах обох статей масою 150-200 г, наркотизованих барбіамілом (60 мг/кг). Експериментальні моделі аритмій викликали інтравенозним введенням кальцію хлориду в дозі 200 мг/кг за методом [1] та аконітину в дозі 40 мг/кг за методом [2]. Електрокардіограми записували у другому стандартному відведенні. Антиаритмічну активність досліджуваних сполук порівнювали з такою ж у новокаїнаміду. Речовини, що вивчалися, і новокаїнамід вводили внутрішньоочеревинно в дозах 40 і 60 мг/кг за 20 хв до ін'єкції аконітину та кальцію хлориду.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що з 60 похідних діалкіламіноалкілоксамідів 16 сполук виявляють антиаритмічну дію. При хлоркальцієвій моделі аритмії в контрольній групі тварин порушення ритму наступало одразу і закінчувалося через 2-2,5 хв фібриляцією шлуночків. Сполуки, попередньо введені у дозі 40 мг/кг, запобігали розвитку шлуночкової фібриляції при наступному інтравенозному введенні кальцію хлориду. Спостерігалась брадикардія, яка тривала в середньому 16-20 хв. Потім брадикардія зменшувалася, нормальний ритм відновлювався у 40-45% тварин протягом досліду. В дозі 60 мг/кг ці ж речовини зменшували тривалість брадикардії в середньому на 6-10 хв. Нормальна діяльність серця відновлювалася в середньому у 55% тварин протягом досліду. Тривалість життя тварин в середньому досягала 60-120 хв.

Таблиця

Антиаритмічна активність та гостра токсичність діалкіламіноалкіламідів аренсульфонілоксамінових кислот і новокаїнамідів

Сполука	R	Початок аритмії, хв	Розвиток аритмії, хв	Тривалість життя, хв	Вижило, %	LD ₅₀ у мишей, мг/кг
Хлоркальцієва модель аритмії						
Контроль		0,50±0,30	2,00±0,16	2,5±0,2	0	-
Ia	n-CH ₃	1,26±1,09	4,95±1,71	56,0±2,1	0	1410(1205:1595)
Iб	n-C ₂ H ₅ OOC	1,00±0,17	4,00±0,57	56,0±3,1	0	1860(1710:1997)
Iв	o-Br	1,60±0,37	27,70±1,15	46,0±3,1	0	1890(1715:2072)
Iг	n-Br	1,30±0,39	9,70±3,30	133,01±1,0	0	1380(1221:1540)
Id	n-NH ₂	1,16±0,31	8,00±1,15	44,3±3,2	0	1460(1350:1575)
Ie	o-NO ₂	1,33±0,34	13,30±3,39	46,6±4,8	0	1980(1790:2165)
Ie	n-COOH	0,77±0,14	35,00±2,90	66,0±3,1	0	1500(1320:1673)
IIa	n-CH ₃ O	1,43±0,74	5,90±0,64	96,3±4,8	60	1850(1740:1970)
IIб	o-Br	2,00±0,29	26,00±7,55	109,2±9,5	0	1780(1590:1977)
IIв	n-Br	1,80±0,30	12,30±1,60	103,3±10,6	0	1390(1300:1488)
IIг	o-NO ₂	2,10±0,30	38,00±1,35	59,0±3,5	40	1790(1683:1902)
IIIa	C ₆ H ₅ CH ₂	5,00±1,00	28,00±4,00	32,0±2,0	0	1500(1343:1650)
IIIб	m,m'-Br ₂ ', n-NH ₂ C ₆ H ₂	0,66±0,15	14,00±2,11	75,01±0,6	40	1800(1580:2015)
IIIв	m-NO ₂ C ₆ H ₄	1,00±0,16	32,00±3,80	101,0±11,7	0	1400(1320:1554)
IVa	n-Cl	2,51±0,28	28,70±2,10	46,0±3,1	0	1750(1611:1894)
IVб	n-CH ₃ OOCNH	1,43±0,24	10,00±1,15	205,0±28,8	0	1800(1689:1918)
Новокаїнамід		1,00±0,27	4,60±0,18	19,0±0,57	-	240(194:293)
Аконітинова модель аритмії						
Контроль		3,10±0,20	5,30±0,64	22,±34,7	0	-
Ia	n-CH ₃	4,40±0,59	21,60±1,52	140,0±15,7	0	-
Iб	n-C ₂ H ₅ OOC	4,30±1,38	11,70±1,54	70,0±3,2	60	-
Iв	o-Br	6,10±0,59	29,30±5,30	46,0±3,1	60	-
Iг	n-Br	4,33±1,20	17,30±1,44	66,6±2,1	0	-
Id	n-NH ₂	4,60±0,57	24,30±1,15	146,6±14,6	0	-
Ie	o-NO ₂	4,60±0,63	30,00±2,89	46,±6,8	60	-
Ie	n-COOH	4,00±0,91	12,70±1,30	31,7±4,3	0	-
IIa	n-CH ₃ O	10,50±1,45	16,40±1,20	97,5±4,3	50	-
IIб	o-Br	5,20±0,60	10,80±0,83	136,6±14,8	0	-
IIв	n-Br	5,90±0,47	20,30±1,67	45,0±3,0	0	-
IIг	o-NO ₂	3,80±0,57	20,30±1,80	138,3±16,1	60	-
IIIб	m,m'-Br ₂ ', n-NH ₂ C ₆ H ₂	4,71±0,62	12,74±1,55	116,6±9,2	60	-
IIIв	m-NO ₂ C ₆ H ₄	4,23±0,81	24,80±0,41	39,3±5,1	70	-
IVa	n-Cl	11,00±0,70	21,60±4,58	55,0±2,8	0	-
IVб	n-CH ₃ OOCNH	3,63±0,45	12,80±1,50	84,3±4,3	45	-
Новокаїнамід		5,50±0,28	15,30±1,61	56,7±3,2	-	-

Новокаїнамід в дозі 60 мг/кг виявляв аналогічну дію, однак тривалість життя тварин досягала в середньому лише 20 хв.

При аконітиновій моделі аритмії у контрольних тварин аритмія, яка наставала на 2-3 хвилини, починалась поодинокими шлуночковими екстрасистолами. Відбувалося уповільнення серцевого ритму, потім поодинокі екстрасистоли переходили в бігемінію, тригемінію та політопні шлуночкові екстрасистоли. Досліджувані речовини, введені за 20 хв до ін'єкції аконітину в дозі 40 мг/кг, запобігали розвитку аритмії. Порушення серцевого ритму виявлялося у вигляді окремих екстрасистол і тривало в середньому 39 хв. Далі відбувалось відновлення нормального серцевого ритму у 40% тварин і вони виживали. Сполуки, введені в дозі 60 мг/кг, перешкоджали виникненню аритмії в середньому на протязі 5,4 хв, тобто на 2,3 хв довше, ніж в контрольній групі.

Новокаїнамід також сприяв подальшому виникненню аритмії, однак дія препарату була не тривалою, і лише у 20% тварин аритмія закінчувалась відновленням серцевого ритму і виживанням тварин.

В таблиці наведені порівняльні дані антиаритмічної активності нових сполук і новокаїнамиду при хлоркальцієвій та аконітиновій моделях аритмій в дозі 60 мг/кг.

З даних таблиці видно, що величина антиаритмічного ефекту діалкіламіноалкіламідів аренсульфонілоксамінових кислот залежить від будови радикалів, сполучених з сульфонільною та амідною групами. Так, наявність метиленової групи між фенільним радикалом і сульфонілоксамідною групою зумовлює відносно невисоку активність сполуки IIIa при хлоркальцієвій моделі аритмії. Введення аміно-групи в п-положення бензольного кільця не викликає істотного антиаритмічного ефекту у цього похідного, а модифікація його структури шляхом введення в о-положення до аміногрупи двох атомів бромів веде до різкого збільшення активності у сполуки IIIb. Наявність атомів бромів в о-та п-положеннях бензольного ядра сприятливо впливає на прояв антиаритмічної дії при хлоркальцієвій моделі аритмії у сполук IIг, IIб і IIв, а при аконітиновій моделі аритмії - у сполуки IIб. Найактивнішою при хлоркальцієвій моделі аритмії виявилась сполука IVб, яка містить у п-положенні бензольного кільця метоксикарбоніламіну групу: тривалість життя тварин при його введенні перевищувала таку ж в дослідках з

новокаїнамідом в 10,8 разів. Метокси-група в п-положенні фенільного радикалу також зумовила наявність високої антиаритмічної активності у сполуки IIa. Введення нітрогрупи не в усіх випадках сприяло підвищенню вказаного ефекту. Так, неактивними виявились похідні з нітрогрупою в п-положенні бензольного кільця. Значний антиаритмічний ефект відмічений у м-нітро- (сполука IIIв при хлоркальцієвій аритмії) та в о-заміщених похідних. З п-амінопохідних тільки одна сполука (Id) виявила істотну антиаритмічну дію, головним чином при аконітиновій моделі аритмії. Амідиди, які не мали замісників при бензольному ядрі, а також похідні, в яких фенільний фрагмент молекули замінений на нафтильний, не чинять помітної дії на аритмію.

Визначення гострої токсичності в дослідках на мишах при внутрішньоочеревинному введенні досліджуваних речовин в дозах 100-3000 мг/кг показало, що нові сполуки (див. табл.) в середньому мають токсичність в 6,9 разів меншу, ніж новокаїнамід.

Новокаїнамід (діетиламіноетиламиду п-амінобензойної кислоти гідрохлорид) за механізмом антиаритмічної дії відноситься до групи засобів, які пригнічують підвищену збуджуваність осередків ектопічного ритму та зберігають вплив синусного вузла [4]. Цей препарат пригніблює автоматію, подовжує рефракторний період тканин передсердь і шлуночків, уповільнює провідність в атріовентрикулярному вузлі та шлуночку, пригнічує провідність міокарду [3]. Збіжність ефектів і хімічної будови нових похідних діалкіламіноалкілоксамідів та новокаїнамиду дозволяє зробити висновок щодо однакового механізму їх дії.

Отримані нами результати повністю узгоджуються із сучасними уявленнями про тісний зв'язок будови та дії антиаритмічних сполук.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що діалкіламіноалкіламідиди аренсульфонілоксамінових кислот в порівнянні з новокаїнамідом виявляють значну антиаритмічну активність. Нові сполуки в середньому в 7 разів менш токсичні, ніж новокаїнамід.

2. Показано, що антиаритмічна активність досліджуваних речовин визначається наявністю в їх структурі діалкіламіноалкільного фрагмента і залежить, головним чином, від природи та положення замісників в арильному ядрі молекули і в меншій мірі залежить від складу діалкіламіноалкільного радикалу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аслонянс Ж.К., Кудрин А.Н. Кровообращение. - 1973. - Т. 6, №6. - С. 8-12.
2. Каверина Н.В., Сенова З.П. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний и лечения нарушенного ритма сердца. - М., 1981. - С.62-68

3. Каверина Н.В., Розонов Ю.Б., Чичканов Г.Г. *Современные аспекты фармакологии ангиоанги-нальных средств.* – М.: Медицина, 1980. – С. 160, 167.
4. Чазов Е.И., Боголюбов В.М. *Нарушения ритма сердца.* – М.: Медицина, 1972. – С. 248.
5. Chang J.I., Hardebo J.E., Owman Ch. *Acta physiol. scand.* – 1988. – Vol. 132, №1. – P.91-102

УДК 547.541.52 (088.8)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЯДА ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛОКСАМИДОВ, КОТОРЫЕ ПРО-ЯВЛЯЮТ АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Л.Н. Малоштан, Е.Л. Снитковский, И.П. Банний, Я.И. Хад-жай, Л.Д. Халева

На хлоркальциевой и аконитиновой моделях аритмий у крыс выявлена более активная антиаритмическая актив-ность изучаемых препаратов в сравнении с новокаином, а также их меньшая токсичность. Установлено, что антиаритмическая активность изученных соединений, которая определяется наличием в их структуре диалки-ламиноалкильного фрагмента, зависит от природы и рас-положения заместителей в арильном ядре диалкилами-ноалкильного радикала.

UDC 547.541.52 (088.8)

PHARMACODYNAMICAL PECULIARITIES OF THE SERIES OF THE DIALKYLAMINOALKYLOXAMIDES WHICH POSSESS ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY

L.N.Maloshtan, Y.L.Snitkovsky, I.P.Banny, Ya.I.Khadzhaj, L.D.Khaleeva

It was found that there was higher activity of dialkylaminoalkylamides of arensulfonyloxaminic acids in the chlorcalcium and aconitin models of the arrhythmia by rats in comparison with novocainamid. It is stated that antiarrhythmic effect of the learned substances being determined by the presence of dialkylaminoalkyl fragment in their structure depends mainly on the nature and disposition of the substitutes in the aryl nucleus of the molecule and less on the composition of dialkylaminoalkyl radical.

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків. •

РОЗЧИН ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДУ-400 30%

Розчин поліетиленоксиду-400 30% виявляє виражену дегідратуючу дію, прискорює некролітичні процеси, не виявляє пошкоджуючої дії на тканини.

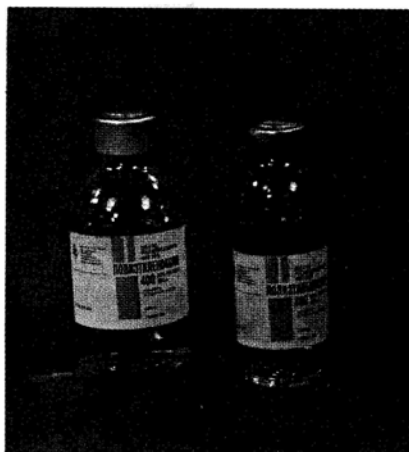
Препарат можна використо-вувати для одержання розчинів антибіотиків, сульфаніламідів, антисептиків для промивання порожнин, інфікованих опіків, свищів, раневих ходів тощо. При цьому антимікробна активність розчинів суттєво підвищується.

Застосовують місцево для лікування гнійних ран та опіків.

ковпачками.

Зберігають в захищеному від світла місці протягом 2,5 років.

Розроблений препарат в Українській фармацевтичній академії (каф. фармацевтичної технології та фармакології) у співдружності з Харківським інститутом удосконалення лікарів (каф. хірургії та про-ктології).



інфікованих змішаною мікрофлорою. Протипоказання до застосування не виявлені.

Розчин використовують для про-мивання ран або для просочування стерильних серветок, якими нещільно заповнюють рану. Перев'язки здійснюють щодня до по-вного очищення рани.

Випускають розчин у флаконах по 180-200 мл із затемненої склама-си, закупорених поліетиленовими пробками та загвинчених кришка-ми або у флаконах по 250-500 мл, закупорених гумовими пробками, з наступною обкаткою металевими

• Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків • Реклама ліків. •

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлевою

УДК 615.454.14:661.185.7

ВИВЧЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ БЛОКСОПОЛІМЕРУ ГДПЕ-067 НА ЩУРАХ

О.І.Тихонов, О.Є.Богущька, І.М.Маравіна, Т.Д.Губченко

Українська фармацевтична академія

Проведене комплексне вивчення допоміжних речовин, що входять до складу існуючих препаратів і впливають на терапевтичну ефективність.

З метою розширення асортименту допоміжних речовин, що застосовуються як емульгатори, піноутворювачі, солюбілізатори і стабілізатори [1], на щурах нами проведені дослідження хронічної токсичності блоксополімеру ГДПЕ-067 [1-6], який є гептиловим та додециловим ефіром блоксополімеру, що складається з окисів етилену та пропілену.

Матеріали та методи

В дослідах було використано 48 щурів породи Вістар масою 150-180 г, які були розділені на дві групи. У першій серії дослідів виявляли вплив вказаної речовини на центральну нервову систему, у другій - знімали всі інші показники в динаміці через 1, 2 та 3 місяці. Визначали також статеву специфічність дії досліджуваного блоксополімеру. Кожна група складалась з 4 підгруп тварин: 1 - контрольної (самки), 2 - блоксополімеру (самки), 3 - контрольної (самці), 4 - блоксополімеру (самці). Речовину наносили на вистрижену ділянку шкіри розміром 2х2 см в кількості 0,5 г 1 раз на добу протягом 3-х місяців [7]. Зважували тварин натщесерце вранці 1 раз на місяць.

При вивченні хронічної токсичності блоксополімеру ГДПЕ-067 визначали показники, які характеризують його вплив на функції життєво важливих органів: центральної нервової системи, печінки, нирок, ендокринних залоз та на склад периферійної крові.

Дію блоксополімеру ГДПЕ-067 на центральну нервову систему вивчали методом відкритого поля на 24 щурах обох статей [8]. Рухову активність тварин оцінювали за методом пересічених квадратів. Пасивні та оборонні реакції характеризували за кількістю уринацій, дефекацій, а також обслідуваних щілин і вставань на задні лапки.

Час зсідання крові визначали за методом Мас і Магро. Підрахунок еритроцитів та лейкоцитів здійснювали в камері Горяєва. Мазки забарвлювали за Романовським-Гімзе. Гемоглобін визначали за допомогою гемометра Салі [9, 10].

Кількість сечовини в крові встановлювали методом, в основі якого лежить реакція Ферона (сечовина утворює з діацетилмонооксидом в кислому середовищі в присутності тіосемикарбазиду та іонів трьохвалентного заліза забарвлений комплекс) [9].

Глюкоза визначалась за допомогою ферментного методу. Як відомо, вона окислюється під дією ферменту глюкозооксидази і кисню повітря з утворенням перекису водню та глюконату. Перекис водню визначався за реакцією окислювального азосполучення похідного фенолу з 4-амінофеназином, який каталізувався пероксидазою. Добре відомо, що аминотрансферази крові каталізують перенесення аміногрупи з амінокислот на кетокислоти. В наших дослідях ми використовували колориметричний метод визначення АЛАТ. Загальний об'єм білка в сироватці крові визначали за реакцією з сірчаною кислотою міддю в лужному середовищі [9, 10].

Антитоксичну функцію печінки досліджували за тривалістю гексеналового сну. Гексенал щурам вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1%-го розчину з розрахунку 80 мг/кг [11].

Вивідну функцію нирок у щурів при тривалому введенні блоксополімеру ГДПЕ-067 оцінювали за кольором та кількістю сечі, за складом осаду, рН сечі, а також за вмістом в ній відновлюючих речовин, білка, цукру. Досліди проводили з використанням діагностичних смуг тетрафану (фірма «Лахема»).

Після завершення дослідів тварин забивали і визначали абсолютну вагу та відносні коефіцієнти внутрішніх органів.

Результати та їх обговорення

В процесі досліду велись щоденні спостереження за станом тварин. Загальний стан був задовільним. Фізіологічні відправлення протікали нормально. Тварини добре приймали їжу. Поведінка дослідних щурів нічим не відрізнялась від поведінки контрольних. На місці нанесення блоксополімеру ГДПЕ-067 у двох щурів (8% від загальної кількості тварин) при тривалому введенні спостерігали легке лущіння шкіри. Вказані незначні зміни в стані шкіри щурів свідчать про те, що досліджувана речовина практично не впливає на шкіру як місцеподразнювач.

Вивчаємий препарат чинить пригнічуючий вплив на центральну нервову систему (табл.1, 2). Як у самок, так і у самців відмічали достовірну зміну рухової активності в порівнянні з контролем і вихідними величинами. У кількох дослідних щурів було виявлене зменшення кількості вставань на задні лапки, що свідчить про пригнічення орієнтувальної реакції. Вага тварин збільшувалась, що свідчить про їх ріст.

Склад периферійної крові не зазнав істотних змін. Коливання періоду зсідання крові, кількості гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів аналогічні як у контрольних, так і у дослідних тварин і, схоже, носять хронобіологічний характер.

Таблиця 1

Показники стану центральної нервової системи у щурів-самців

Умови досліджу	Кількість	Вихідні дані	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 3 місяці
Контрольні тварини	Пересічених квадратів	38,0 ± 7,33	40,53 ± 4,38 $P_1 < 0,05$	26,7 ± 1,16 $P_1 > 0,1$	20,2 ± 4,37 $P_1 < 0,05$
	дефекацій	0,87 ± 0,14	1,8 ± 0,68 $P_1 > 0,1$	1,07 ± 0,27 $P_1 > 0,5$	1,00 ± 0,14 $P_1 > 0,5$
	уринацій	0,53 ± 0,07	0,46 ± 0,07 $P_1 > 0,5$	0,6 ± 0,14 $P_1 > 0,5$	0,47 ± 0,14 $P_1 > 0,05$
	вставань на задні лапки	2,27 ± 0,89	1,4 ± 0,48 $P_1 > 0,25$	1,6 ± 0,21 $P_1 > 0,5$	1,53 ± 0,07 $P_1 > 0,25$
	обслідуваних щілин	0,87 ± 0,27	0,80 ± 0,27 $P_1 > 0,25$	0,6 ± 0,21 $P_1 > 0,25$	0,40 ± 0,14 $P_1 > 0,1$
Блоксополімер ГДПЕ-067	Пересічених квадратів	32,13 ± 3,67 $P_2 > 0,25$	21,43 ± 5,65 $P_1 > 0,1$	16,1 ± 2,26 $P_1 < 0,05$	10,10 ± 2,19 $P_1 < 0,01$

дефекацій	1,10 ± 0,13 $P_2 > 0,25$	1,73 ± 0,26 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,5$	0,83 ± 0,16 $P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,25$	1,07 ± 0,13 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$
уринацій	0,60 ± 0,13 $P_2 > 0,5$	0,60 ± 0,19 $P_1 = 0$ $P_2 > 0,5$	0,43 ± 0,06 $P_1 > 0,22$ $P_2 > 0,25$	0,50 ± 0,09 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$
вставань на задні лапки	3,03 ± 0,42 $P_2 > 0,25$	2,83 ± 1,09 $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,1$	1,03 ± 0,13 $P_1 > 0,001$ $P_2 < 0,05$	1,00 ± 0,09 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,002$
обслідуваних щілин	0,870,16 $P_2 = 0$	0,93 ± 0,35 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	0,50 ± 0,09 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,25$	0,6 ± 0,09 $P_1 < 0,1$ $P_2 < 0,1$

Примітка: P_1 - достовірність змін в порівнянні з вихідними даними; P_2 - достовірність змін в порівнянні з контрольними даними.

Таблиця 2

Показники стану центральної нервової системи у щурів-самок

Умови досліджу	Кількість	Вихідні дані	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 3 місяці
Контрольні тварини	Пересічених квадратів	51,96 ± 2,68	38,48 ± 4,06 $P_1 < 0,05$	33,24 ± 3,14 $P_1 < 0,002$	24,28 ± 2,45 $P_1 < 0,001$
	дефекацій	0,88 ± 0,19	1,16 ± 0,15 $P_1 > 0,1$	1,2 ± 0,11 $P_1 > 0,1$	0,88 ± 0,07 $P_1 = 0$
	уринацій	0,40 ± 0,07	0,64 ± 0,11 $P_1 < 0,05$	0,68 ± 0,11 $P_1 < 0,05$	0,38 ± 0,07 $P_1 > 0,5$
	вставань на задні лапки	4,40 ± 0,61	3,08 ± 0,61 $P_1 > 0,1$	1,84 ± 0,38 $P_1 < 0,01$	1,36 ± 0,05 $P_1 < 0,002$
	обслідуваних щілин	1,50 ± 0,27	0,56 ± 0,15 $P_1 < 0,002$	0,72 ± 0,19 $P_1 < 0,05$	0,88 ± 0,11 $P_1 < 0,05$

Блоксо- полімер ГДПЕ- 067	Пересі- чених квад- ратів	47,23 $\pm 5,08$ $P_2 > 0,25$	24,5 $\pm 2,18$ $P_1 < 0,002$ $P_2 < 0,02$	17,97 $\pm 1,26$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,002$	9,83 $\pm 1,39$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
	дефе- кацій	1,14 $\pm 0,11$ $P_2 > 0,25$	1,0 $\pm 0,14$ P_1 $> 0,5$ $P_2 > 0,25$	0,77 $\pm 0,06$ $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,01$	0,43 $\pm 0,06$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
	ури- націй	0,57 $\pm 0,11$ $P_2 > 0,1$	0,49 $\pm 0,08$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,25$	0,63 $\pm 0,11$ $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,5$	0,31 $\pm 0,03$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,20$
	вста- вань на задні лапки.	5,34 $\pm 0,42$ $P_2 > 0,1$	2,14 $\pm 0,28$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	1,23 $\pm 0,03$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	0,69 $\pm 0,08$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
	обслі- дуваних щілин	1,5 $\pm 0,11$ $P_2 = 0$	1,02 $\pm 0,11$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	0,43 $\pm 0,11$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	0,37 $\pm 0,06$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$

Примітка: P_1 - достовірність змін в порівнянні з вихідними даними; P_2 - достовірність змін в порівнянні з контрольними даними.

Аналізуючи результати, одержані при підрахунку формули крові, ми виявили тенденцію до зменшення кількості сегменто-ядерних нейтрофілів під впливом речовини ГДПЕ-067. Проте ця закономірність виявлена як у самців, так і у самок.

Так, під кінець дослідів кількість сегменто-ядерних нейтрофілів у контрольних щурів-самок складала $18,6 \pm 1,92$, у щурів-самців - $28,0 \pm 0,68$ ($P_{\text{вих.}} > 0,5$) і практично не змінилась в порівнянні з вихідними даними ($17,50 \pm 0,73$ та $30,0 \pm 11,90$ відповідно). В той час як у щурів-самок, яким наносили на шкіру блоксополімер, вихідні показники на кінець третього місяця змінились з $16,29 \pm 3,63$ на $10,5 \pm 3,06$, у щурів-самців вони змінились з $20,67 \pm 2,24$ на $13,67 \pm 3,55$ (P в порівнянні з вихідними даними $> 0,1$, а P в порівнянні з контролем $< 0,05$).

Різниця в біохімічних показниках крові (азоту, білка, глюкози) знаходилась в межах фізіологічних норм. Зміни тривалості гексеналового сну у щурів-самок носили тимчасовий характер. Через місяць з початку дослідів було відмічене зростання показника за рахунок 3-х щурів. У контрольних щурів-самок також спостерігали збільшення часу гексеналового сну в цей період за рахунок окремих тварин. В подальшому закономірних змін показників не виявлялось. Тривалість сну у щурів-самців всіх груп була меншою, ніж у самок, що відповідає даним літератури [11].

Істотних змін діурезу у дослідних щурів в порівнянні з контрольними не спостерігалось. Значення рН сечі коливалось в межах фізіологічних норм. Кількість білка та відновлюючих речовин не змінювалась. Проби на цукор були негативними. При мікроскопії осаду виявили незначну кількість епітелію сечового міхура, плоского епітелію та поодинокі лейкоцити.

Після закінчення дослідів тварин декапітували під барбаміловим наркозом, визначали абсолютну масу внутрішніх органів. Значення вагових коефіцієнтів у дослідних щурів аналогічні значенням контрольних.

Підшкірний жировий шар виражений помірно, скелетні м'язи звичайного забарвлення, серозні оболонки шлунку і кишечника без пошкоджень. Вміст шлунку дослідних і контрольних щурів був однаковим. Слиз - в помірній кількості. Складчатість шлунку - в межах норми. Візуальні зміни з боку інших внутрішніх органів не спостерігались.

Підводячи підсумок з вивчення хронічної токсичності блоксополімеру ГДПЕ-067, необхідно відмітити, що негативний вплив на різноманітні системи та органи (біохімічний склад крові, стан печінки, нирок, деякі обмінні процеси) в досліді не був виявлений. Поверхнево-активна речовина в експерименті пригнічувала рухову активність і орієнтовні реакції дослідних тварин. Також була виявлена тенденція до зменшення кількості нейтрофілів. Це свідчить про те, що блоксополімер можна використовувати в ролі допоміжної речовини при розробці лікарських препаратів (як емульгатор першого роду, солюбілізатор, піноутворювач).

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С., Клименко О.И., Мнушко З.Н. и др.// *Лекарственные средства. Экономика, технология и перспективы получения: Обзорн. информ. Вып. 12* – М., 1988. – 48 с.
2. *Биохимические методы исследования в клинике: Справочник*// Под ред. акад. А.А. Покровского. – М., 1969. – С. 383-384.
3. Волков В.А. *Сульфатированные и неионогенные поверхностно-активные вещества: синтез, коллоидно-химические и технологические свойства, применение.* – М.: НИИТЭхим, 1976. – 66 с.

4. Гидрофильно-липофильный баланс: Метод. рек./ Г.С.Башура, Н.А.Ляпунов и др. – Алма-Ата, 1977. – 48 с.
5. Жогло Ф.А., Пученькина К.Ф., Зайченко О.И. // Фармац. журн. – 1985. – №5. – С. 31-36.
6. Кулагин Д.А., Федоров В.К. // Генетика поведения. – Л., 1969. – С. 35-41.
7. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
8. Поверхностно-активные вещества: Справочник/ А.А.Абрамзон, В.В.Бочаров, Г.М.Гаевой и др. // Под ред. А.А.Абрамзона и Г.М.Гаевого. – Л.: Химия, 1979. – 376 с.
9. Розанова В.Д. // IV Закавказ. конф. геронтологов и гериатров: Тез. докл. – Ереван, 1980. – С. 73-75.
10. Русанов А.И. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. Спб.: Химия, 1992. – 279 с.
11. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических средств: Временные методические рекомендации/ МЗ СССР. Фармакол. комитет. – М., 1985. – 19 с.

УДК 615.454.14:661.185.7

ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ БЛОКСО-ПОЛИМЕРА ГДПЕ-067 НА КРЫСАХ

А.И.Тихонов, Е.Е.Богущая, И.Н.Маравина, Т.Д.Губченко

Было проведено комплексное изучение вспомогательных веществ, которые входят в состав существующих препаратов и оказывают влияние на терапевтическую эффективность.

UDC 615.454.14:661.185.7

STUDY OF CHRONIC TOXICITY OF BLOCKCOPOLYMER GDPE-067

A.I.Tikhonov, E.E.Bogutskaya, I.N.Maravina, T.D.Gubchenko

The all-round' complex study of additional substances is possible for development of drugs. The aim of our research was study of chronic toxicity of new active surfactant under the code of blockcopolymer GDPE-067.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г.Сербіним

УДК 547.9:582.736

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АЗОТОВМІСНИХ СПОЛУК (УРЕЇДІВ) В НАДЗЕМНИХ ОРГАНАХ РОСЛИН РОДУ КАРАГАНА ФЛОРИ УКРАЇНИ

В.В.Бойник, С.І.Ускова

Українська фармацевтична академія

Вивчений якісний склад уреїдів рослин *Caragana frutex*, *Caragana arborescens*, *Caragana mollis*. В *C.arborescens* та *C.mollis* було виявлено 5 сполук, а в *C.frutex* — 4 сполуки цієї групи. З карагани кущової та карагани дерев'янистої були виділені в індивідуальному стані алантоїн та алантоїнова кислота, які ідентифікувались за вірогідними зразками. Структура виділених сполук підтверджена за допомогою ІЧ-спектрів.

Ряд азотовмісних сполук, зокрема, сечова кислота, алантоїн та алантоїнова кислота, які довгий час вважались кінцевими продуктами обміну нуклеїнових кислот у ссавців, широко відомі у вищих рослин.

Так, у представників родини Бобових основною запасною та транспортною формою азоту, який переміщується з коренів в стеблину та листки, є уреїди, алантоїн та алантоїнова кислота; вони ж, як проміжні сполуки, приймають участь у синтезі білка в рослинах. Крім того, з літературних джерел відомо, що ці сполуки, особливо алантоїн, виявляють репаративну та протизапальну дії [1, 6]. Тому ми вважали доцільним проведення якісного аналізу уреїдів рослин роду карагана (*Caragana* Lam.) родини Бобових (*Fabaceae*). З рослин цього роду, які зустрічаються на території України, можна назвати карагану кущову (*Caragana frutex* (L.) C.Koch.), карагану дерев'янисту (*C.arborescens* Lam.), карагану м'яку (*C.mollis* (DC) Bess.) та карагану крупноквіткову (*C.grandiflora* DC). Що стосується останньої, то вона занесена до Червоної книги України [2, 3].

Об'єктами дослідження були надземні частини карагани кущової, карагани дерев'янистої та карагани м'якої, які заготовляли під час цвітіння в

першій половині травня 1992 року на околицях міст Харкова та Одеси.

Сировину кожного виду подрібнювали та екстругували 70% етаполом. Витяжки випарювали до одержання водних залишків, які послідовно обробляли хлороформом, етилацетатом та бутанолом. Для очищення від фенольних сполук водні залишки збовтували з окисом алюмінію, фільтрували, після чого фільтрати пропускали під вакуумом через шар окису алюмінію на воронці Бюхнера. Очищені таким чином водні залишки хроматографували на пластинках «Силуфол» в системі розчинників бутанол-оцтова кислота-вода (4:1:2) з вірогідними зразками алантоїну та алантоїнової кислоти. Хроматограми обробляли реактивом Штала (1% спиртовий розчин п-диметилбензальдегіду, що містить 5% хлороводневої кислоти) і нагрівали в сушильній шафі до 60°C [4].

Уреїди проявлялись у вигляді жовтих плям на білому фоні. Таким чином, в надземних органах карагани дерев'янистої та карагани м'якої було виявлено 5 плям уреїдів, а карагани кущової — 4 плями. У всіх досліджених видах були знайдені алантоїн та алантоїнова кислота, які в кількісному відношенні переважали інші сполуки.

Для виділення уреїдів очищені водні залишки витяжок карагани дерев'янистої та карагани кущової концентрували під вакуумом і залишали для кристалізації. У водному залишку карагани кущової утворився кристалічний осад у вигляді безбарвних великих рафід, який відокремлювали, промивали ацетоном і вдруге кристалізували з води, в результаті чого була отримана речовина I. Фільтрат вдруге випарювали, розчиняли у воді і залишали для кристалізації. Осад, що випав у вигляді тонких гольчатих безбарвних кристалів, відокремлювали і перекристалізовували з води. Була одержана речовина II. У водному залишку карагани дерев'янистої

випали білі гольчаті кристали, які відокремлювали, промивали ацетоном і вдруге кристалізували з води. В результаті одержали речовину II. Вищеописаним методом з квіток карагани дерев'янистої було виділено речовину I.

Проведений хроматографічний аналіз різних органів досліджених видів карагани — квіток, листків, бруньок, плодів, деревини гілок і коренів — показав наявність уреїдів в усіх частинах цих рослин з незначними коливаннями якісного та кількісного складу.

Речовина I має склад $C_4H_8O_4$ з Т.пл. $165^\circ C$ та смугами поглинання в ІЧ-спектрі $3450, 3360, 1610\text{ см}^{-1}$ ($-NH_2$ -групи), $3235, 3100, 1566\text{ см}^{-1}$ ($=NH$ -групи), $2920, 2780\text{ см}^{-1}$ ($-OH$ -групи), $1740, 1675\text{ см}^{-1}$ ($=C=O$ -групи). Вона ідентична діуреїдо-оцтовій або алантоїновій кислоті.

Речовина II має склад $C_4H_6O_3$ з Т.пл. $238-240^\circ C$ та смугами поглинання $3440, 3346, 1605\text{ см}^{-1}$ ($-NH_2$ -групи), $3232, 3070, 1588\text{ см}^{-1}$ ($=N-H$ -групи),

$1720, 1665\text{ см}^{-1}$ ($=C=O$ -групи). Вона ідентична 5-уреїду гідантоїну або алантоїну.

Крім того, для ідентифікації алантоїну був здійснений його синтез окисленням сечової кислоти перманганатом калію за відомою методикою [5].

ВИСНОВКИ

1. Був вивчений якісний склад уреїдів в надземних органах карагани кущової, карагани дерев'янистої та карагани м'якої.

2. У карагани дерев'янистої та карагани м'якої виявлено 5 уреїдів, а у карагани кущової — 4 уреїди. Було встановлено, що в кількісному відношенні переважають алантоїн та алантоїнова кислота, які були виділені в індивідуальному стані та ідентифіковані з вірогідними зразками.

3. Алантоїн та алантоїнова кислота з досліджених видів сировини були виділені вперше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений: В 2-х т. — М., 1986. — Т. 2. — С. 5-6.
2. Определитель высших растений Украины/ Под ред. Ю.Н.Прокудина. — К., 1987. — С. 193.
3. Пояркова А.И. // Флора СССР: В 30 т. — М.; Л., 1945. — Т. 11. — С. 327-368.
4. Хайс Н.М., Мацек К. Хроматография на бумаге. — М., 1962. — 852 с.
5. Хартман В., Моффет Е., Дикки Д. // Синтезы органических препаратов. — М., 1949. — С. 23-25.
6. Streeter Aohn I // J Agr. and Food chem. — 1979. — Vol. 63, №3. — P. 478-480.

УДК 547.9:582.736

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ (УРЕИДОВ) В НАДЗЕМНЫХ ОРГАНАХ РАСТЕНИЙ РОДА КАРАГАНА ФЛОРЫ УКРАИНЫ

В.В.Бойник, С.И.Ускова

Изучен качественный состав уреидов растений *Caragana frutex*, *Caragana arborescens*, *Caragana mollis*. В *Caragana arborescens* и *Caragana mollis* было обнаружено 5 соединений, а в *Caragana frutex* — 4 соединения данной группы. Из караганы кустарниковой и караганы древовидной выделены в индивидуальном состоянии аллантоин и аллантоиновая кислота, которые идентифицированы с достоверными образцами.

UDC 547.9:582.736

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF NITROGENCONTAINING COMPOUNDS (UREIDS) IN THE OVERGROUND ORGANS OF CARAGANA GENUS PLANTS OF UKRAINE FLORA

V.V.Bojnik, S.I.Uskova

The qualitative composition of ureids in plants *Caragana frutex*, *Caragana arborescens* and *Caragana mollis* has been studied. 5 compounds of this group have been discovered in *Caragana arborescens* and *Caragana mollis* and 4 compounds — in *Caragana frutex*.

Allantoin and allantoinic acid have been isolated out of *Caragana frutex* and *Caragana arborescens* in separate state. They have been identified with reliable standards.

Рекомендована д.м.н., професором І.А.Зупанцем

УДК 616.34:616.233-002"7123"

СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ ДИСБАКТЕРІОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ З РЕЦИДИВУЮЧИМ БРОНХІТОМ

Р.Є.Верем'єва, І.В.Богадельников, Н.Д.Підлипаєв

Кримський медичний інститут

Розглянута проблема розробки способів корекції дисбактеріозу кишечника у дітей з рецидивуючим бронхітом. Наведений ряд практичних рекомендацій для лікування захворювання різними методами, а також статистичні дані бактеріологічних досліджень мікрофлори кишечника.

В зв'язку з широким застосуванням антибактерійних засобів спостерігається ріст випадків дисбактеріозів кишечника при хронічних неспецифічних захворюваннях легенів. Порушення мікробіоценозу у дітей із захворюваннями органів дихання можуть призводити до виникнення цілого ряду порушень, причому не тільки травної, але й імунної, ендокринної та інших систем організму [7, 8], ускладнюючи протікання основного захворювання. Тому лікування дисбактеріозів кишечника є однією з найактуальніших проблем сучасної педіатрії.

Мета даної роботи полягала в розробці засобів корекції дисбіоценозу у дітей з рецидивуючим бронхітом (РБ). В дослідженні приймали участь 84 дитини віком від 4 до 7 років з РБ в стадії ремісії. У всіх пацієнтів основне захворювання протікало на фоні того чи іншого ступеня дисбактеріозу кишечника і вторинного імунодефіцитного стану. При встановленні діагнозу «дисбактеріоз кишечника» та верифікації його ступеня ми враховували діагностичні критерії, запропоновані в медичних рекомендаціях з мікробіологічної діагностики дисбактеріозів [2]. Кількісний та якісний склад мікрофлори кишечника вивчали за допомогою бактеріологічного методу Епштейна-Литвака Р.В. і Вільшанської В.Л. (1970). Імунологічне дослідження передбачало визначення концентрації в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М та У за Manchini (1964), АС-РОК за Bianco C. et

al. (1970), Е-РОК за Петровим Р.В. та співавт. (1976), активності лізоциму за Куеллі (1969) та комплементарної активності сироватки крові за Chudomel (1970).

Дані анамнезу та первинного огляду показали, що у 60% дітей дисбактеріоз протікав в місцевій формі і характеризувався здуттям, бурчанням, періодичними болями в животі та наявністю патологічних домішок в екскрементах. У 40% хворих мікроекологічні порушення в клініці не проявлялись.

Бактеріологічне дослідження мікрофлори показало, що у 80% дітей дисбактеріоз був зумовлений зниженням загальної кількості кишкової палички на 25% ($P < 0,001$) в порівнянні із здоровими дітьми, причому у 25% хворих спостерігалось підвищене зростання ешерихій з атиповими біологічними властивостями (а саме, гемолізуючими та слабкими у ферментативному відношенні). Частота зниженої кількості біфідобактерій реєструвалась у 27% випадків, підвищене зростання гемолізуючого стафілокока і грибів роду *Candida albicans* — відповідно у 43% випадків та у 10% дітей.

Зміни з боку мікробіоценозу спостерігались поряд із зниженням в сироватці крові активності комплемента, лізоциму, концентрації імуноглобулінів А, М та У, рівня АС-РОК і Е-РОК відповідно на 21,6% ($P < 0,001$), 28,4% ($P < 0,001$), 67,6% ($P < 0,001$), 59% ($P < 0,001$), 23% ($P < 0,001$), 11% ($P < 0,05$) і 22% ($P < 0,001$) в порівнянні із здоровими дітьми.

Ми використовували наступні методи лікування: діету в сполученні з фітотерапією, настойку мирта звичайного, енофарбник (екстракт зі шкірочок винограду темних сортів) і біопрепарат — біфікол. З 68 дітей, що знаходились на лікуванні, було сформовано 4 групи, в кожній з яких ми вивчали вплив одного з вищеперелічених засобів на стан мікробіоценозу кишечника та імунітету. Контрольна група