

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦЕВТОВ

МАТЕРИАЛЫ  
ТРЕТЬЕГО ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ФАРМАЦЕВТОВ

(тезисы докладов)

*г. Свердловск, 16—19 сентября 1975 г.*

Свердловск  
1975 г.



Редакционная коллегия:

Т. И. Тольцман (гл. редактор)  
В. А. Курьеров (зам. гл. редактора)  
А. Д. Апазов (зам. гл. редактора)  
К. Д. Седова (отв. секретарь)  
Н. Г. Баранников (зам. гл. редактора)

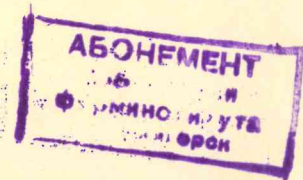
Секция 1. Т. И. Тольцман  
Е. И. Панченко  
Л. В. Борисенко  
З. А. Савельева

Секция 2. А. И. Тенцова  
И. А. Муравьев  
М. Т. Алюшин  
Т. С. Кондратьева

Секция 3. Г. А. Мелентьева  
А. П. Арзамасцев  
В. И. Некрасов  
Н. Г. Тимофеева

Секция 4. Н. А. Муравьева  
А. Н. Обоймакова  
В. И. Глызин  
Е. Я. Ладыгина  
Л. П. Сало

Секция 5. А. Н. Кудрин  
Н. И. Капитонов



## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АПТЕЧНОГО ДЕЛА. ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РСФСР

В. А. КУРЬЕРОВ

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР

Коммунистическая партия и Советское правительство постоянно проявляют заботу о росте материального благосостояния трудящихся и охране здоровья советских людей.

В укреплении здоровья советских людей большая роль принадлежит работникам аптечных учреждений и фармацевтических производственных предприятий, выполняющих ответственную работу по лекарственному обеспечению населения.

Организационные мероприятия по наиболее полному обеспечению населения и лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации лекарственными средствами осуществляются в свете решений XXIV съезда КПСС и постановления Совета Министров РСФСР от 9 августа 1968 г. № 553 «О мерах по дальнейшему улучшению здравоохранения и развитию медицинской науки в РСФСР».

Одним из главных условий высококачественного обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения является широко развернутая сеть аптечных учреждений, предприятий и их рациональное размещение.

Аптечная сеть в Российской Федерации постоянно развивается и совершенствуется. За 4 года IX пятилетки открыто 890 аптек, 29 аптекарских магазинов, 101 специализированный магазин «Оптика», 450 аптечных пунктов, построено 5 фармацевтических фабрик; многие аптеки переведены в благоустроенные помещения.

По состоянию на 1 января 1975 г. отпуск лекарственных средств и медицинских изделий осуществлялся 11962 хозрасчетными и 1851 больничной аптеками, а также аптечными пунктами (около 53,9 тыс.), киосками (5,65 тыс.), аптечными (367) и оптическими (236) магазинами и оптическими отделами при аптеках (1127). Рост сети аптек позволил приблизить их к населению и снизить среднюю нагрузку на одну аптеку в среднем до 11,3 тыс. жителей, в т. ч. в городах до 13,7 тыс. и на селе до 8,4 тыс. В ряде мест нагрузка на одну аптеку продолжает оставаться высокой (Оренбургская, Кемеровская, Московская и др. области).

За последние годы получили развитие центральные районные и межбольничные аптеки, новые формы организации обслуживания населения: 9500 аптек доставляют лекарства одиноким инвалидам на дом, организуется развозная торговля медтоварами на селе, функционируют 4320 пунктов проката предметов ухода за больными, растет сеть справочных бюро в аптеках; ежегодно осуществляется более 20 тыс. выездов на полевые станы совхозов и колхозов.

Наряду с расширением аптечной сети большое внимание уделялось укреплению материально-технической базы складского хозяйства. За 4 года пятилетки построено 22 аптечных склада. Однако, в связи с ростом объема реализации медикаментов и медицинских изделий, обеспеченность складскими площадями не удовлетворяет существующей потребности, а в ряде местностей не обеспечивает гарантию сохранности лекарств в соответствии с их физико-химическими свойствами (Калининское, Саратовское, Свердловское, Татарское, Челябинское и др. аптекоуправления).

Большой вклад в обеспечение населения лекарствами вносят фармацевтические фабрики (33) и производства (10), валовый выпуск готовых лекарственных средств которых в 1974 г. составил 69,7 млн. руб. против 53,7 млн. руб. в 1970 г.

Одним из решающих факторов дальнейшего развития аптечного хозяйства и улучшения качества лекарственной помощи населению является наличие фармацевтических



кадров. Общая обеспеченность фармацевтическими кадрами составляет 90%, в том числе провизорами — 56%, специалистами со средним фармацевтическим образованием — 92%. Для увеличения выпуска провизоров при Куйбышевском медицинском институте организован фармацевтический факультет. Расширен набор на фармфакультеты Иркутского, Рязанского, Томского, Тюменского медицинских институтов и в Пятигорском фармацевтическом институте. При Пермском фармацевтическом институте ведется заочная подготовка провизоров. Ежегодный набор абитуриентов за последние 5 лет увеличен на 950 человек и к концу пятилетки он составит 2750 человек.

Для более полного укомплектования аптечной сети Сибири и Дальнего Востока фармацевтическими кадрами (особенно из коренных жителей) и сокращения их текучести целесообразно организовать фармацевтический факультет при Новосибирском медицинском институте.

Не полностью решенной остается проблема усовершенствования фармацевтических кадров. В течение 1970—1974 гг. на курсах усовершенствования провизоров прошли переподготовку только 11,7% специалистов, что крайне недостаточно. Не лучше обстоит дело с усовершенствованием фармацевтов средней квалификации из-за отсутствия соответствующих баз.

В результате проведенной работы по расширению сети, укреплению ее материальной базы, организации снабжения и внедрению новых форм работы улучшились показатели лекарственного обслуживания населения Российской Федерации. Так, по сравнению с 1970 г. реализация медикаментов и изделий медицинского назначения через аптечную сеть в 1974 г. увеличилась на 279,6 млн. руб. и составила 1344,7 млн. рублей. За 1971—1974 гг. общий объем товарооборота аптечной сети РСФСР возрос на 26,2%, в том числе розничный — на 27,3%.

Наряду с этим еще не изжиты недостатки в лекарственном обеспечении населения из-за неритмичной работы медицинской промышленности и неполного удовлетворения потребности в ряде препаратов и изделий.

Долг медицинской промышленности — сосредоточить усилия на выпуске в достаточном количестве тех медикаментов, в которых нуждается здравоохранение, на выпуске эффективных препаратов, а аптечным управлениям принять меры для улучшения работы складов и своевременной доставки медтоваров в аптечную сеть. Нечеткая работа складов зачастую является причиной перебоев обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений лекарствами и изделиями медицинского назначения.

Министерство здравоохранения и Главное аптечное управление Российской Федерации прилагают усилия для улучшения лекарственного обеспечения населения. Наряду с развитием и укреплением материально-технической базы аптечных учреждений и складов, наращиванием подготовки фармацевтических кадров будут шире внедряться новые формы работы, направленные на укрепление аптечной системы.

Сейчас 11 аптечных управлений республики и 36 фармацевтических фабрик и производств переведены на новую систему планирования и экономического стимулирования. Небольшой опыт показывает, что работа в новых условиях улучшает организацию и культуру обслуживания населения, повышает ответственность каждого специалиста за свой участок работы, за коллектив и учреждение. В ближайшее время предстоит большая и ответственная работа по подготовке и переводу на новую систему работы всех аптечных управлений и учреждений Российской Федерации.

Все аптечные управления работают над улучшением системы учета и отчетности. В 52 аптекоуправлениях полностью завершена централизация бухгалтерского учета, создано 425 централизованных бухгалтерий, объединяющих 9280 аптечных учреждений. Этот раздел работы требует дальнейшего развития и совершенствования, более широкого внедрения счетно-решающих устройств.

На основе повышения качества учета, его точности и оперативности будет улучшена сохранность товарно-материальных ценностей, снижены списания медицинских товаров и недостачи, резко уменьшится нерентабельность аптек, которая подрывает экономическую основу аптечного хозяйства.

Главное аптечное управление и аптекоуправления на местах совместно с научными работниками, специалистами здравоохранения, должны постоянно совершенствовать методики определения потребности в медикаментах, улучшать и расширять систему информации.

Предстоит большая работа по повышению уровня организации аптечного дела на селе. Сейчас в сельской местности функционирует 5420 аптек, более 59 тыс. аптечных

пунктов и киосков, работает более 13 тыс. специалистов, в том числе 1300 провизоров. Важную роль в лекарственном обеспечении сельского населения играют центральные районные аптеки, которых в республике около 1350. Предстоит больше уделять внимания укреплению материально-технической базы ЦРА и превратить их в методические центры для сельских аптек.

Важная роль в достижении положительных результатов работы аптечных учреждений, улучшении лекарственного обеспечения населения, внедрении новых форм организации труда отводится социалистическому соревнованию, внедрению опыта. В республике функционирует более 1000 аптек — школ передового опыта.

По итогам Всесоюзного социалистического соревнования аптечных управлений в 1973—1974 гг., проводимого в соответствии с приказом Министра здравоохранения СССР от 22 августа 1973 г. № 645, коллективам Ленинградского и Московского областных, Краснодарского, Саратовского, Куйбышевского и Новосибирского аптечных управлений присуждались Переходящие Красные Знамена Министерства здравоохранения СССР и ЦК профсоюза медицинских работников, второе место занимали Вологодское, Курганское, Московское, Ленинградское городские аптечные управления и третье — Свердловское, Сахалинское, Ульяновское и другие аптечные управления; отмечена хорошая работа и вручены Почетные грамоты Минздрава СССР, ЦК профсоюза медработников 19 аптечным управлениям. Более 54 тыс. аптечных работников имеют высокое звание ударника коммунистического труда, 404 аптеки являются коллективами коммунистического труда. Развертывание социалистического соревнования, вовлечение в него все новых отрядов специалистов постоянно повышает уровень лекарственного обеспечения населения в городе и на селе.

Много славных дел совершено аптечными работниками, профессорско-преподавательским составом и учеными-фармацевтами, объединенными в Научное общество фармацевтов Российской Федерации. Они вносят значительный вклад в развитие советского здравоохранения, фармацевтической науки и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования.

Партия и Правительство высоко оценили заслуги фармацевтов республики: 9333 специалиста награждены орденами и медалями, из них орденами Ленина — 15 чел., Октябрьской Революции — 9 чел., Трудового Красного Знамени — 105 чел., Знак Почета — 247 чел.; медалью «За трудовую доблесть» — 367 чел., «За трудовое отличие» — 241 чел., «За доблестный труд». В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина — 8349 чел.; знаком «Отличнику здравоохранения» — 3851 чел.

Выполняя указания Коммунистической партии Советского Союза и Советского правительства, аптечные работники Российской Федерации не пожалели сил для достижения лучших результатов по лекарственному обеспечению населения и поднятию уровня организации аптечного дела.

## СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д. А. МУРАВЬЕВА

председатель проблемной комиссии по фармации Ученого медицинского совета  
Министерства здравоохранения РСФСР

Т. И. ТОЛЬЦМАН

председатель Правления Всероссийского научного общества фармацевтов

«В эпоху, когда все в большей мере проявляется роль науки как непосредственной производительной силы, главным становится уже не отдельные ее достижения, какими бы блестящими они ни были, а высокий научно-технический уровень всего производства. Это ставит еще более ответственные задачи перед нашей наукой, требует повышения ее эффективности, дальнейшего развертывания фундаментальных исследований». (Л. И. Брежнев. Отчетный доклад на XXIV съезде КПСС).



В Российской Федерации научные исследования в области фармации проводятся коллективами ученых 2 фармацевтических институтов (Пятигорский и Пермский) и 7 фармацевтических факультетов (Рязань, Курск, Тюмень, Томск, Иркутск, Хабаровск и Куйбышев). Значительную лепту в исследовательскую работу вносят также контрольно-аналитические лаборатории и многие практические работники аптечных учреждений и производственных предприятий аптекоуправлений.

Научные исследования координируются проблемной комиссией по фармации Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения РСФСР в тесном контакте с правлением Всероссийского научного общества фармацевтов. Головным институтом по проблеме фармации в Российской Федерации является Пятигорский фармацевтический институт.

Развитие фармацевтической науки в РСФСР, как и во всей стране, тесно связано с практикой здравоохранения. Об этом свидетельствуют основные итоги научных исследований за 1971—1975 гг. по проблеме: «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования».

Проблема включает 4 главных направления, охватывающих основные вопросы фармации.

**По первому направлению:** «Изучение лекарственной флоры СССР» в текущем пятилетии проведен широкий круг исследований по выявлению и определению ресурсов дикорастущих лекарственных растений с целью создания сырьевой базы страны. Составлены карты по распространению главнейших растений и таблицы по запасам с данным химическим анализом. В этом исследовании принимали участие фармацевтические институты — Пятигорский, Пермский и факультеты Курского и Томского медицинских институтов и многие научные общества фармацевтов (Башкирская АССР, Карельская АССР, Брянская и Ульяновская обл. и др.).

Многими учеными ведутся работы в области глубокого химического исследования растений с целью выделения и идентификации природных соединений. Изучаются алкалоидоносные растения: из семейства маковых — мак восточный и прицветниковый, хохлатка дальневосточная и кавказская, из семейства сложноцветных — различные виды крестовника; из семейства пасленовых — получают культуры тканей из различных органов растений.

Многих ученых привлекали фенольные соединения. Над этой группой природных веществ работали все институты и факультеты Российской Федерации; причем с растениями из самых различных ботанических семейств (череда, зверобой, клевер, лопух, чабрец и др.). Значительное внимание уделялось изучению вопросов комплексного использования лекарственных растений.

Некоторые исследования проводятся по изучению введения в культуру лекарственных растений и влиянию эколого-географических факторов на накопление фармакологически активных веществ.

**По второму направлению проблемы:** «Разработка новых и усовершенствование существующих методов изготовления лекарственных форм и галеновых препаратов» проведен большой объем исследований по изысканию новых лекарственных форм (спансулы, пенные аэрозоли и др.), а равно по усовершенствованию существующих лекарственных форм (таблетки, мази, эмульсии и др.) и их стандартизации.

Усовершенствование технологии лекарств базировалось на данных биофармацевтических исследований (кинетики высвобождения лекарственных веществ из разной природы основ, солибилизации, степени дисперсности, пролонгирования, стабилизации, корригирования органолептических признаков и др.): а также на использовании и разработке более совершенной аппаратуры.

Проводились разносторонние исследования по изучению кинетики экстракции разных групп фармакологически активных природных веществ (алколоиды, сапонины, эфирные масла и др.) при использовании разных методов экстрагирования и при разном оформлении аппаратуры. На базе этих исследований разрабатывалась более совершенная технология, новые суммарные и индивидуальные фитопрепараты.

Большое внимание уделялось вопросам механизации производственных процессов в аптеках и на фармацевтических предприятиях. Технологические исследования проводились достаточно активно во всех фармацевтических институтах и факультетах Российской Федерации.

Значительное место в проблеме занимают исследования по третьему направлению: «Разработка новых, совершенствование и унификация существующих методов исследования лекарственных веществ». Основной задачей этого направления являлась разработка таких методов контроля, которые в максимальной степени способствовали бы повышению качества аптечной продукции и производительности труда. Свое дальнейшее развитие получили поэтому все современные физико-химические методы анализа, в том числе дифференциальная и экстракционная фотометрия, комплексирование с различными металлами. Нашли самое широкое применение методы хроматографии, а также потенциометрия, кондуктометрия и др. В этом направлении работают Пятигорский и Пермский фармацевтические институты, а также Курский и Тюменский фармацевтические факультеты.

**По четвертому направлению:** «Организационно-экономические исследования» работы проводились по совершенствованию управления аптечным хозяйством, наиболее рациональной организации работы аптек и аптечных учреждений (Пятигорский фармацевтический институт, Хабаровский медицинский институт) научной организации труда (Рязанский, Тюменский медицинские институты, члены НОФ АССР, краев и областей).

Значительно расширились исследования, посвященные поиску рациональных форм работы аптек лечебно-профилактических учреждений (Иркутский медицинский институт, Пермский фармацевтический институт). Большое внимание уделяется разработке научных методов определения потребности в медикаментах и изделиях медицинского назначения (Рязанский, Курский медицинские институты, Пермский фармацевтический институт).

Исследования по всем частным проблемам осуществляются в тесном контакте с Центральным аптечным научно-исследовательским институтом, I Московским медицинским институтом им. И. М. Сеченова, Ленинградским химико-фармацевтическим институтом и другими.

Объективная оценка итогов научно-исследовательской работы свидетельствует о том, что фармацевты Российской Федерации внесли значительный вклад в развитие теории и практики фармации в нашей стране. Об этом свидетельствует прежде всего большая доля участия Всероссийского научного общества фармацевтов во всех Всесоюзных научных конференциях и на II Всесоюзном съезде фармацевтов. Мы не должны также забывать и о тех многочисленных научно-практических работах, которые ежегодно заслушиваются на конференциях членов НОФ в АССР, областях и краях. В будущем необходимо, чтобы итоги научных исследований практиков работников нашли более широкое освещение (издание трудов, публикация в журналах «Фармация» и др.).

Достигнутые успехи показывают, что научные и практические работники Российской Федерации в области фармации способны выполнить задачи, поставленные Партией и Правительством по дальнейшему совершенствованию лекарственного обеспечения населения в нашей стране.

Направляющими вехами по развитию фармации будут являться те решения, которые будут приняты по здравоохранению на XXV съезде Коммунистической партии Советского Союза. Они же являются программой действия и для всех научных обществ фармацевтов Российской Федерации. Рабочими материалами будут служить решения, принятые на Втором Всесоюзном съезде фармацевтов и те, которые будут приняты на III съезде фармацевтов Российской Федерации.

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ФАРМАЦЕВТОВ РСФСР ЗА 1969—1975 гг.

Т. И. ТОЛЬЦМАН

Председатель Правления Всероссийского научного общества фармацевтов

Решения Пленума ЦК КПСС (декабрь 1974 г.) и сессии Верховного Совета СССР, обращение Центрального Комитета КПСС к партии, к советскому народу ставят новые задачи перед медицинскими и фармацевтическими работниками по повышению качества и культуры медицинской помощи и лекарственного обеспечения.



В развитии и совершенствовании качества лекарственной помощи населению РСФСР принимали активное участие 86 тыс. фармацевтов, работающих в аптеках и других аптечных учреждениях.

В решении поставленных задач значительная роль принадлежит научным обществам врачей и фармацевтов (НОФ).

За 6 лет, прошедших между II и III съездами фармацевтов, количество членов общества увеличилось более чем на 6 тыс. На 1 января 1975 г. общество насчитывало свыше 17 тыс. человек, входящих в областные, краевые, республиканские и городские общества.

Среди них около 800 работников институтов и лабораторий, 50 докторов наук, около 300 кандидатов наук. Наиболее крупными обществами являются Московское городское (около 2000 чел.) и областное (более 800 чел.), Краснодарское (800 чел.), Ростовское (700 чел.), Свердловское (600 чел.) и др. За период с 1970 по 1974 г. рост членов общества составил 38%.

Президиум Правления НОФ РСФСР регулярно проводил пленумы Правления, нередко объединенные с президиумом Правления Всесоюзного НОФ. За период, прошедший между съездами, проведено 5 пленумов.

Президиум общества, придавая серьезное внимание организационной работе, систематически осуществлял руководство работой областных, краевых АССР, городских обществ. Ежегодно проводилось рецензирование планов работы и отчетов, заслушивались отчеты 3—5 обществ на президиуме Правления, пленумах и выездных президиумах. Заседания президиума проводились регулярно, как правило, 10—11 раз в год.

Новым в работе явилось проведение выездного президиума в Ленинграде (1974 г.), в работе которого приняли участие около 100 научно-педагогических и практических работников в области фармации.

Всероссийское научное общество фармацевтов в соответствии с рекомендациями общественно-идеологической комиссии Совета научных медицинских обществ МЗ РСФСР, уделяет серьезное внимание выполнению решений XXIV съезда КПСС по вопросам здравоохранения, пропаганде лучших традиций отечественной фармации, достижений фармацевтической науки и практики и санитарно-гигиенических знаний среди населения путем использования печати, радио, телевидения, рекламы, а также через научные общества фармацевтов.

Правление и президиум уделяют серьезное внимание развитию научно-исследовательской работы членами общества и постоянно оказывают им помощь.

С целью более широкого привлечения практических аптечных работников президиум укрепил областные (краевые, АССР) общества за II фармацевтическими институтами и факультетами, размещенными по территории РСФСР, разослал тематику научно-исследовательских работ. Научные исследования проводят члены общества почти всех отделений.

Многие члены общества областей, краев, АССР, работающие в контрольно-аналитических лабораториях и группах НОТ выполняют научные исследования по заданию ЦАНИИ.

На заседаниях президиума регулярно отчитываются деканы факультетов о внедрении научных достижений в практику, о помощи практическим работникам в проведении научных исследований, о подготовке научно-педагогических кадров и др. (1970 г. — Курский медицинский институт, 1973 г. — Рязанский медицинский институт, 1974 г. — Ленинградский химико-фармацевтический институт).

Президиум Правления обсуждал отчеты членов общества и практических работников в области фармации о выполнении ими диссертационных работ (В. П. Зайцев — Рязань, В. Г. Журба — Запрудня, Московская область и др.).

В обществах систематически проводятся научно-практические конференции, издаются труды конференций, книги о лекарственных растениях, произрастающих на территории их области, края, АССР и др. Хорошо поставлена работа фармацевтических кружков, которые способствуют повышению профессионального мастерства и теоретических знаний фармацевтов. Во многих аптечных управлениях совместно с научными обществами организуются конкурсы по профессиям.

Члены фармацевтического общества РСФСР активно выступают на Всесоюзных конференциях. Многие трудятся над кандидатскими диссертациями. Они оказывают постоянную помощь органам здравоохранения. Областные (краевые, городские) науч-

ные общества фармацевтов проводят совместные заседания фармацевтических и медицинских научных обществ.

Научное общество фармацевтов РСФСР принимает участие в работе межобластных совещаний — семинарах, проводимых ГАПУ МЗ РСФСР. Так, в 1974 г. в Брянске и Иркутске председатель общества выступала с докладом на тему: «Всероссийское научное общество фармацевтов и его роль во внедрении научной организации труда в аптечных учреждениях РСФСР». В Красноярске и Калуге в 1970 г., в Омске и Краснодарском крае (Анапа) в 1972 г. члены общества изучали этику и фармацевтическую деонтологию и новое в работе ЦРА.

Работа Всероссийского научного общества фармацевтов положительно оценена президиумом Всесоюзного научного общества фармацевтов и президиумом Совета научных медицинских обществ МЗ РСФСР.

С целью улучшения работы Всероссийского научного общества фармацевтов необходимо усилить организационно-массовую работу, активизировать рецензионно-издательскую деятельность, усилить контакты в работе с научными медицинскими обществами, добиваться быстрее внедрения научных достижений, обобщать передовой опыт работы областных, краевых, АССР научных обществ фармацевтов республики.



ПЕРВАЯ СЕКЦИЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Председатели: доцент *Т. И. Тольцман*  
канд. фарм. наук *Е. И. Панченко*  
провизор *Н. Г. Баранников*  
проф. *В. Т. Селезнева*

Ответственные секретари: канд. фарм. наук *Л. В. Борисенко*  
канд. фарм. наук *З. А. Савельева*  
провизор *Л. М. Панковская*

## РАЗРАБОТКА НОРМАТИВОВ РАЗВИТИЯ СЕТИ ХОЗРАСЧЕТНЫХ АПТЕК

А. И. ТЕНЦОВА, М. А. КЛЮЕВ, В. П. САФРОНОВА, Л. Г. ТАРАСОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт  
Главное аптечное управление Министерства здравоохранения СССР

Широкое использование в здравоохранении научнообоснованных и прогрессивных нормативов является предпосылкой для выработки единой системы оптимального планирования. В перспективном планировании здравоохранения важное значение имеет разработка нормативов медицинской и лекарственной помощи при помощи экономико-математических методов.

В общем комплексе здравоохранения значительное место занимает лекарственная помощь населению. Для наиболее рационального соотношения между потребностью населения в лекарственном обслуживании и максимальным его удовлетворении необходимы научно обоснованные нормативы развития сети аптечных учреждений и обеспеченности населения фармацевтическими кадрами. Кроме того, они нужны для планомерного и пропорционального развития сети аптек по стране.

В результате проведенных в ЦАНИИ исследований в основу проекта нормативов развития сети хозрасчетных аптек взяты два показателя: число жителей на 1 хозрасчетную аптеку и число фармацевтов на 100 тыс. жителей.

Выбор показателя числа фармацевтов на 100 тыс. жителей в качестве нормативного объясняется тем, что одним из решающих факторов дальнейшего развития аптечного хозяйства и улучшения качества лекарственной помощи населению является соответствие между ростом аптечной сети и достаточным обеспечением этой сети фармацевтическими кадрами высшей и средней квалификации.

Введение второго нормативного показателя позволит более объективно выразить зависимость объема удовлетворения потребности населения в лекарственных средствах и предметах медицинского назначения от развития сети аптек и увеличения ее мощности.

Особенности расселения жителей как в городской, так и сельской местности были учтены при разработке проекта нормативов.

С помощью экономико-математических методов для расчета нормативов были отобраны основные факторы, влияющие на нормативные показатели. Применение многофакторных моделей с использованием ЭВМ позволило спроектировать научно обоснованные нормативы развития сети хозрасчетных аптек.

На основании нормативов, полученных по экономико-математическим моделям на ЭВМ, логического анализа расчетных показателей в сопоставлении с фактической обеспеченностью сетью аптек и фармацевтическими кадрами перспективных планов развития сети аптек и фармацевтических кадров, разработанных ЦАНИИ совместно

Число жителей, приходящееся на 1 хозрасчетную аптеку (тыс. чел.)			Число фармацевтических должностей на 100 тыс. населения		
в среднем по стране	в городах и поселках городского типа	в сельских населенных пунктах	в среднем по стране	в городах и поселках городского типа	в сельских населенных пунктах
9,0	11,0	7,0	80	100	35



с ГАПУ МЗ СССР, подготовлен проект нормативов развития сети хозрасчетных аптек в городских, сельских поселениях и по стране.

Норматив по стране является средним расчетным показателем и отражает перспективы роста городского населения, преимущественно в больших и сверхбольших городах.

При определении числа фармацевтических должностей на 100 тыс. населения в проекте нормативов принимаются в расчет фармацевтические должности по штатным нормативам и типовым штатам для хозрасчетных аптек.

Число фармацевтических должностей зависит от сложившейся мощности имеющихся аптек по категориям и дальнейшего укрупнения их в перспективе. С введением в практику работы аптек новых, более совершенных штатных нормативов, пересмотром показателей для отнесения аптек к соответствующим категориям, а также перспектив развития фармацевтического образования и других факторов общее число фармацевтических должностей может увеличиваться. В городах с числом жителей свыше 500 тыс. число фармацевтических должностей на 100 тыс. городского населения может возрасти до 110—117 при среднем расчетном показателе по стране 85—90.

Разработанные нормативы развития сети хозрасчетных аптек значительно выше фактически сложившихся показателей и главным образом в обеспеченности фармацевтическими кадрами. Нормативы являются расчетными, дающими ориентировку при составлении перспективных и текущих планов развития сети аптек.

Разработанные нормативы преследуют цель — максимальное удовлетворение потребности населения и лечебно-профилактических учреждений в лекарственных средствах и предметах медицинского назначения.

## АПТЕЧНЫЕ РАБОТНИКИ В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

*Н. Г. БАРАННИКОВ*

*Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР*

На всем протяжении Великой Отечественной войны велась напряженная самоотверженная работа за спасение жизни наших воинов на фронтах и восстановление их здоровья в тыловых госпиталях. Война повысила ответственность органов здравоохранения за проведение профилактических и лечебных мероприятий вдали от фронта, побудила к поиску эффективных мероприятий для организации лекарственного обеспечения действующей армии и гражданского населения.

Прошло 30 лет мирного созидательного труда после победы советского народа в Великой Отечественной войне. Залечены жестокие раны. Более рельефно представляются подвиги аптечных работников на фронтах и в тылу.

В аптечных учреждениях Российской Федерации работала большая армия фармацевтов, чей труд и героические подвиги в те огненные годы способствовали спасению жизни советских воинов и восстановлению здоровья тружеников промышленности и сельского хозяйства. В связи с 30 годовщиной Победы над гитлеровскими захватчиками более 100 фармацевтов, участников Великой Отечественной войны, пригласили воспоминания, интересные документы, фотографии, вырезки из газет и другие материалы, которые дают яркое представление об их титаническом труде, бесстрашии, преданности Родине.

Этому предшествовала большая организаторская работа многих научных обществ фармацевтов аптечных управлений. Комитет ВЛКСМ Алтайского аптечного управления обратился с призывом ко всем комсомольцам и молодежи аптечных учреждений края, в котором призвал воссоздать историю аптечного дела, изучить и внедрить опыт ветеранов труда, описать ратные подвиги фармацевтов. В канун всенародного праздника Победы проведены конференции, встречи молодежи с ветеранами труда, бывшими фронтовиками, партизанами.

На конференции, организованной научным обществом фармацевтов Ленинграда, прозвучали волнующие выступления аптечных работников, переживших военную блокаду. Доцент кафедры экономики и организации фармации Ленинградского химико-фармацевтического института П. Л. Сазонов охарактеризовал состояние аптечного

хозяйства в период блокады, отметил героический труд фармацевтов. С воспоминаниями выступили также доцент Н. И. Вольф, преподаватель фармацевтического училища В. И. Нечаева, сотрудник аптечного управления П. А. Григорьева, заведующая аптекой Е. Б. Алтухова и другие.

Ярославская областная газета «Северный рабочий» в 1973 году рассказала читателям об участнике войны фармацевте Т. В. Семеновой, встречавшейся с секретарем райкома комсомола Лизой Чайкиной.

Об искусстве приготовления лекарств в полевых условиях поделились фармацевты М. К. Кириллова (Удмуртская АССР), В. Ф. Рассохина (гор. Челябинск), А. Н. Комарова (г. Москва), Е. А. Чайлахова (Краснодарский край), о работе по обеспечению лекарствами партизанских отрядов — Ю. Хитров и Т. Халтурина (Псковская область), Л. Н. Юдина (Орел) и др.

Л. П. Куганова — заведующая аптекой Тульского аптекоуправления проводит большую военно-патриотическую работу с пионерами школы г. Донского, где создан музей 31-й Гвардейской дивизии.

Многие фармацевты — участники войны, находясь на заслуженном отдыхе, активно участвуют в работе научных обществ фармацевтов.

Некоторые выдержки из воспоминаний были опубликованы в сборниках научно-практических конференций Читинского (1973) и Калужского (1975) научных обществ фармацевтов.

В 1975 г. проведено торжественное собрание, организованное президиумами Всесоюзного и Всероссийского научных обществ фармацевтов и Московским городским ЮФ, посвященное 30-летию Победы над гитлеровской Германией. Научным обществам фармацевтов рекомендовано проводить воспитательную работу с молодыми специалистами на традициях старшего поколения, организовывать встречи, беседы с участниками войны, создавать экспонаты для фармацевтических музеев. Эти мероприятия, несомненно, найдут еще более широкий отклик фармацевтической общественности и будут служить благородной цели развития патриотизма и любви к своей профессии.

## РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ «АПТЕКА» В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

*Г. Д. ЧЕСНОКОВА, Д. И. ГАРАЕВА, Я. Е. ГИТИС, Э. Л. ЛЕМБЕРСКАЯ*

*Всесоюзный научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной хирургии Министерства здравоохранения СССР*

*Кафедра госпитальной хирургии 1 Московского медицинского института им. И. М. Сеченова*

Всесоюзный научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной хирургии Министерства здравоохранения СССР (ВНИИК и ЭХ) является многопрофильным хирургическим стационаром, имеющим самостоятельную аптеку, объем работы которой соответствует аптеке II категории.

Для улучшения организации обеспечения больных медикаментами была разработана автоматизированная система (АСУ «Аптека»), которая уменьшила затраты труда у старшей сестры и персонала аптеки по обеспечению больных лекарствами, а также позволила администрации института систематически анализировать потребность в лекарствах и их расход по отделениям.

Система реализована на машине «Гамма», математическое обеспечение на языке APS-2.

АСУ «Аптека» можно условно подразделить на 4 основных раздела: создание информационно-справочной картотеки об имеющихся в аптеке лекарствах, учет поступления лекарств, учет расхода лекарств, справки и отчеты.

Информационно-справочная картотека, кроме названия лекарства и его дозировки, содержит следующие сведения: номер фармакологической группы, к которой относится данное лекарство; принадлежность лекарства к определенному классу учета; наименьшая неделимая единица количества измерения данного лекарства, которая



условно названа нами «упаковка»\*; цена упаковки; срок годности лекарства; минимальное количество лекарства, которое необходимо для нормального функционирования стационара; количество лекарства, имеющегося в аптеке.

Кроме того, в картотеку записывается количество поступившего, а также количество выданного лекарства за отчетный период.

Вся информация о каждом лекарстве записана в долговременной памяти машины и систематически пополняется и обновляется.

Машина присваивает каждому лекарству свой номенклатурный номер, который хранится в картотеке вместе с наименованием и другими данными.

Кроме готовых лекарственных препаратов промышленного производства целый ряд лекарств изготавливается непосредственно в аптеке. Они названы нами «стандартными прописями»\*\*.

Система АСУ «Аптека» делится на ряд подсистем:

— подсистема поступления лекарств в аптеку, которая позволяет занести с накладных через перфолену в информационно-справочную картотеку машины сведения о количестве поступившего лекарства, выраженного в форме «упаковка»; в памяти машины накапливается также информация об общей стоимости поступившего лекарства и его количества.

— Подсистема выдачи лекарств, построенная на картах заказа и представляющая собой дуаль-перфокарту. На ней написаны и отперфорированы следующие данные: номер отделения, номер и название лекарства, количество упаковок. Старшая сестра отделения имеет полный набор карт-заказов. Для получения лекарства в аптеке она подбирает перфокарты для заказа лекарств на данное число и направляет их в вычислительный центр. Подсистема выдачи лекарств является двухступенчатой. На первой ступени происходит формирование заказа, выходным документом этого этапа является бланк «Заказ». На второй ступени подсистемы осуществляется выдача требований аптеки, при этом выходным документом будет откорректированный бланк «Требование». Выдаются также сведения о лекарствах с истекающим сроком годности, количество которых в аптеке ниже минимального.

— Подсистема — отчеты и справки выдает отчетные данные по таким документам, как ведомость учета ядовитых лекарств, дефицитных и дорогостоящих препаратов, спирта этилового; ведомость расхода медицинstrumentария и перевязочного материала; анализ использования лекарств в отделениях; финансовый отчет; справки о наличии лекарств определенной фармакотерапевтической группы, общая инвентаризация всей аптеки.

Внедрение системы АСУ «Аптека» во ВНИИКиЭХ позволило значительно сократить затраты времени старших сестер отделений по составлению заявки на лекарства (10—15 мин. вместо 2 часов в день); облегчить работу персонала аптеки по определению стоимости лекарств, контролю за запасами и сроками годности медикаментов, составлению финансового отчета, более оперативно влиять на процесс использования лекарств и следить за их расходами, эффективно и своевременно составлять заявки для нужд медицинского учреждения.

\* Понятие «упаковка» введено нами как единица измерения и учета лекарств. Учет поступления и выдачи лекарств, различных справок производится по «упаковкам», что необходимо для единства системы.

\*\* Стандартной прописью называем такое лекарство, которое постоянно готовится в аптеке в определенной концентрации и упаковке (например, раствор физиологический 400 мл и т. д.). Учет их выдачи также производится машиной.

## О СОСТОЯНИИ, РАЗВИТИИ И РАБОТЕ АПТЕК ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВ В СИСТЕМЕ ГАПУ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

М. Е. ВОЛОШИН, Г. А. ТАНГИЕВА

Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

На различных этапах социалистического строительства, развития здравоохранения и аптечного дела организационные формы и методы работы лекарственного обслуживания населения, а также типы аптечных учреждений подвергались изменениям.

За последние годы, например, много внимания уделяется вопросам специализации аптек. Открываются так называемые «детские аптеки», которые отпускают лекарства и изделия медицинского назначения в основном для детей; аптеки, занимающиеся реализацией лекарственного растительного сырья; аптеки готовых лекарств. Однако опыт работы специализированных аптек, в частности аптек готовых лекарств, изучен недостаточно. Конкретных рекомендаций о порядке планирования развития аптек готовых лекарств, формах и методах их работы Министерство здравоохранения СССР аптечным управлениям не направляло.

Цель нашего исследования — изучить развитие, состояние и работу аптек готовых лекарств РСФСР. В качестве баз для проведения исследования непосредственно на местах были взяты 23 аптеки готовых лекарств городов Москвы, Ростова и Ленинграда.

Анализ материалов, полученных от аптечных управлений по 5 специально разработанным анкетам, а также при непосредственном изучении работы аптек готовых лекарств, показал, что к концу 1973 г. в РСФСР насчитывалось 203 аптеки готовых лекарств, которые размещены в городах 48 АССР, краев и областей. Открытие аптек готовых лекарств идет без достаточного учета уровня обеспеченности городов и отдельных их районов аптеками, без учета числа обслуживаемых жителей одной аптекой и средней нагрузки на одного фармацевтического работника.

Более 75% всех аптек готовых лекарств открыты вместо производственных или за счет реорганизации последних в связи с тем, что их площади не соответствуют действующим нормативам. По этой причине Московское городское аптечное управление реорганизовало 20 производственных аптек (4 — I категории, 12 — II и 4 — III категории) в аптеки готовых лекарств.

По РСФСР около 70% аптек готовых лекарств открыты в городах, имеющих среднюю нагрузку на 1 аптеку по числу обслуживаемых жителей, намного превышающую действующие нормативы. Так, в районах Москвы открыто 13 аптек готовых лекарств, имеющих среднюю нагрузку на одну аптеку от 21 до 35 тыс. жителей.

Расчетами установлено, что для открытия 61 производственной аптеки в соответствии с действующими нормами, аптечные управления должны были получить 14162 м<sup>2</sup> производственной и 4782 м<sup>2</sup> подвальной площади, а фактически получили 6180,5 м<sup>2</sup> и 723,5 м<sup>2</sup> соответственно.

В сравнении с производственными аптеки готовых лекарств являются более экономичными: издержки обращения их в среднем ниже на 7%, общая численность — на 21,8% и численность фармацевтического персонала — на 30,4%.

По характеру выполняемой работы аптеки готовых лекарств можно разделить на 2 группы. К первой относится большинство аптек, которые наряду с реализацией готовых лекарственных средств осуществляют внутриаптечную заготовку и фасовку продукции медицинской промышленности, к другой — аптеки, выполняющие функции магазинов, с той лишь разницей, что работа в них поставлена несравненно лучше.

Качество обслуживания населения аптеками готовых лекарств во многом зависит от количества внутриаптечной заготовки и фасовки. Так, аптека № 7 — I категории — Ростова внутриаптечные заготовки производит по 185 наименованиям, в то время как московские аптеки той же категории производят их значительно меньше: аптека № 24 — 24 наименования, № 76 — 19, № 13 — 11, № 93 — 9.

В аптеках Москвы и аптеке № 303 Ростова, на базе которых проводили изучение, число отказов в отпуске лекарств, требующих изготовления, составляет от 16 до 50%, от общего числа отказанных лекарств, а в аптеке № 7 Ростова они практически не были зарегистрированы.



Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что при существующем порядке открытия и формах работы аптеки готовых лекарств недостаточно эффективны в решении задач по улучшению лекарственного обеспечения городского населения. Необходимо дальнейшее изучение и разработка рекомендаций по их рациональному размещению, нормативам площадей и штатной численности.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В УКРЕПЛЕНИИ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ БАЗЫ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Л. И. ГРЕЧАНЫЙ, А. Р. ЗАЙЦЕВ  
Аптечное управление Ростовского облисполкома

Развитие и размещение аптечной сети области планируется с учетом экономического развития народного хозяйства области, размещения промышленности, сельского хозяйства, плотности населения и, главное, необходимостью улучшения и совершенствования уровня обеспечения населения лекарственными средствами. При этом территориальное размещение аптечных учреждений увязывается с размещением поликлиник, больниц и генеральными планами реконструкции городов и поселков.

За период, прошедший после II съезда фармацевтов РСФСР, аптечная сеть Ростовской области выросла на 44 аптеки. В результате нагрузка населения на одну аптеку снизилась с 11,8 тыс. в 1969 г. до 10,9 тыс. в 1974 г.

Планы развития аптечной сети, утвержденные ГАПУ Министерства здравоохранения систематически перевыполнялись.

Параллельно с развитием аптечной сети, большое внимание уделялось укреплению материально-технической базы хозрасчетных учреждений, а также реконструкции и переводу аптек в новые типовые помещения. Для этой цели широко использовались различные источники финансирования. Так, за счет отчислений от сверхплановой прибыли были созданы хозрасчетные ремонтно-строительные участки и автохозяйство, в Ростове построены жилые дома, в которых 53 семьи аптечных работников получили благоустроенные квартиры.

С 1966 г. являясь инициатором в Российской Федерации, Ростовское аптекоуправление стало широко использовать для укрепления материально-технической базы центральных районных и сельских аптек долгосрочные кредиты по ссуде стройбанка. Для укрепления и развития сельской аптечной сети широко практиковалось привлечение средств колхозов, совхозов и исполкомов местных Советов. В результате за период, прошедший после 4 съезда фармацевтов РСФСР, более 100 сельских и центральных районных аптек размещены в новых типовых помещениях. Для этих целей было использовано свыше 3 млн. руб.

Нагрузка населения на одну сельскую аптеку в настоящий период составляет 7,6 тыс. человек, что значительно ниже среднереспубликанского показателя и среднего показателя по стране.

Мы придаем большое значение оснащению и оборудованию аптек в нашей области. Все оборудование торговых залов и нестандартная мебель изготавливаются ремонтно-строительным участком аптечного управления.

При оформлении торговых залов используются чеканка по металлу, резьба по стеклу, скульптурно-лепные работы, слайды, живая декоративная зелень «Уголки живой природы».

Одновременно решаются вопросы совершенствования организации труда в аптеках. Так, по предложению практических работников усовершенствовано рабочее место рецептара, контролера, химика-аналитика и ручниста. По опыту чехословацких коллег в 3 аптеках области внедрен кабинетный метод обслуживания посетителей.

Стиль оформления аптечных учреждений области ежегодно совершенствуется. На ближайшие годы определено несколько направлений: разработка и совершенствование оборудования рабочих мест с учетом НОТ и эстетики оформления; создание, оформление и оборудование аптек — комбинатов лекарств; оформление аптек с учетом промышленной направленности района; совершенствование кабинетного метода приема посетителей.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. Б. ГАРАЕВ, О. К. ПИСАРЕВА  
Аптечное управление Московского облисполкома

Дальнейшее улучшение организации лекарственной помощи населению во многом зависит от уровня руководства, наличия достаточных складских помещений, широко разветвленной аптечной сети, оснащения ее оборудованием и аппаратурой, укомплектованности фармацевтическими кадрами, качества и культуры обслуживания.

В решении этих задач большое значение имеет четкая работа аппарата аптечного управления. С учетом особенностей нашей области в 1971 г. были пересмотрены структура аппарата управления, положения об отделах, секторах и должностные инструкции работников. При этом отдел организации аптечной сети освобожден от проглавной бухгалтерии. Это позволило улучшить организационную работу, повысить качество фармацевтических обследований и инвентаризаций. Проверка аптечной сети районов и городов проводится комплексно. При аптечном управлении решением облисполкома создана коллегия. Определен круг вопросов, рассматриваемых на коллегии, аптечном совете, административно-технических совещаниях.

Улучшению работы способствует социалистическое соревнование между аптечными коллективами городов и районов, общественные смотры. Условия социалистического соревнования утверждены решением облисполкома и областного совета профсоюза. Победители награждаются переходящим Красным знаменем, Почетными грамотами и денежными премиями. Награждаются также победители общественного сектора работы аптечных пунктов II группы и победители конкурса «Лучший по профессии». На базе 22 лучших аптек области организованы школы передового опыта.

Для руководителей, старших бухгалтеров, экономистов центральных районных аптек, работников аппарата организована учеба по курсу «Наука и практика управления». Систематически проводятся занятия по повышению деловой квалификации с специалистами, зачисленными в резерв на выдвижение.

В своей организационной работе аптечное управление уделяет большое внимание укреплению материально-технической базы аптечных учреждений. По нашим предложениям городскими и районными Советами депутатов трудящихся утвержден план развития аптечной сети, ход выполнения которого систематически контролируется на заседаниях исполкомов, постоянных комиссий по здравоохранению. Благодаря этому темпы роста аптечной сети возросли в 2 раза по сравнению с 8-й пятилеткой. Перекрестного обеспечения населения. По состоянию на 1 марта 1975 г. в 9-й пятилетке открыты 61 хозрасчетная и 5 больничных аптек, 2 специализированных магазина «Оптика», 23 оптических отделения, в новые помещения переведены 40 хозрасчетных и 7 больничных аптек, областная контрольно-аналитическая лаборатория, база снабжения и контрольно-аналитическая лаборатория межрайконторы. Заканчивается строительство первой очереди аптечного склада. В 1976 г. начнется строительство второй очереди с гаражом на 120 автомашин. В 10-й пятилетке предусмотрено открытие 58 и перевод в новые помещения 15 сельских аптек.

Отсутствие типовых проектов хозрасчетных аптек, встроенных в первые этажи жилых домов, поликлиник с аптекой, врачебной амбулатории и фельдшерско-акушерского пункта с филиалом аптеки или аптечным пунктом затрудняет успешное развитие аптечной сети.



## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ РАБОТНИКОВ РЫБНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. В. ВАСИЛЕНКО, В. И. КОКОЛО, Т. Т. КЛИМЕНТЬЕВА

*Аптечное управление Калининградского облисполкома*

Рыбная промышленность — одна из ведущих в Калининградской области.

Особое внимание в лекарственном обслуживании работников рыбной промышленности уделяется обслуживанию плавательного состава. Условия работы не всегда позволяют оказать им срочную медицинскую и лекарственную помощь. Поэтому от медиков и фармацевтов требуется максимально обеспечить необходимыми лекарственными средствами и другими медицинскими товарами перед выходом их в море.

Ежегодно зам. главного врача по флоту медсанчасти рыбаков совместно с флагманскими врачами подают заявки на необходимые медицинские товары в аптечное управление. При подаче заявок в контору «Росхимфармторг» заявка рыбаков учитывается отдельно. При получении фондов на медикаменты принимаются меры для полного удовлетворения потребности судов рыбной промышленности. На аптечном складе создается резерв для обеспечения судов.

До 1970 г. все рыбные организации были прикреплены на медицинское снабжение к 7 хозрасчетным аптекам Калининграда, а Пионерская база океанического рыболовного флота была прикреплена по месту своего нахождения к аптеке № 27 г. Пионерского. Китобойная флотилия снабжалась непосредственно с аптечного склада. Такой порядок не позволял равномерно распределять требуемые медицинские товары между аптеками и судами, организовать контроль за остатками неиспользованных в рейсах лекарственных средств.

В 1970 г. в Калининграде было сдано в эксплуатацию новое здание медсанчасти рыбаков, в котором была открыта хозрасчетная аптека № 63 (по типу межбольничной). Эта аптека стала центром лекарственного обеспечения работников рыбной промышленности. Ежегодно она обеспечивает медицинскими товарами плавбазы с командами до 200 человек, сотни больших судов и средних рыболовных траулеров.

Суда, отправляющиеся в районы с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, обеспечиваются в обязательном порядке эпидемиологическими укладками. Суда, отправляющиеся в страны, неблагоприятные по карантинным заболеваниям, обеспечиваются специфическими препаратами — делагиллом, эметином и др.

В случае продления рейса организуется дополнительная доставка медицинских товаров.

Средние рыболовные траулеры обеспечиваются судовыми аптечками. Состав судовых аптек согласовывается с флагманскими врачами. Ежегодно работникам рыбной промышленности отпускается их свыше 3000 штук, судам рыболовецких колхозов до 5000.

По возвращении судов из рейса комиссия в составе флагманского врача и фармацевтического работника аптеки проверяет остатки медицинских товаров. Лекарственные средства с истекшими сроками годности и не отвечающие требованиям по своим физическим свойствам уничтожаются, а все остальные передаются вновь назначенному на судно медработнику и выписывается дополнительное требование в аптеку.

Все медицинские работники, отправляющиеся в плавание, проходят при медсанчасти специализацию. Заведующая аптекой или ее заместители также проводят занятия с судовыми медиками по использованию и приготовлению, а также хранению лекарственных средств в условиях плавания, знакомят их с новыми препаратами. В аптеке организован уголок судового медика, ведется альбом с аннотациями на новые препараты, вывешены рекомендации по приготовлению некоторых растворов непосредственно на судах. Все медицинские товары, отпускаемые на суда, упаковываются в ящики. Ядовитые и наркотические лекарственные средства помещаются в специальные ящики и опечатываются. Ящики с медикаментами доставляются в порт в сопровождении медицинского работника. При отсутствии необходимости возвращения судна в Калининградский порт медикаменты, необходимые для следующего рейса и упакованные в чемоданы, отправляют самолетом вместе с вновь назначенной коман-

дой. Учитывая условия работы и повышенную влажность, все готовые лекарственные формы упаковываются в целлофановые пакеты.

Готовые лекарственные формы отпускаются только с длительными сроками годности. Для изготовления глазных капель, растворов хлорида натрия и новокаина непосредственно на судне отпускаются только навески порошков, помещенные во флаконы, обкатанные металлическими колпачками и простерилизованные. На этикетках указывается, какое количество дистиллированной воды необходимо добавить для получения растворов необходимой концентрации. Дистиллированная вода для получения растворов используется из ампул.

В связи с увеличением рыболовецкого флота в области значительно возрос объем работы по лекарственному обеспечению работников рыбной промышленности.

В ближайшие годы предусматривается за счет средств управления рыбной промышленности строительство нового отдельного здания аптеки по индивидуальному проекту.

## МЕТОДИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ БАШКИРСКОГО АПТЕЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ

А. Г. РОГАЛИНА

*Аптечное управление при Совете Министров Башкирской АССР*

Труд управленческого персонала требует большой оперативности по контролю за деятельностью подведомственной аптечной сети, текущему и перспективному планированию, своевременному и правильному принятию решений. Это в значительной мере осложняет проведение методической работы сотрудниками аппарата управления. Поэтому должен быть организован специальный центр, основной функцией которого являлось бы осуществление методической работы в подведомственной сети.

Для улучшения организационно-методической работы в учреждениях здравоохранения в 1963 г. были созданы организационно-методические отделы при областных (краевых) клинических, а затем и при районных больницах. Практика подтвердила целесообразность создания таких отделов.

Желая поставить на должный уровень методическую работу, аптечное управление при Совете Министров Башкирской АССР решило организовать методический отдел на базе аптеки I категории. Поддержав инициативу Башкирского аптекоуправления, Главное аптечное управление получило разрешение Министерства здравоохранения РСФСР на организацию методического отдела при аптеке № 308 г. Уфы. В состав его вошли 4 человека: начальник отдела, заместитель начальника, старший экономист и машинистка.

Основными функциями методического отдела являются: изучение, обобщение и распространение передового опыта работы аптечных учреждений, разработка методических материалов по важнейшим разделам работы аптечных учреждений для фармацевтических работников республики; консультативная помощь всем фармацевтам; организация и проведение научно-практических конференций, рекламно-информационной и санитарно-просветительной работы и др.

Сотрудники методического отдела поставили перед собой следующие задачи на 1975 г.: совершенствование методов и форм рекламно-информационной и санитарно-просветительной работы в аптеках; улучшение работы и организации обмена опытом в аптеках-школах передового опыта, разработка элементов научной организации труда, механизации трудоемких процессов и на их основе интенсификации производства, совершенствование знаний провизоров путем организации постоянно действующего лектория.

Таким образом, с организацией методического отдела в Башкирском аптечном управлении создан центр методической работы по основным разделам фармацевтической деятельности аптек.



## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ЮЖНОМ РАЙОНЕ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М. А. ЗАБАЛКАНСКАЯ, Д. Г. КАЗАЧЕНКО

Аптечное управление Ивановского облисполкома

Фармацевты Ивановской области считают важнейшей задачей постоянное улучшение состояния лекарственного обслуживания тружеников сельского хозяйства, что способствует укреплению их здоровья и повышению производительности труда.

В решении этой задачи лучших успехов добились аптечные работники Южного района. Здесь укреплена материально-техническая база аптек и аптечных пунктов, проводится работа по повышению квалификации сельских фармацевтов и заведующих аптечными пунктами, совершенствуются формы информации врачей о наличии медикаментов (система перфокарт «Фармация-1»), четко планируется работа. Заведующие аптек VI категории 2—3 часа присутствуют на приеме больных в сельских больницах и в случае необходимости на месте консультируют врача, принимают от больного рецепт и назначают время изготовления лекарства. Готовые лекарства отпускаются сразу в кабинете врача. Это позволяет полностью ликвидировать отказы.

Для усиления руководства и контроля за работой все аптечные пункты района прикреплены к ЦРА. Ежемесячно руководство ЦРА знакомит заведующих аптечными пунктами с имеющимся ассортиментом медицинских товаров, анализирует их работу, принимает меры к улучшению организации обслуживания сельского населения, проводит семинарские занятия. Заказы в аптечные пункты доставляются 2 раза в месяц транспортом ЦРА, совхозов и колхозов. В период посевных и уборочных работ фармацевты аптек и заведующие аптечными пунктами доставляют медицинские товары на полевые станы. Под руководством ЦРА аптечные пункты с помощью школьников и отдельных граждан заготавливают растительное лекарственное сырье. Так, только шиповника в 1974 г. заготовлено 2,5 т, из них 25% реализовано в своем районе.

Для повышения активности и развития творческой инициативы среди заведующих аптечными пунктами развернуто социалистическое соревнование, периодически проводится общественный смотр, используется местная и стенная печать и радио для популяризации опыта лучших работников. Победители поощряются премиями и подарками.

В результате проведенной работы значительно расширен ассортимент товаров, увеличен товароборот, ежегодно повышается уровень потребления товаров аптечного ассортимента в среднем на душу населения, составивший в 1974 г. 5 руб. 10 коп. (при среднеобластном показателе 3 руб. 50 коп.).

С учетом потока покупателей в сельских аптеках и аптечных пунктах установлены оптимальные режимы их работы.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАЗМЕЩЕНИЯ СЕТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ В НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКЕ БОЛГАРИИ

И. А. МУРАВЬЕВ, Ц. Т. БОНЕВА-ЗЛАТЕВА

Пятигорский фармацевтический институт Медицинская академия — София

Болгарская коммунистическая партия и Правительство на X съезде Партии (1970) наметили Программу дальнейшего социально-экономического преобразования страны с целью повышения жизненного уровня населения.

В соответствии с этой Программой Государственный совет и Правительство НРБ разработали Основные положения о развитии и совершенствовании комплексного общественного обслуживания в стране и программу внедрения их в практику.

Медицинское обслуживание и лекарственное обеспечение являются неотъемлемой частью комплексного общественного обслуживания населения. В решении вопроса о более полном удовлетворении потребности населения в лекарственных средствах и

других медицинских товарах существенное значение имеет сеть аптечных учреждений и их рациональное размещение по всей территории страны. Вопросы территориального размещения учреждений аптечной сети на современном этапе приобретают особое значение в связи с тем, что в НРБ не имеется таких нормативов.

В настоящее время непосредственное лекарственное обслуживание населения осуществляют следующие аптечные учреждения: аптеки (хозрасчетные, межбольничные или смешанного типа), которые в зависимости от объема работы подразделяются на 6 категорий; аптечные магазины и мелкорозничная сеть (аптечные филиалы, аптечные киоски и аптечные пункты). Открытие аптеки или филиала предусматривается в поселениях с числом жителей свыше 2000, в которых функционирует сельская поликлиника или сельский участок здравоохранения. В поселениях с числом жителей меньше 2000, где функционирует сельский участок здравоохранения, открывается аптечный пункт, возглавляемый врачом или фельдшером.

За годы народной власти на всех этапах развития аптечной службы в НРБ размещение аптечных учреждений увязывалось с развитием здравоохранения и размещением лечебно-профилактических учреждений. Дальнейшее развитие и улучшение организации лекарственного обслуживания населения требует новых форм и методов организации. Предусмотренное в НРБ построение системы комплексного обслуживания населения на единой территориально-поселковой демографической и экономической основе возможно только с помощью системного анализа ряда факторов таких, как природные, экономические, социальные, административно-политические и др.

В НРБ предусматривается новое экономическое районирование страны: существовавшие ныне 28 (в том числе г. София) округов укрупнить в 8 экономических районах.

Все это приводит к необходимости дифференцированного подхода к решению вопросов территориального размещения аптечных учреждений и разработке научно обоснованных нормативов размещения аптечной сети применительно к определенному району или типу районов с учетом особенностей каждого из них.

## О РОЛИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ РАЙОННЫХ АПТЕК В ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РСФСР

А. К. ГОРЯЙНОВ, Л. И. МАРКОВА

Главное аптечное Управление Министерства здравоохранения РСФСР

Вопросу организации лекарственного обеспечения сельского населения ГАПУ Министерства здравоохранения РСФСР уделяет первостепенное значение. В настоящее время население сельской местности обслуживают 5373 аптеки и более 50 тыс. аптечных пунктов. Важная роль в деле улучшения лекарственного обеспечения населения сельской местности принадлежит центральным районным аптекам (ЦРА), организация которых позволила более качественно осуществлять снабжение медикаментами и медицинскими изделиями тружеников села и поднять уровень работы сельских аптек. Подчинение ЦРА исполкомам райсоветов позволяет их руководителям решать не только вопросы организационно-методического руководства подведомственной сетью, но и административно-хозяйственные (оказание помощи сельским аптекам по переводу их в новые помещения, проведение капитального ремонта, предоставление транспорта для доставки медтоваров на аптечные пункты, улучшение жилищно-бытовых условий фармацевтов).

За три года текущей пятилетки в республике открыто 205 сельских аптек, которые оснащены современным оборудованием. Улучшена материально-техническая база ЦРА, свыше 500 из них размещены в зданиях, построенных по типовым проектам, более 200 аптек планируется перевести в новые помещения до конца IX пятилетки. В Архангельской, Ленинградской, Ростовской, Омской и Новосибирской областях на строительство сельских аптек выделяются средства из районного бюджета. В Дагестанской и Татарской АССР, Алтайском и Краснодарском краях, Ивановской и Кировской областях строительство и перевод сельских аптек в новые помещения ведется за счет средств колхозов, совхозов и промышленных предприятий.



Благодаря интенсивному росту сельской аптечной сети нагрузка населения на одну аптеку в сельской местности снизилась по сравнению с 1969 г. на 1,8 тыс. жителей, а в некоторых местах она стала ниже утвержденного норматива (Северная Осетия, Хабаровский край, Новосибирская область).

Начиная с 1968 г. заведующие ЦРА утверждаются в должности исполнительными комитетами Советов депутатов трудящихся, а в Марийской АССР, Владимирской, Ростовской, Новосибирской областях должности заведующих включены в номенклатуру исполкомов. Такая практика способствует повышению авторитета заведующих ЦРА в районе, повышает их личную ответственность, позволяет строить работу аптек в соответствии с общими народнохозяйственными задачами административного района. Отчеты руководителей ЦРА по различным вопросам их деятельности заслушиваются на заседаниях райисполкомов и поселковых Советов.

Перспективные планы организационных мероприятий в большинстве территорий Российской Федерации утверждаются исполкомами.

Аптечные управления, контролируя работу ЦРА, проводят комплексные обследования, что способствует более глубокому и всестороннему анализу их деятельности. Результаты проверок обсуждаются на совещаниях и коллегиях аптечных управлений.

Центральные районные аптеки ведут большую организационную работу — контролируют деятельность подведомственной сети, проводят совещания и семинары с работниками прикрепленных аптек, проводят изъятие лекарств на анализ, организуют «Дни аптеки» и «Дни качества» и т. д.

Положительным моментом в работе ЦРА Алтайского, Архангельского, Башкирского, Ростовского и Свердловского аптечных управлений явилось создание при них аптечных советов. Аптечные Советы рассматривают вопросы совершенствования организационных форм работы аптек, перспективного планирования развития сети и экономических показателей аптечного хозяйства района.

Более 400 районных аптек 28 аптечных управлений РСФСР работают в условиях полного хозрасчета. Это способствовало более качественному и оперативному планированию, позволило сократить число убыточных аптек и аптек, не выполняющих плановые задания.

Существенным фактором в работе ЦРА является контроль за наличием медикаментов и состоянием товарных запасов в аптечной сети района.

Особое место в деятельности ЦРА занимает организация лекарственного обеспечения сельского населения в период массовых полевых работ. Центральные районные и сельские аптеки организуют выезды на полевые станы, причем практикуются выезды с врачами. Фармацевты республики ежегодно выезжают на места сельскохозяйственных работ.

ЦРА организуют и осуществляют заготовку лекарственного растительного сырья в районе. В Башкирской АССР, Краснодарском и Алтайском краях, Горьковской и Курской областях план по сбору лекарственных растений доводится до каждой аптеки и аптечного пункта, заключаются договоры с лесхозами и леспромхозами по заготовке сырья. Большинство ЦРА разработали геоботанические карты произрастания дикорастущих лекарственных растений в районе и определили их запасы. В Вологодской и Псковской областях организационная работа по заготовке лекарственных растений проводится совместно с обкомом комсомола и обществом Красного Креста.

Благодаря проведенным мероприятиям по расширению сельской аптечной сети, совершенствованию ее организационной структуры и повышению роли центральных районных аптек значительно повысился уровень работы аптечных учреждений республики, что несомненно способствовало дальнейшему улучшению лекарственной помощи сельскому населению.

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РАЙОННОЙ АПТЕКИ ПЛЕСЕЦКОГО РАЙОНА В ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Э. Г. РОМАНЦЕВА

Аптечное управление Архангельского облисполкома

Лекарственное обеспечение Плесецкого района с населением 90 тыс. и количеством стационарных коек 705 возложено на 11 аптек, из которых 3 аптеки IV категории, 3 — V категории и 3 — VI категории. Отдаленность аптек от районного центра от 30 до 200 км.

Центральная районная аптека (ЦРА) осуществляет организационно-методическое руководство сельскими аптеками с 1959 г. В качестве ее основных перспективных задач на 1971—1975 гг. стали: укрепление материально-технической базы сельских аптек, приближение лекарственной помощи сельскому населению, бесперебойное снабжение медикаментами сельских аптек и аптечных пунктов, обеспечение квалифицированными кадрами, повышение качества лекарств в сельских аптеках, совершенствование форм организационно-методического руководства.

Программными документами для повседневной работы ЦРА явились годовая и квартальные планы, в которых наряду с вопросами контроля за финансово-хозяйственной и фармацевтической деятельностью сельских аптек стали находить отражение вопросы медикаментозного снабжения, экономической учебы, организации труда, обмена опытом работы и охраны труда.

В соответствии с решением исполкома районного Совета депутатов трудящихся по развитию и укреплению материально-технической базы аптек района на 1971—1975 гг. была открыта новая аптека в Усть-Почке, 2 аптеки переведены в новые помещения, 4 — капитально отремонтированы (реконструированы и расширены помещения), подготовлена документация на строительство аптеки V категории. Все аптеки обеспечены типовым оборудованием.

Большое значение в организации лекарственной помощи сельскому населению имеют комплексные планы центральной районной аптеки и центральной районной больницы, в которых заключена совместная деятельность врачей и фармацевтов, направленная на улучшение информационной работы, определение потребности в медикаментах, рациональное использование лекарств. О выполнении плана комплексных мероприятий главный врач района и заведующая ЦРА ежегодно отчитываются перед облздравотделом и аптечным управлением.

Все аптеки района ежемесячно выпускают информационные листы «В помощь врачу» о наличии в аптеках медикаментов по фармакотерапевтическим группам, организуют уголки информации, оформляют витрины и заводят картотеки на новые лекарственные препараты в лечебных учреждениях. Ежегодно в ЦРА проводятся «День аптеки» и совместные конференции врачей и фармацевтов. Такая тесная связь аптек с лечебными учреждениями позволила использовать большой ассортимент готовых лекарственных форм и унифицированных прописей, увеличить их отпуск в общей рецептуре до 86%. В среднем ассортимент лекарств в сельских аптеках района составил 1100—1200 наименований. Потребление медикаментов на душу населения увеличилось с 5 руб. 08 коп. в 1970 г. до 7 руб. 99 коп. в 1974 г.

Ежегодно увеличивается реализация медикаментов через аптечные пункты, которые функционируют при всех фельдшерско-акушерских пунктах. Среднемесячный товарооборот одного аптечного пункта в районе с 1970 г. увеличился на 28 руб. и к 1974 г. составил 144 руб. Ассортимент медицинских товаров составил 200 наименований. Это способствовало повседневной целенаправленной работе аптек по обеспечению аптечных пунктов оборудованием, усилению контроля за их деятельностью. В аптеках района для аптечных пунктов составлены графики подачи требований и завоза медикаментов. Ежегодно кольцевым завозом им доставляется товаров на сумму свыше 30 тыс. руб. Осуществляются совместные проверки работы аптечных пунктов врачами и фармацевтами, что позволяет проанализировать полноту и качество лекарственной терапии, проводимой фельдшером, а также наличие необходимых медикаментов на аптечном пункте. Результаты проверок докладываются на медицинском совете больницы, кустовых и районных совещаниях фельдшеров.



Важным моментом в улучшении контроля качества лекарств в сельских аптеках явилась организация аналитического кабинета в ЦРА. Разработан график ежемесячных выездов химика-аналитика, рецептаров-контролеров в аптеки с оказанием практической помощи по контролю за качеством лекарств. В 1974 г. химик-аналитик ЦРА 33 раза выезжал в аптеки района, около 50% изъятых лекарств проанализировано на месте. Состояние качества лекарств обсуждалось на районных конференциях. В 1970 г. процент внутриаптечного контроля в аптеках в среднем составил 27,6%, а в 1974 г. увеличился до 38%. Все аптеки района в 1974 г. работали без брака. С 1974 г. в аптеках района проводится экономическая учеба. Ежегодно ЦРА организует занятия по обмену опытом работы на базе аптек-школ передового опыта и профессиональные смотры-конкурсы.

Создание благоприятных условий труда и жизни, систематическая работа с кадрами способствуют закреплению их в сельских аптеках.

На протяжении ряда лет при ЦРА функционирует аптечный совет. Он рассматривает планы организационных мероприятий ЦРА, вопросы по контролю качества лекарств, медикаментозного снабжения, информационной работы, организации труда в сельских аптеках.

Все аптеки района участвуют в общественном смотре, социалистическом соревновании. Победителей награждают вымпелом, почетными грамотами. С 1968 г. коллектив этой аптеки носит почетное звание «Коллектив коммунистического труда» и является школой передового опыта.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ В РСФСР

Л. П. МАМОНОВА

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР

За годы Советской власти в соответствии с развитием народного хозяйства и совершенствованием организационных форм медицинского обслуживания населения изменялись и совершенствовались формы и методы лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений. Особое внимание уделялось обеспечению стационарных больных.

В 1965 г. в РСФСР было положено начало созданию межбольничных аптек.

В настоящее время медикаментозное обеспечение стационаров производится через хозрасчетную аптечную сеть (86,7%) и через больничные аптеки (23,6%).

От организации работы больничных аптек зависит качество лекарственного обслуживания стационарных больных. В последние годы в больничных аптеках произошли некоторые положительные изменения: многие из них оснащены оборудованием и приборами малой механизации, укреплены квалифицированными кадрами, улучшилось качество изготавливаемых лекарств. Однако до настоящего времени в работе больничных аптек имеется много существенных недостатков. Остается неудовлетворительной материальная база, в отдельных областях эти аптеки недостаточно укомплектованы специалистами, слабо ведется работа по повышению их квалификации.

Для улучшения лекарственного обслуживания стационарных больных в Российской Федерации открыто более 120 межбольничных аптек, к которым прикреплено более 100 тыс. коек. Наибольшее количество таких аптек организовано в Свердловской, Челябинской, Куйбышевской, Иркутской и других областях. Опыт их работы показал преимущество такой формы обслуживания лечебно-профилактических учреждений. Снабжение нескольких больниц одной аптекой позволяет лучше изучать рецептуру, унифицировать повторяющиеся прописи и увеличить удельный вес готовых лекарственных форм, способствует ликвидации небольших больничных аптек. Внедрение прогрессивных форм в работе позволяет лучше использовать средства механизации, информацию врачей. В настоящее время, аптечные управления взяли курс на расширение сети межбольничных аптек. Однако развитие этой сети сдерживается рядом нерешенных вопросов. Следует пересмотреть штатные нормативы межбольничных аптек, разработать специальное оборудование, средства механизации и т. д. В ряде городов количество и мощность лечебно-профилактических учреждений не позволяет организовать межболь-

ничные аптеки. Поэтому роль больничных аптек в деле организации обслуживания стационарных больных остается по-прежнему большой и необходимо изыскивать и внедрять новые формы их работы.

Подчинение больничных аптек аптечным управлениям и перевод их на хозрасчет несомненно будет способствовать улучшению лекарственного обеспечения стационарных больных. В этом вопросе есть опыт некоторых союзных республик (Таджикская ССР, Украинская ССР). Такая реорганизация сопряжена с большими трудностями и осуществление ее должно проходить постепенно. Необходимо решить вопросы укрепления материальной базы аптек крупных лечебных учреждений, при открытии новых больничных аптек соблюдать принцип согласованности с органами здравоохранения в соответствии с утвержденными нормативами.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ В АПТЕКЕ ПОДОЛЬСКОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РАЙОННОЙ БОЛЬНИЦЫ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

К. И. БУРАВЛЕВА

Аптечное управление Мособлсполкома

Аптека Подольской центральной районной больницы обеспечивает 1525 коек, 4 поликлиники с амбулаторным посещением 900000 человек в год, женскую консультацию, 14 врачебных и фельдшерских здравпунктов, 14 кабинетов и лабораторий, станцию скорой помощи с 70000 вызовами в год, станцию переливания крови. Штат аптеки 40 человек, занимаемая площадь 500 м<sup>2</sup>.

Аптека оборудована современной аппаратурой и мебелью. Работает аптека в две смены с 8 до 21 часа, что создает спокойную рабочую обстановку и дает возможность обеспечить отделения больницы срочными лекарствами до 21 часа.

Большое внимание в работе аптеки уделяется расстановке кадров и контролю качества изготавливаемых лекарственных форм. Среди сотрудников достигнута почти полная взаимозаменяемость.

Занятия по повышению деловой квалификации проводят не реже 2 раз в месяц по плану фармацевты аптеки. Не реже одного раза в квартал контролеры и администрация аптеки проверяют хранение медикаментов в отделениях больницы.

Информация о новых препаратах, дефектуре и возможной замене отсутствующих препаратов, о встречающихся ошибках при выписке рецептов, а также о результатах проверки хранения медикаментов в отделениях проводится заведующей аптекой не реже одного раза в месяц на совещаниях заведующих отделениями.

На видном и удобном для пользования месте в аптеке организована выставка «К сведению врачей и фармацевтов», оформлены альбомы с аннотациями на отечественные и импортные препараты по фармакологическому действию, заведена картотека на имеющуюся литературу, сделаны стенды на препараты по профилям некоторых отделений и организован постоянно действующий стенд «Новые препараты».

За последние годы, благодаря внедрению в практику работы аптеки элементов НОТ и приборов малой механизации, намного облегчены трудоемкие процессы работы, сокращено время приготовления лекарств и улучшено их качество. С 1969 г. в больнице организованная централизованная доставка медикаментов в отделения в ящиках-контейнерах на специально выделенной для этой цели машине. Это экономит рабочее время медицинских сестер и создает спокойную рабочую обстановку в аптеке.

Должное внимание в аптеке уделяется политико-воспитательной и культурно-массовой работе. Согласно плану, составляемому на начало года, проводятся занятия, политинформации, читаются лекции о международном положении. Немаловажным в работе коллектива аптеки является эстетический фактор (красочно оформленные стенды, постоянно поддерживаемая чистота).

За достигнутые успехи в 1970 г. коллектив аптеки занесен в книгу летописи Ленинской вахты, аптека много раз награждалась грамотами и дипломами за призовые места среди отделений больницы.



В 1971 г. областным аптекоуправлением аптека была определена школой передового опыта, что явилось большим стимулом в работе и заставило вновь пересмотреть постановку всей работы и методы обслуживания отделений и служб больницы.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ Г. ТОЛЬЯТТИ КУЙБЫШЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю. А. ВАЛЬФИШ

Аптечное управление Куйбышевского облисполкома

На огромной территории бывшего Ставропольского уезда с уездным центром г. Ставрополем на Волге, ныне г. Тольятти, в радиусе до 300 км, с численностью населения более 500 тыс. человек в 1913 г. было 180 больничных коек, работало 15 земских врачей и 28 средних медицинских работников, имелось 2 аптеки: одна в Ставрополе, другая при земской больнице с. Хрящевка.

В настоящее время в городе 10 больничных учреждений с числом коек 3700, 22 поликлиники, 4 специализированных диспансера, 3 санэпидстанции, станция скорой и неотложной помощи, 107 дошкольных учреждений.

В 1967 г. начала работать вновь организованная Тольяттинская межрайконтора. В городе функционировало 10 аптек и 1 аптечный магазин с отделом оптики. Типовых помещений не было и аптеки открывались в приспособленных помещениях. При численности населения 149 тыс. на одну аптеку приходилось 15 тыс. жителей. В городе работали 81 фармацевт и 657 врачей. На одного фармацевта приходилось 1830 жителей и 8,1 врача.

На начало 1975 г. в г. Тольятти работало 18 аптек и 2 специализированных салона «Оптика» в Автозаводском и Центральном районах. В 1972 г. открыта первая типовая хозрасчетная аптека № 245. Здание отдельно стоящее, двухэтажное. Аптека расположена на первом этаже. Работники аптеки много приложили сил и за короткое время они добились хороших результатов. В 1974 г. альбом о работе аптеки представлен на ВДНХ СССР.

В учреждениях аптечной сети в 1975 г. трудятся 220 фармацевтов, в городе работает 1534 врача. При численности населения в 477,3 тыс. одна аптека обслуживает около 24 тыс. На одного фармацевта приходится 2167 жителей и 7 врачей. Из приведенных данных видно, что нагрузка значительно превышает норму. С 1967 по 1975 г. второе увеличился товароборот.

Наиболее быстро развивающимся и перспективным является Автозаводской район—Автоград—эталон отечественного градостроительства.

Первая очередь строительства района предусматривает застройку 9 кварталов. В них к концу 1980 г. должно работать 11 аптек и 2 салона «Оптика». При численности населения 270 тыс. одна аптека будет обслуживать 24,5 тыс.

Все 11 аптек по планировке и месторасположению можно условно разделить на 4 группы: при районных торговых центрах на 30 тыс. жителей, при торговых центрах на 16 тыс. жителей, расположенные в отдельно стоящих зданиях и при поликлиниках на 1600 посещений.

Характерной особенностью этого района является то, что все аптеки будут открыты в типовых для аптек зданиях. В районе будет введен многопрофильный медицинский комплекс на 2540 коек. В настоящее время из этого комплекса уже работают детское отделение (300 коек), родильное (150 коек) и инфекционное отделение (300 коек). До конца 1975 г. из этого комплекса будет введена многопрофильная больница на 810 коек. Лекарственное обеспечение комплекса выполняет аптека лечебно-профилактического учреждения.

Аптечная сеть будет развиваться и в других планировочных районах. Часть Центрального района, его большая половина уже разработана, поделена на 12 укрупненных кварталов. В 5 из них уже работают аптеки, в остальных 7 будет открыто еще 7—8 аптек. Все проектируемые аптеки будут II категории и разместятся в общественно-торговых центрах и жилых домах.

Наиболее своеобразным является Комсомольский район, состоящий из 5 поселков, наиболее крупными из которых можно назвать два — Комсомольский и Ново-Шлюзовой.

Население п. Комсомольский в перспективе будет проживать в 4 микрорайонах и 4 кварталах. В каждом микрорайоне предусмотрена 1 аптека II категории, в одной из них будет открыт оптический отдел. Численность населения микрорайонов колеблется от 9,7 тыс. в первом микрорайоне до 16,7 тыс. в четвертом микрорайоне.

Население, проживающее в 4 кварталах, составит 19 тыс. Лекарственное обеспечение будет осуществляться 2 аптеками: ныне существующей ЦРА № 87 и вновь построенной в общественно-торговой зоне.

Поселок Ново-Шлюзовой поделен на 9 жилых групп, численность населения каждой из которых не превысит 4,0 тыс и Центр с населением в 2 тыс. человек.

К ныне работающей аптеке № 126 II категории добавятся еще 3, расположенные в главном общественном центре поселка, подцентре и жилом доме. Таким образом, на 40 тыс. жителей будет 4 аптеки.

В 1974 г. в этом районе открыт противотуберкулезный диспансер на 240 коек, который обслуживается хозрасчетной аптекой № 137. Наличие в городе еще 6 крупных лечебно-профилактических учреждений ставит задачу открытия межбольничной аптеки.

В промышленно-коммунальной зоне Автозаводского района строится и будет введен в действие в 1975 г. аптечный склад. За основу взят типовый проект аптечного склада на 4 миллиона рублей. Тольяттинский сектор института «Гражданпроект» внес в него изменения. Предусмотрены солнцезащитные пилонны, все помещения склада отапливаемые, общая площадь основного 4-этажного здания склада увеличена.

Реализация перспективных планов построения и размещения сети аптек в г. Тольятти поставит медикаментозное обеспечение населения и лечебно-профилактических учреждений на современный уровень.

## НОВЫЕ ФОРМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Н. А. БАЧУРИНА, Ш. Ш. КАНАНАДЗЕ, Л. Ф. АНИСИМОВА

Аптечное управление Ростовского облисполкома

На всех этапах развития фармации постоянно совершенствуются организационные формы и методы лекарственного обеспечения населения.

В практику работы аптек области прочно вошли такие широко известные прогрессивные методы лекарственного обеспечения населения, как доставка лекарств на дом одиноким, престарелым гражданам и тяжелобольным, прием от врачей заказов на изготовление лекарств по телефону, выдача предметов ухода за постельным больным через пункт проката, уведомление больного открыткой о поступлении отсутствующего лекарства, информация населения о наличии медикаментов через справочное бюро города, района и др.

Первоочередная задача в деле повышения медикаментозного обслуживания населения — сокращение времени на пути «больной — врач — аптека — больной».

В Ростовской области в 67 поликлиниках врач при оказании неотложной помощи на дому сразу же обеспечивает больного необходимым лекарством. При 112 поликлиниках функционируют филиалы аптек, которые постоянно совершенствуют формы труда. В отделениях больницы на постах у старших сестер продаются предметы санитарии и гигиены. 56 женских консультаций и 38 родильных домов практикуют продажу противозачаточных средств и аптек для новорожденных.

Аптечные работники Ростовской области в период массовых полевых работ организуют выезды на полевые станы, животноводческие точки с автолавками. Для обеспечения очковой оптикой отдаленных сел и поселков выезжают оптики. Зарекомендовала себя выездная продажа лекарств и других медицинских предметов в определенные дни недели на крупных промышленных предприятиях.

В результате творческого поиска новых форм обслуживания практические работники и сотрудники аппарата аптечного управления разработали и внедрили за последнее время еще 3 прогрессивные формы.



В целях первоочередного медикаментозного обеспечения и повышения культуры обслуживания хронических больных, инвалидов Великой Отечественной войны применяется предупредительная картотека.

Аптеки области взяли шефство над 14 тысячами тяжелобольных инвалидов и персональных пенсионеров.

Широкое внедрение диспансерного метода обслуживания хронически больных ревматизмом, язвенной болезнью, с болезнями органов кровообращения, нервной системы способствует улучшению медицинского обслуживания.

Рациональная организация медикаментозного обслуживания этих контингентов — важный этап в выздоровлении больных.

Совместно с врачами прикрепленной поликлиники в каждом районе были выявлены и зарегистрированы тяжелобольные, находящиеся длительное время на диспансерном учете и нуждающиеся в первоочередном обеспечении специфическими средствами. Только за 1974 г. 1645 хронически больных обеспечено в первую очередь специфическими средствами.

Особого внимания заслуживает применение нового метода приема — рецептов — кабинетного. В специальном кабинете с максимальными удобствами как для больных, так и для рецептара принимаются рецепты. Спокойная деловая обстановка располагает к более внимательному отношению к больному, снижает возможность возникновения ошибок при приеме рецептов.

В настоящее время кабинетный метод приема рецептов организован в 3 аптеках. Сейчас на вооружении аптечных работников Ростовской области 17 прогрессивных форм обслуживания населения.

Изыскивать и внедрять новые формы обслуживания населения — одна из задач аптечных работников на пятилетку.

## АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНЫХ ПУНКТОВ II ГРУППЫ В РАЙОНАХ УРАЛА И ПРИУРАЛЬЯ

*В. Т. СЕЛЕЗНЕВА, А. М. СЕКЛИЦКАЯ, К. К. КОНСТАНТИНОВ*

*Пермский фармацевтический институт*

Приказом Министерства здравоохранения СССР № 566 от 27 июля 1973 г. «О состоянии и мерах по дальнейшему улучшению работы фельдшерско-акушерских пунктов страны» определена система мероприятий по совершенствованию работы фельдшерско-акушерских пунктов, по улучшению их материально-технической базы, организации бесперебойного снабжения необходимым ассортиментом медикаментов и перевязочных средств и др.

Особенно важное значение имеют фельдшерско-акушерские пункты и работающие на их базе аптечные пункты II группы в районах нечерноземной полосы, где проблема транспортных связей в сельских районах еще далека от разрешения.

В 1973—1974 гг. с помощью специальной анкеты изучены условия работы аптечных пунктов в некоторых районах нечерноземной полосы (Пермская, Свердловская, Челябинская, Тюменская, Курганская области, Коми АССР, Удмуртская АССР). В каждой из указанных областей анкеты заполнялись в 2—3 типичных сельских районах всеми заведующими фельдшерско-акушерских пунктов. Сбор материала проведен через организационно-методические отделы областных больниц. Всего получено и проанализировано 500 заполненных анкет (около 10% пунктов указанных областей).

Установлено, что заведуют аптечными пунктами фельдшера. В 32,5% случаев — это молодые люди, имеющие стаж работы до 3 лет. Более половины аптечных пунктов расположены в селениях, где дороги без твердого покрытия. Многие пункты недостаточны оснащены необходимыми приборами, инструментами, аппаратами, мебелью.

Количество населения в районе обслуживания весьма разнообразно: до 300 человек — в 22% случаев, от 301 до 500 — в 24%, от 501 до 700 — в 20%, от 701 до 900 — в 16%, более 900 — в 18%. Большинство фельдшерско-акушерских пунктов (81%) обслуживает до 3 сел и деревень, 7% — 6 поселений и более.

Фельдшера, как правило, получают медикаменты 1 раз в месяц из ЦРА (54%) и сельских аптек (46%).

Не разрешена проблема доставки медицинских товаров на пункты. Только 34% пунктов имеют планомерную доставку медикаментов транспортом других учреждений (22% — транспортом колхозов и совхозов, 10% — транспортом аптек и 2% — транспортом больниц). Остальные 66% пунктов пользуются случайным транспортом. При этом отмечено, что при плановой доставке медикаментов товарооборот значительно выше, чем при доставке самими фельдшерами на случайном транспорте. Поэтому товарооборот в различных аптечных пунктах колеблется от 37 коп. до 6 руб. на 1 жителя в год.

Ассортимент товаров менее 100 наименований отмечен в 26,5%, от 100 до 150 — в 24,7% и от 250 до 300 — только в 8,8% аптечных пунктов.

Товарооборот до 50 руб. в месяц имели 16,7% пунктов, от 50 до 80 руб. — 28,3%, от 80 до 100 руб. — 14,3%, от 100 до 120 руб. — 16% и более 120 руб. — 24,6%.

Фельдшерско-акушерским пунктам необходимо иметь современную справочную литературу и учебные пособия по лекарствоведению. Большие затруднения испытывают аптечные пункты созданы условия для хранения термолабильных лекарственных препаратов, вакцин и сывороток.

Перечень медицинских товаров, по которым систематически не удовлетворяются требования фельдшеров, в среднем составляет 36 наименований.

На основании анализа анкет разработан новый ориентировочный список медикаментов, необходимых для обеспечения аптечных пунктов II группы, и рецептурный справочник для фельдшеров.

Для улучшения работы аптечных пунктов требуется помощь партийных и советских органов как в организации планомерного завоза медикаментов, так и в оснащении пунктов необходимым инвентарем и оборудованием. Нужна также совместная целенаправленная работа центральной районной аптеки и больницы по руководству и контролю за работой фельдшеров и по повышению их квалификации.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ АПТЕЧНЫЕ ПУНКТЫ

*В. И. КРИКОВ, В. П. ЗАЙЦЕВ, С. В. САВЕЛЬЕВА, Т. А. БОРОВАЯ*

*Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова. Аптечное управление Рязанского облисполкома*

Расширение номенклатуры готовых лекарственных средств, увеличение выпуска предметов ухода за больными и перевязочных средств вызывает необходимость повысить роль аптечных пунктов в лекарственном обслуживании сельского населения. Особое место в этой работе должны занять те аптечные пункты, которые расположены в селах и деревнях центральных районов страны, где величина населенных пунктов и уровень заселенности не всегда позволяет открывать сельские аптеки. Так, в Рязанской области почти 52% сельского населения обслуживается через аптечные пункты, количество которых превышает 1000. Учитывая возрастающую роль аптечных пунктов в лекарственном обслуживании сельского населения, мы в своей работе преследовали цель выявить пути к дальнейшему совершенствованию их работы.

Путем контрольных наблюдений и анализа учетных документов была определена фактическая номенклатура медикаментов и изделий медицинского назначения реализуемых через аптечные пункты. Проведено сравнение номенклатуры фактически реализуемых товаров с рекомендованными к отпуску нормативными документами. В результате была выявлена необходимость иметь на каждом аптечном пункте до 290 наименований медицинских товаров. Считаю целесообразным оснастить аптечные пункты шкафами-секретерами, выпускаемыми промышленностью для оборудования рабочего места медицинской сестры. Наличие секций и полок в шкафу позволяет располагать лекарственные средства отдельно по терапевтическим группам.



С целью выявления затрат времени работников аптек на обслуживание аптечных пунктов были проведены соответствующие хронометражные замеры. Установлено, что на выдачу и оформление одного наименования затрачивается в среднем 72 сек, а в год — примерно на 4,5 тыс. — около 84 часов. Расчеты проводились на базе 30 аптечных пунктов и затем определялись средние показатели.

Были подвергнуты анализу также затраты времени работников аптечных пунктов на отпуск лекарственных средств больным и на поездки за товарами в аптеку (время нахождения в пути). В среднем на доставку товаров в аптечный пункт затрачивается 43 часа в год. В целях сокращения времени предлагается использовать кольцевой завоз товаров транспортом районной аптеки.

Для повышения уровня работы заведующего аптечным пунктом составлен проект «Руководства для работников аптечных пунктов». С целью рационального снабжения аптечных пунктов медицинскими товарами установлена необходимость иметь в аптеке специальные карточки на каждый аптечный пункт, в которых указываются численность обслуживаемого пунктом населения, график получения товаров в аптеке, примерные нормы отпуска товаров в расчете на 1000 жителей и отметки о проверке работы аптечного пункта.

Проведено определение экономической эффективности работы аптечных пунктов. На базе указанных 30 аптечных пунктов были проанализированы за 3 года объем реализованных товаров и сумма заработной платы работникам аптечных пунктов. Размер торговых наложений в реализованных товарах составил 40,6%. Чистая прибыль в среднем за год в расчете на 1 аптечный пункт составила 243 руб. При полном удовлетворении требований аптечных пунктов прибыль в расчете на 1 пункт возросла бы до 300 руб. в год. Еще выше возрастет прибыльность при максимальном насыщении пунктов медицинскими товарами и хорошо поставленной информацией населения о медицинских изделиях, реализуемых через аптечные пункты.

Установлено, что на эффективность работы аптечных пунктов влияют такие факторы, как частота завоза товаров, спрос населения на отдельные медицинские товары, расстояние между населенными пунктами, находящимися в зоне обслуживания аптечного пункта, близость лечебных учреждений и др.

На основании проведенного исследования разработаны конкретные рекомендации, направленные на совершенствование работы аптечных пунктов в сельской местности.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДОВИТЫХ И НАРКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РАЙОННЫХ И СЕЛЬСКИХ АПТЕКАХ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ЗАПАСОВ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ

Т. А. КЛИМОВА, В. П. ЗАЙЦЕВ, Т. Д. СИДОРОВА, Л. Г. НЕРОНОВА

*Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова  
Аптечное управление Рязанского облисполкома*

Вопросы рационального и полного обеспечения населения различными лекарственными средствами приобретают с каждым годом все большее значение.

Одной из наиболее важных групп лекарственных средств являются ядовитые и наркотические препараты, потребление которых городским и особенно сельским населением недостаточно изучено. Цель нашей работы: детально изучить фактическое потребление каждого препарата указанной группы городским и сельским населением Рязанской области; провести анализ движения ядовитых и наркотических препаратов в городских и сельских аптеках за последние 3 года и определить среднегодовой расход их в расчете на 1000 жителей; изучить ритмичность поступления указанных препаратов в аптечную сеть и установить фактические запасы их; на основе проведенного анализа определить примерные нормативы запасов ядовитых и наркотических препаратов для городских и сельских аптек и разработать рекомендации по рациональному использованию их в сельских, районных и городских аптеках области.

Исследования проводили во всех аптеках Рязани. Анализ использования этих препаратов в сельской местности проводился в 10 сельских районах области с общей численностью аптек 85. Районы отобраны с учетом количества жителей на 1 аптеку. Первым в анализируемом ряду был район с численностью жителей на 1 аптеку 5200 и последний — с численностью 10 050 человек. С помощью специально разработанных анкет были собраны сведения от каждой городской районной и сельской аптеки о движении ядовитых и наркотических препаратов за 1971—1973 гг. Обработку анкет проводили по каждому району в отдельности с учетом количества жителей, а также наличия и профиля коек в лечебных учреждениях. В дальнейшем был рассчитан среднегодовой расход каждого препарата на 1000 жителей и проведено сопоставление фактического расходования препаратов с нормативами потребления ряда наркотических средств, утвержденными приказом Министерства здравоохранения СССР. В результате такого сравнения выявлено, что по 9 наименованиям наркотических средств фактический среднегодовой расход на 1000 сельских жителей по районам области превышает установленные нормативы потребления. Одновременно анализировались фактические запасы указанных препаратов по каждой аптеке и сопоставлялись с нормативными запасами. Установлены значительные отклонения фактических запасов от нормативных. Детальному изучению подвергались использование каждого наркотического и ядовитого препарата в сельских аптеках V и VI категории и определялась целесообразность наличия того или иного препарата в них.

На основании проведенного исследования разработаны следующие мероприятия: установлена рациональная номенклатура ядовитых и наркотических препаратов, которые должны иметься в сельских и районных аптеках, определены оптимальные запасы каждого наркотического и ядовитого препарата, устранены сверхнормативные запасы отдельных препаратов путем перераспределения между аптеками и областным аптечным складом; для руководителей ЦРА разработана методика регулирования запасов наркотических и ядовитых препаратов.

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

З. А. САВЕЛЬЕВА, Л. М. ЛЕМЕНЕВ

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

На современном этапе развития общества одной из важнейших проблем медицинской науки является проблема долголетия.

В связи с перспективой роста числа лиц старших возрастов большое значение имеет гериатрическая направленность в работе медицинских учреждений. В настоящее время вырабатываются наиболее целесообразные формы обслуживания людей старшего возраста. Организуются специальные медицинские приемы, открываются гериатрические кабинеты при районных поликлиниках.

Обращаемость в амбулаторно-поликлинические учреждения лиц старших возрастных групп за медицинской помощью составляет 18—25% обращений. Следовательно, около 20% амбулаторной рецептуры приходится на лекарства для людей старше 60 лет. При этом значительная часть больных старших возрастных групп с хроническими заболеваниями не обращаются за медицинской помощью и приобретают лекарства, используя прежние советы и рецепты врача.

Известно, что у пожилых людей изменена реактивность к лекарственным средствам, чаще проявляются побочные действия многих лекарств, более легко развивается интоксикация. Не безразлична для стареющего организма и форма лекарства, ибо всасывание медикаментов с возрастом уменьшается.

Ряд особенностей в реакциях организма людей пожилого и старческого возраста позволяет выдвинуть ряд принципов лекарственной терапии у них: опасность неблагоприятного воздействия медикаментов на организм пожилых и старых людей значительно выше, чем у людей более молодого возраста; приспособление организма к токсическим веществам значительно снижено; сугубо индивидуализирована дозировка лекарств и применение их в уменьшенных дозах особенно в начале лечения.



Исследования на базе лечебно-профилактических и аптечных учреждений Москвы показали, что организации лекарственного обеспечения гериатрических больных уделяется недостаточное внимание. Как правило, этим больным назначаются лекарства в дозах, общепринятых для людей зрелого возраста. Широко назначаются лекарства, применение которых нежелательно лицам старших возрастов. Так, стационарным больным сердечно-сосудистой этиологии с первого дня пребывания в больнице назначают папаверин в дозах 0,06—0,08 3 раза в день. В течение 60—70 дней назначается один и тот же препарат. Одновременно назначали 9—11 лекарств. Около 50% амбулаторных больных получали лекарства, содержащие 1—2 и более сильнодействующих и ядовитых средств. Значительная часть рецептов содержала прописи с кодеином, бромиды. На рецептах не был указан возраст больного. К лекарствам для гериатрических больных не предъявляются особые требования по качеству. Таким образом, исследования в области лекарственного обеспечения лиц пожилого возраста являются актуальными.

Необходимо разработать предложения по совершенствованию организационных форм лекарственного обслуживания лиц пожилого и старческого возраста, изучить рецептуру с целью ее унификации, оценки и выявления лекарственных форм, наиболее удобных и рациональных для применения, разработать регламенты по лекарственному обеспечению лиц пожилого и старческого возраста, усилению популяризации знаний в области лекарствоведения (вред самолечения, особенности приема лекарств и др.).

## СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЕ СОРЕВНОВАНИЕ АПТЕЧНЫХ УПРАВЛЕНИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Г. Л. КУРАЕВА

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР

Одним из главных условий успешного претворения в жизнь программы экономического и социально-политического развития страны, выдвинутой XXIV съездом КПСС, является дальнейшее развитие социалистического соревнования и совершенствование его организации.

Аптечные управления, принимая участие во Всесоюзном социалистическом соревновании, добились определенных успехов. За III—IV кварталы 1973 г. и I—III кварталы 1974 г. переходящими Красными Знаменами Министерства здравоохранения СССР и ЦК профсоюза медработников и первыми денежными премиями награждены Ленинградское областное, Куйбышевское, Краснодарское, Саратовское аптечные управления, занявшие первые места.

Вторыми денежными премиями отмечались Вологодское, Курганское — дважды, Куйбышевское, Московское городское аптечное управление; третьими — Московское городское, Ленинградское областное, Сахалинское, Свердловское, занявшие вторые и третьи места. Почетные грамоты вручены 19 аптечным управлениям за хорошие показатели в работе.

Активное участие в социалистическом соревновании промышленных предприятий системы Министерства здравоохранения РСФСР принимают коллективы фармацевтических фабрик Калининского, Куйбышевского, Ленинградского городского, Новосибирского, Кировского, Краснодарского аптечных управлений.

Дальнейшему совершенствованию форм и методов организации лекарственного обслуживания населения и лечебно-профилактических учреждений, внедрению в работу элементов научной организации труда, сокращению сроков изготовления лекарств, повышению культуры обслуживания населения способствуют общественные смотры работы аптечных учреждений.

Все более широкое распространение получает социальное соревнование между отдельными аптечными управлениями. Уже в течение нескольких лет соревнуются аптечные работники Краснодарского края и Ростовской области, Карельской и Коми АССР, Ярославской и Костромской областей, Красноярского и Алтайского краев и др.

Большое распространение получили смотры-конкурсы по профессиям, которые способствуют улучшению показателей в работе, заставляют серьезнее относиться к своим обязанностям, развивают у работников профессиональный интерес. Только в 1973 г. было проведено 153 конкурса.

В аптечных учреждениях Российской Федерации работает свыше 55 тыс. ударников коммунистического труда, 404 коллектива коммунистического труда. Борются за право носить это высокое звание 4250 коллективов и более 71 тыс. аптечных работников.

В результате широко развернувшегося социалистического соревнования значительно перевыполнен план расширения аптечной сети, что позволило в 1974 г. снизить нагрузку населения на одну аптеку в среднем на 2%. Улучшена материальная база 88 аптек, из них 44 в сельской местности. Введены в эксплуатацию 2 аптечных склада, республиканская аптечная база, фармацевтическая фабрика и оптическое производство.

План товарооборота за 1974 г. выполнен на 105,1%, производственными предприятиями аптечных управлений выпущено медицинских товаров сверх плана на 1,6 млн. руб. больше взятого обязательства. На 466 т перевыполнено задание по заготовке лекарственного растительного сырья.

В ответ на Обращение ЦК КПСС к партии, к советскому народу аптечные работники Российской Федерации приняли на завершающий год девятой пятилетки обязательства по досрочному выполнению плана товарооборота и выпуску продукции фармацевтическими фабриками при экономии издержек обращения и увеличении производительности труда на производствах. Для улучшения лекарственного обслуживания населения намечено сверх плана открыть 15 аптек и заготовить не менее 50 т лекарственного растительного сырья.

Выполнению принятых обязательств будет способствовать дальнейшее развитие социалистического соревнования для наиболее полного удовлетворения потребности населения и лечебно-профилактических учреждений в медикаментах и изделиях медицинского назначения.

## ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ОПТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В. В. ГРИБОЕДОВ, Н. А. БАЧУРИНА, А. М. МАНДРЫКИНА,  
Н. Г. ИГОЛКИНА

Аптечное управление Ростовского облисполкома

Обслуживание очковой оптикой населения области до 1966 г. осуществлялось по 2 каналам: мастерскими аптекоуправления и ремонтно-бытовыми мастерскими часового завода. Эта двойственность мешала как четкой организации управления данной службы, так и укреплению ее материально-технической базы.

В целях повышения качества обслуживания очковой оптикой с января 1966 г. все функции по обеспечению населения очковой оптикой были возложены на областное аптекоуправление.

Оптическая служба области в 1966 г. была представлена 2 магазинами и 8 мастерскими. Основными недостатками ее были: отдаленность от населения, особенно сельского, и слабая материально-техническая база. С учетом этих недостатков, аптекоуправлением были разработаны планы развития и организация оптической службы области.

В настоящее время в Ростовской области функционируют 7 ателье «Оптика» с врачебным приемом, 4 оптические мастерские и 45 оптических отделений, в основном при центральных районных аптеках. С 1967 г. при фармацевтической фабрике работает межобластной оптический цех, который обслуживает Ростовскую область и 10 других областей.

За период, прошедший после II Всероссийского съезда фармацевтов объем услуг по оптике увеличился на 61% или на 324,0 тыс. руб. Значительно улучшено обслужи-



вание сельских районов. Во время весенне-летних массовых полевых работ аптечные работники области организуют выезды оптиков совместно с врачами-окулистами на полевые станы и бригады для первоочередного обслуживания труженников села. Для улучшения обеспечения населения очковой оптикой созданы 8 «Депо» по комплектации полного ассортимента очковых линз и в первую очередь сложных. При определении потребности в линзах и оправках привлекаются врачи-окулисты, специалисты-оптики.

В целях дальнейшего совершенствования обслуживания населения очковой оптикой и усиления контроля за качеством изготовления очков и культурой обслуживания аптекоуправлением проведена большая организационная работа. В результате были разработаны положения и штатные нормативы персонала учреждений по обслуживанию населения очками.

В связи с высокими требованиями, предъявляемыми современному специалисту оптику, важное значение имеет организация повышения деловой квалификации. Аптекоуправление по разработанной программе регулярно проводит курсы по повышению производственной квалификации мастеров-оптиков. С 1973 г. повысили свою квалификацию 72 мастера. Эффективной формой повышения квалификации был смотр-конкурс «Лучший по профессии». Эта форма соревнования способствовала распространению опыта работы лучших, совершенствованию организации труда, повышению квалификации, развитию чувства гордости за свою профессию.

Несмотря на целенаправленную работу, проводимую аптечным управлением по организации и совершенствованию оптической службы области, есть ряд вопросов, над которыми предстоит работать в 10-й пятилетке. Это — укрепление звена оптической службы в сельской местности, дальнейшее улучшение обслуживания городского населения, создание новых ателье с врачебным приемом, совершенствование оборудования и оснащения рабочих мест мастеров-оптиков с применением элементов научной организации труда.

## КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СЛУЖБА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Н. А. СЕМЕНОВА*

*Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР*

Контроль качества лекарств в Российской Федерации осуществляет 141 контрольно-аналитическая лаборатория аптечных управлений АССР, краев, областей и городов. более 3000 контрольно-аналитических кабинетов и около 12000 контрольно-аналитических столов. Проведением анализов занято более 4000 химиков-аналитиков.

За годы текущей пятилетки много внимания уделяется работе по дальнейшему укреплению материально-технической базы контрольно-аналитических лабораторий, росту сети аналитических кабинетов и столов в аптеках, повышению требований и улучшению производственных показателей. Совершенствуются формы и методы работы, более широко проводятся мероприятия по повышению квалификации сотрудников аптек и лабораторий, внедряются элементы научной организации труда.

В результате увеличилось количество лекарств, анализируемых на рабочих местах в аптеках с 80% в 1971 г. до 86% в 1973 г., улучшилось качество изготавливаемой продукции, снизилось изъятие лекарственных форм на анализ бригадами по качеству с 14,9% в 1971 г. до 11,15% в 1973 г. в среднем по РСФСР; ряд аптечных управлений полностью ликвидировали этот способ изъятия лекарств (Иркутское, Карельское, Кермовское и др.).

Однако отказ от бригадного метода изъятия лекарств на анализ не может быть решен полностью в короткие сроки, т. к. требуется время на перестройку контрольно-аналитической службы. В ряде восточных и северных территорий РСФСР применение этой формы изъятия лекарств обусловлено большой отдаленностью аптек от лабораторий и климатическими условиями.

Около одной трети контрольно-аналитических лабораторий АССР, краевых, областных аптекоуправлений переведены в новые помещения, оснащены лабораторным оборудованием, физико-химическими приборами (полярографы, флюорометры, потенциометры, комплекты для тонкослойной хроматографии и т. д.).

Шире стали применяться такие формы, как заслушивание о работе аналитических кабинетов (столов), семинары с молодыми специалистами и руководителями фармацевтических кружков, смотры — конкурсы работы аналитических кабинетов (столов), совещания-семинары по вопросам состояния качества лекарств. Заслуживает внимания опыт работы кустовых контрольно-аналитических кабинетов, которые функционируют в Мурманском, Саратовском, Ленинградском областных аптечных управлениях. Они организованы на базе ЦРА или крупных городах аптек в целях приближения методического руководства и контроля за фармацевтической деятельностью отдаленных аптек. Эта форма работы должна быть хорошо изучена, научно обоснована и узаконена.

Организационно-производственная деятельность контрольно-аналитических лабораторий находится под неослабным контролем отдела консультации Главного аптечного управления. Отделом разработаны схемы обследования лабораторий, аналитического кабинета (стола) аптеки, временное положение о контроле по качеству, — химкезания по изготовлению лекарственных форм для инъекций. Подготовлены и направлены в сеть таблицы оборудования и единые формы учета и отчетности для контрольно-аналитических лабораторий и др. С заведующими лабораторий проводятся совещания, семинары по повышению квалификации. За период с 1969 по 1973 г. все заведующие лабораторий прошли семинары по освоению физико-химических методов анализа. В 1974 г. на базе лабораторий ЦАНИИ по той же теме проведены двухнедельные курсы специализации с участием 20 представителей контрольно-аналитических лабораторий.

В результате в практику контрольно-аналитических лабораторий стали внедряться физико-химические методы анализа: спектрофотометрия, фотоколориметрическое определение витаминов, флюорометрия, хроматографические методы анализа, рефрактометрическое определение сложных лекарственных смесей и спирта и др.

Контрольно-аналитические лаборатории аптечных управлений осуществляют контроль за качеством медикаментов, поступающих от промышленности и выпускаемых фармацевтическими фабриками и производствами. С целью усиления контроля за качеством медикаментов в ряде аптечных управлений стали организовываться лаборатории при складах (Архангельское, Воронежское, Ленинградское городское и др.). Требуется дальнейшее изучение работ этих лабораторий и составление положений о них.

Особые трудности аптечные склады испытывают в укомплектовании должностей контролеров по качеству высококвалифицированными специалистами. Необходимо установить нормы нагрузки и разработать типовое положение об этой категории работников.

Имеются сложности в работе пунктов биологической стандартизации контрольно-аналитических лабораторий из-за неудовлетворительного снабжения зооматериалом и стандартами. В результате ряд аптечных управлений не имеет возможности организовать биологический контроль в соответствии с действующими требованиями.

На пути контрольно-аналитической службы имеется еще много нерешенных проблем, которые следует преодолеть.

## ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ РАБОТА КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ — ОСНОВНОЙ РЕЗЕРВ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

*Д. Н. СИНЕВ*

*Аптечное управление Ленинградского горисполкома*

Важную роль в контроле за качеством лекарственных средств играет контрольно-аналитическая служба аптечного управления и ее основное звено — контрольно-аналитическая лаборатория, которая занимает особое место в структуре аптечных управлений. Контрольно-аналитическая лаборатория — это учреждение, выполняющее производственные функции — анализ медикаментов, поступающих от промышленности, а



также лекарств, приготовленных в аптеках. Кроме того, она является центром организационно-методической и научно-консультативной работы. Этот раздел включает руководство контрольно-аналитической службой аптечного управления, проведение консультаций и занятий для аптечных работников, участие в научно-исследовательской работе, разработку методик анализа, контроль за фармацевтическим порядком и санитарным режимом в подведомственных аптечных учреждениях.

В целях усиления контроля за качеством медикаментов, поступающих от промышленности при аптечном складе в 1969 г. был организован филиал контрольно-аналитической лаборатории. Опыт работы показывает целесообразность создания филиалов или самостоятельных лабораторий при аптечных складах. Кроме основной задачи — контроля качества медикаментов, поступающих от промышленности, — на химиков-аналитиков возложен контроль за соблюдением фармацевтического порядка, сроков годности лекарств, хранящихся в отделах склада. Это способствует улучшению хранения, проведению своевременного переконтроля лекарств и уменьшению списания их по истечении срока годности.

В 1968 г. при лаборатории создан пункт биологической стандартизации сердечных гликозидов, который выполняет в год около 300 анализов, из них примерно 200 для других аптечных управлений. Создание межобластного отдела в лаборатории является новой формой в работе контрольно-аналитических лабораторий.

С целью дальнейшего улучшения организации контроля за качеством лекарств проводятся физико-химические методы анализа (спектрофотометрический, фотоколориметрический, полярографический, потенциометрическое титрование и др.) для некоторых аптечных управлений северо-западной части РСФСР, не имеющих необходимого оборудования и приборов.

Контрольно-аналитическая лаборатория постоянно совершенствует организационно-методическую работу. Она ставит перед собой следующие задачи: организация во всех аптеках аналитических столов или кабинетов и оснащение их всем необходимым. Это дает возможность анализировать на месте до 99,8% изымаемых лекарств; повышение деловой квалификации аптечных работников: составление планов занятий, чтение лекций на семинарах для руководителей фармацевтических кружков, проведение научно-практических конференций, смотров-конкурсов аналитической службы; проведение консультативной работы по следующим направлениям: проведение дней открытых дверей в лаборатории (проведение дней качества, ежедневные консультации аптек по телефону).

Научно-исследовательская работа заключается в изучении условий труда химиков-аналитиков и рецептаров-контролеров аптек, в улучшении организации их рабочих мест, составлении и издании справочных таблиц по анализу, технологии и совместимости лекарств. Важное место уделяется изучению рецептуры аптек и разработке методик анализа сложных смесей.

В лаборатории разработаны и внедрены в практику 4 вида перфокарт, унифицированные схемы-акты обследования аптек по вопросам выполнения основных приказов, регламентирующих фармацевтический порядок и санитарный режим.

## ОПЫТ РАБОТЫ КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ АПТЕЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ МОСОБЛИСПОЛКОМА

*Т. А. ЛАШКОВА*

*Аптечное управление Мособлисполкома*

Контрольно-аналитическая лаборатория аптечного управления Мособлисполкома по объему работы относится к внекатегорийной, выполняет в год более 24 тыс. расчетных анализов.

До 1974 г. помещение, занимаемое лабораторией, состояло из 3 комнат общей площадью 90 м<sup>2</sup> и не соответствовало объему выполняемой работы. Поэтому аптечное управление при строительстве новой аптеки II категории в г. Солнцево запроектировало в этом здании помещение для областной контрольно-аналитической лаборатории,

общей площадью 500 м<sup>2</sup>. Кроме производственных и подсобных помещений, предусмотрены были 2 комнаты для биологического пункта, методический кабинет с библиотекой, помещение для проведения семинаров, в аналитическом зале — места для студентов-практикантов.

К аналитическим столам на 15 рабочих мест подведены горячая и холодная вода, газ, электроосвещение и силовая линия. Поставлены 4 вытяжных шкафа с подключением к вытяжной вентиляции. В весовой комнате установлено 6 столов со специальной подвесной плитой для изолирования аналитических весов от механических вибраций, стол для работы с приборами. В биологическом пункте установлены 2 ванны для содержания лягушек.

Приобретены и установлены также приборы, необходимые для физико-химических методов анализа: интерферометр и аппарат для тонкослойной хроматографии. За контрольно-аналитической лабораторией закреплена автомашинка УАЗ-469.

В связи с переездом лаборатории в новое помещение была продумана система снабжения реактивами контрольно-аналитических кабинетов и столов аптек. Введены дублированные комплекты склянок для реактивов и титрованных растворов. Аптека, получающая набор реактивов, оставляет заявку на получение второго комплекта. Выдача реактивов производится в соответствии с графиком. Сельские аптеки и аптечные пункты I группы получают реактивы через ЦРА. Направление на анализ дистиллированной воды, скоропортящихся и нестойких препаратов из аптек V и VI категории, особенно сельских, проводится также через химико-аналитика ЦРА. Он же получает в контрольно-аналитической лаборатории результаты анализов для аптек своего района.

Вместе с отчетом о выполнении плана организационно-методической работы химик-аналитик ЦРА отчитывается о работе контрольно-аналитических кабинетов и столов аптек района. Проведено перераспределение аптек среди химиков-аналитиков лаборатории с целью наименьшей затраты времени на проезд в аптеку.

Часть старого помещения в Москве оставлена за лабораторией, где организован филиал лаборатории для обслуживания аптечного склада и фармацевтической фабрики.

В результате проведенной работы укреплена материально-техническая база контрольно-аналитической лаборатории, что позволило осуществлять контроль за качеством лекарств на более высоком уровне с применением новых физико-химических методов анализа.

## ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ КАЧЕСТВА ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВ

*В. П. БУЧНЕВ, Н. В. СЛАДКОПЕВЦЕВА*

*Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова  
Аптечное управление Рязанского облисполкома*

В общем количестве мероприятий, обеспечивающих высокое качество лекарств, одно из ведущих мест занимает внутриаптечный контроль. Правильно и четко организованный контроль в аптечных учреждениях в настоящее время приобретает исключительно важное значение.

В данной работе основное внимание уделено вопросам организационного порядка, то есть условиям, обеспечивающим оптимизацию качества внутриаптечного контроля лекарств.

Для совершенствования внутриаптечного контроля нами разработаны новые, более рациональные формы документации по регистрации анализов при внутриаптечном контроле, а также усовершенствованы существующие документы (журнал регистрации качественных анализов дистиллированной воды, журнал для регистрации приготовленных концентратов и полуфабрикатов и их количественных анализов). Регистрацию анализов внутриаптечной заготовки предложено проводить в лабораторно-фасовочных журналах, регистрацию качественных анализов при проверке экстермпоральных лекарств отмечать на контрольных талонах. Для химика-аналитика и контролера предложены временные нормы по проведению анализов лекарственных препаратов в условиях ап-



теки. С целью увеличения количества проводимых в аптеках анализов лекарственных средств и учета проведенных отдельными химиками-аналитиками и контролерами анализов рекомендована новая форма отчета (сведений) о работе химика-аналитика и контролера. Итоги этих отчетов представляются в контрольно-аналитическую лабораторию. Разработаны справочные таблицы с допустимыми отклонениями при заданном количестве препаратов в прописи. Рекомендовано, чтобы при расчете и укомплектовании штатов химиками-аналитиками аптечных управлений учитывали следующие показатели работы аптеки: количество экстенпоральных лекарств и необходимый процент их изъятия на анализ, количество прописей инъекционных лекарственных форм, количество серий внутриаптечной фасовки, количество анализов концентратов и полуфабрикатов.

## НОРМИРОВАНИЕ ИЗЪЯТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ АПТЕК ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Л. Н. ГЕЛЛЕР

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Как известно, контроль за качеством изготовления лекарств аптечными учреждениями осуществляют контрольно-аналитические лаборатории аптечных управлений. Одной из основных форм контроля является изъятие лекарств на анализ.

Результаты изучения характера стационарной рецептуры РСФСР свидетельствуют о высоком удельном весе лекарств индивидуального изготовления (72%), среди которых 62,3% приходится на инъекционные лекарственные формы. Между тем до настоящего времени нормативы изъятия лекарств на анализ из аптек лечебно-профилактических учреждений отсутствуют.

Нами разработана методика расчета изъятия лекарств на анализ из лечебно-профилактических учреждений. В качестве расчетной единицы анализа использована индивидуальная пропись, так как ассистенты аптек лечебно-профилактических учреждений готовят лекарственные формы по каждой прописи, независимо от их объема. В результате химики-аналитики аптек анализируют пропись данной лекарственной формы один раз.

В отчетной форме о работе аптеки лечебно-профилактического учреждения следует предусмотреть введение этого показателя. Подобную функцию во время таксировки требований может выполнять рецептар-контролер, эта операция не требует много времени.

Учитывая более высокий уровень индивидуальных лекарств в стационарной рецептуре и среди них преобладание лекарственных форм для инъекций, к качеству которых нормативно-технической документацией предъявляются наиболее высокие требования, нами использован норматив изъятия для хозрасчетных аптек, увеличенный в 2 раза (0,6%).

В результате проведенных исследований нами определены ежемесячные нормы изъятия на анализ индивидуальных лекарств из аптек лечебно-профилактических учреждений. Они составили: 15 лекарственных форм для аптек лечебно-профилактических учреждений с числом коек до 500, 22 лекарственных формы — для аптек лечебно-профилактических учреждений с коечным фондом свыше 501.

## ХАРАКТЕР РЕЦЕПТУРЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ РАБОТЫ В АПТЕКАХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ I—V КАТЕГОРИИ

Л. М. БОБРОВА, Е. И. ПАНЧЕНКО, А. В. ГРИБОЕДОВА

*Центральный аптечный научно-исследовательский институт*

Лекарственное обеспечение стационарных больных в нашей стране осуществляется в основном аптеками лечебно-профилактических учреждений I—V категорий. Развитие лечебно-профилактической службы находится в тесной связи с лекарственным обеспечением. Определяющая роль в деле лекарственного обеспечения стационарных больных принадлежит организации изготовления и отпуска лекарств аптеками лечебно-профилактических учреждений. От того, насколько четко и своевременно обеспечиваются медикаментами и другими предметами медицинского назначения отделения больниц, во многом зависит исход заболевания. Постоянное совершенствование производственной деятельности аптек, изыскание внутренних резервов увеличения доли готовых лекарственных средств в рецептуре, увеличение производительности труда — все это способствует улучшению качества обслуживания больных, находящихся на стационарном лечении.

Изучение организации производственной работы проводилось путем анализа рецептуры в некоторых аптеках лечебно-профилактических учреждений Москвы и Московской области отдельно по каждой категории. Всего изучено 104 556 рецептов. Установлено, что 66,5% приходится на индивидуальную рецептуру и только 33,5% составляют рецепты на готовые лекарственные средства. Стабильным в течение ряда лет остается низкий уровень готовых лекарственных средств.

Проведенный анализ рецептуры на лекарства индивидуального изготовления выявил специфику в работе аптек I—III и IV—V категорий. Так, если в рецептуре аптек I—III категорий преобладают лекарственные формы для инъекций — 56,4%, то в рецептуре аптек IV и V категорий — жидкие лекарственные формы для наружного и внутреннего употребления, соответственно по категориям: 67,2 и 67,5%. Лекарственные формы для инъекций составляют в среднем по аптекам IV категории 22,5%, по аптекам V категории — 20,6%.

При изучении сложности рецептурных прописей по числу входящих ингредиентов установлено, что аптеки готовят лекарства, содержащие от 1 до 9 ингредиентов в аптеках I—III категорий и от 1 до 7 ингредиентов в аптеках IV—V категорий. Сложные рецепты, имеющие 4 ингредиента и более, в среднем по аптекам I—III категории составляют 11,2%, а по аптекам IV—V категорий — 18,7%. Однако индивидуальная рецептура сложна и трудоемка, так как наибольшее число рецептов с 2 ингредиентами приходится на лекарственную форму для инъекций, имеющую многостадийную технологию, требующую для этого специальных условий изготовления, что приводит к усложнению производственной работы аптек.

Анализ рецептуры дал возможность выявить часто повторяющиеся прописи отдельно по каждой категории: в аптеках I категории — 64 прописи; во II — 87; в III — 49; в IV — 20 и в V — 20 прописей. Из них отобраны 36 прописей, носящих массовый характер. Многие из них готовятся аптеками в течение ряда лет. Часто повторяющиеся прописи в аптеках лечебно-профилактических учреждений создают резерв повышения доли готовых лекарств за счет передачи изготовления этих лекарств укрупненному производству. Удельный вес готовых лекарственных средств повысится на 20,9%.

Большое место в работе аптек лечебно-профилактических учреждений занимает перефасовка промышленной продукции (таблеток, агрессивных жидкостей, перевязочного материала и др.). В среднем по аптекам I—V категорий она составляет 10,6%. В отличие от аптек I—III категорий в аптеках IV—V категорий перефасовка лекарственных средств промышленного производства не носит серийного характера, а осуществляется в основном в момент отпуска лекарств отделениям больницы, что делает работу еще более трудоемкой и малопродуктивной. Таким образом, изучением характера производственной работы установлено, что в настоящее время фармацевтический персонал аптек лечебно-профилактических учреждений выполняет несвойственные ему функции по перефасовке промышленной продукции, что отвлекает квалифициро-



ванные кадры от их основной задачи по лекарственному обеспечению больных, находящихся на стационарном лечении.

Исследование по изучению характера рецептуры и производственной деятельности аптек лечебно-профилактических учреждений позволило выявить специфику стационарной рецептуры аптек I—III и IV—V категорий, показало необходимость ее изучения с целью передачи выявленных часто повторяющихся прописей для изготовления укрупненному производству.

На основании полученных материалов разработаны рекомендации по рациональной организации производственной работы в аптеках лечебно-профилактических учреждений I—V категорий и конкретные рекомендации о рациональных фасовках применительно к больничным аптекам.

### ОРГАНИЗАЦИЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕЦЕПТУРЫ И УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКАХ

*В. Г. ПЕРЕВЕРЗЕВ, Т. И. ТОЛЬЦМАН, С. Г. СБОЕВА*  
*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Расширение ассортимента и увеличение количества готовых лекарственных средств, изготавливаемых в порядке внутриаптечной заготовки, способствуют улучшению качества медикаментозного обеспечения. Процесс изготовления внутриаптечной заготовки приобретает характер расширенного мелкосерийного производства. В настоящее время становится очевидным, что вопрос изучения и анализа рецептуры, производимое часто повторяющихся прописей представляет собой самостоятельную проблему организации и экономики фармацевтического дела.

В то же время интеграцию всех видов работ, связанных с изучением рецептуры, невозможно осуществить одному аптечному управлению. Необходима организация научно-исследовательских лабораторий в ГАПУ союзных республик и создаваемом институте готовых лекарственных средств — центров по координации выпуска готовых лекарств заводами медицинской промышленности и фармацевтическими фабриками аптечных управлений.

Центры, по нашему мнению, должны заниматься обобщением данных анализа рецептуры, разработкой методик отбора рецептов на анализ, унификацией и стандартизацией рецептуры, подготовкой рекомендаций для промышленности, выработкой стандартов рациональных фасовок, выявлением и подготовкой материалов к снятию установленных и малоэффективных препаратов, прогнозированием перспективной потребности в готовых лекарственных средствах, распределением и утверждением номенклатуры лекарств, изготавливаемых на заводах медицинской промышленности, фармацевтических производственных предприятиях и в порядке внутриаптечной заготовки, разработка научно-методических рекомендаций по изучению закономерностей и характерных особенностей современной рецептуры.

Подтверждением необходимости таких центров являются данные приведенных исследований на примере ряда союзных республик (РСФСР, БССР, Узбекская ССР, Киргизская ССР и др.), свидетельствующие о незначительных отличиях рецептуры различных районов страны, что говорит о больших перспективах в производстве лекарств по часто повторяющимся прописям.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЧИСЛА РЕЦЕПТОВ, ПРИХОДЯЩИХСЯ НА ОБСЛУЖИВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ КОЕК

*С. И. АХМЕДОВ*

*Центральный аптечный научно-исследовательский институт*

Вследствие недостаточного уровня готовых лекарственных средств в структуре рецептуры аптек лечебно-профилактических учреждений стационарные больные в основном обеспечиваются лекарствами индивидуального изготовления.

В этих условиях своевременное и качественное лекарственное обеспечение больных в большой степени зависит от укомплектованности аптек производственным персоналом и организации его труда.

В настоящее время численность работников аптеки рассчитывается по нормам нагрузки, выраженным числом коек.

При изучении фактической нагрузки работников больничных аптек установлено, что при одинаковом числе коек нагрузка работников по количеству изготавливаемых лекарств по рецептам различна. Таким образом, показатель числа коек больницы не может объективно отразить затраты труда работников аптеки.

В связи с этим мы провели анализ рецептуры и определили число рецептов, приходящихся на 1 койко-день в стационарах с учетом специализации (хирургия, терапия и т. д.). Было установлено, что каждая специализация имеет характерную величину потребности лекарств на 1 койко-день и, следовательно, характерную трудоемкость обслуживания.

Изучение этого вопроса в различных экономико-географических районах страны показало, что в одноименных отделениях однотипных больниц различных городов число рецептов и их структура на 1 койко-день весьма близки.

Так, например, на 1 койко-день хирургических отделений в городской клинической больнице № 67 (Москва), областной клинической больнице им. М. И. Калинина (Донецк), республиканской клинической больнице им. акад. М. Мир-Касимова (Баку) приходится соответственно 0,2; 0,21; 0,19 рецепта на готовые лекарственные средства и 0,56; 0,6; 0,55 рецепта на лекарственные формы индивидуального изготовления. На 1 койко-день терапевтических отделений этих же больниц приходится соответственно 0,25; 0,22; 0,25 рецепта на готовые лекарственные средства и 0,22; 0,28; 0,29 рецепта на лекарства индивидуального изготовления. Аналогичное положение наблюдается и по другим отделениям больниц.

Таким образом, специализированные отделения обеспечиваются лекарствами практически по одинаковому числу рецептов и, следовательно, имеют одинаковую трудоемкость обслуживания. Это позволяет сделать вывод о возможности разработки норм нагрузки работников аптек лечебно-профилактических учреждений с учетом числа специализированных коек.

### ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАСШИРЕНИЯ АССОРТИМЕНТА И КОЛИЧЕСТВА ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКАХ КАБАРДИНОБАЛКАРСКОЙ АССР

*И. К. АЛАСОВА, В. К. ДОЛГИХ, Л. И. ЗАЙЧКИНА, Н. Ш. ШОМАХОВА,*  
*В. Н. ЮРОВА*

*Пятигорский фармацевтический институт. Аптечное управление при Совете Министров Кабардино-Балкарской АССР*

Индивидуальная рецептура аптек и номенклатура внутриаптечной заготовки служат постоянным источником выявления часто повторяющихся прописей лекарств для централизованного их производства медицинской промышленности и фармацевтическими предприятиями аптечных управлений. С этой целью мы изучили амбулаторную рецептуру индивидуального изготовления и номенклатуру внутриаптечной заготовки в аптеках Кабардино-Балкарской АССР.



В республике функционирует 56 аптек, из них более 60% расположены в сельской местности. Кроме того, лекарственную помощь населению республики оказывают 145 аптечных пунктов II группы, расположенных в отдаленных высокогорных местах. Они прежде всего нуждаются в готовых лекарственных средствах.

Амбулаторная рецептура изучалась выборочно в аптеках Нальчика. Был применен метод выборки основного массива. Рецептура анализируемых аптек занимала около 60% общего количества амбулаторных рецептов, поступающих во все аптеки города. Фактическая ошибка выборки составила 7%.

Установлена структура рецептуры по лекарственным формам.

Структура рецептуры аптек Нальчика лишь незначительно отличается от структуры аптек других районов страны. Спецификой рецептуры является низкий удельный вес порошков — 13%. Доминирующая лекарственная форма — жидкости. Всего выявлено 17 часто повторяющихся прописей, характерных для всех сезонов года, 9 из них совместно с врачами предварительно унифицированы. Лекарства по изученным прописям могут готовиться в виде внутриаптечных заготовок. По 5 прописям целесообразно организовать централизованное изготовление лекарств на базе фармацевтического производства.

Рецептура порошков очень разнообразна. Часто повторяющихся прописей среди них не обнаружено.

С целью расширения продукции фармацевтического производства изучалась номенклатура внутриаптечной заготовки и фасовки в аптеках I—IV категории. По аптекам V—VI категории исследования не проводили, так как они практически не занимаются этим видом работ.

Выборочная совокупность аптек, где проводилось исследование, составила 13 аптек. Изучен весь годовой объем внутриаптечной заготовки и фасовки. Отобрано 170 разнообразных прописей лекарств.

Следует отметить, что аптеки Кабардино-Балкарской АССР проводят большую работу по фасовке промышленной продукции и лекарственного растительного сырья. Выявлены 13 наименований фасовки, характерной для всех аптек республики, а среди внутриаптечной заготовки 29 часто встречающихся прописей. Среди них имеются такие, на которые разработана техническая документация, и они могут быть сразу внедрены в производство. Изготовление глазных капель можно организовать в лучших аптеках Нальчика и в центральных районных аптеках, имеющих асептические блоки.

В настоящее время выпуск готовых лекарственных средств в Кабардино-Балкарской АССР по часто повторяющимся прописям сдерживается малой мощностью местного фармацевтического производства. Необходимо решить вопрос о его расширении или о централизованных поставках фасованной продукции по этим прописям от действующих на Северном Кавказе крупных фармацевтических фабрик — Ростовской и Краснодарской.

## АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОЙ РЕЦЕПТУРЫ ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ

В. Ф. ДАНИЛОВ

Аптечное управление Владимирского облисполкома

Научное общество фармацевтов Владимирской области за 2 последних года проделало значительную научно-исследовательскую работу. Определенное внимание было уделено работе по учету стационарной рецептуры индивидуального изготовления.

С введением в действие приказа МЗ СССР за № 521 от 20 декабря 1960 г. в корне изменился учет стационарной рецептуры, что позволило высвободить значительное количество времени у аптечных работников.

Однако при составлении квартальных отчетов по форме № 3-С «Отчета о выполнении плана по рецептуре и продаже товаров» мы столкнулись с тем, что фактическая стоимость некоторых инъекционных растворов, микстур, порошков, растворов и других лекарственных форм в несколько раз ниже средней расчетной стоимости лекарств индивидуального изготовления (рассчитанной в соответствии с приказом МЗ СССР № 521 от 20 декабря 1960 г.).

По нашей области средняя стоимость лекарств индивидуального изготовления на протяжении ряда лет колебалась от 16,8 коп. в 1969 г. до 18,0 коп. в 1972 г.).

Результаты анализа по области за 1972 г. показали, что стационарная рецептура индивидуального изготовления в натуральных показателях составляет: 8,4% от общего количества рецептуры или 47,8% от всей рецептуры индивидуального изготовления; в денежном выражении 3,84% от всего оборота по рецептуре, 45% от оборота по рецептуре индивидуального изготовления.

20 процентов стационарной рецептуры индивидуального изготовления приходится на инъекционные растворы. Рассмотрев отчетные данные по рецептуре за 1972 г. мы обратили внимание на тот факт, что средняя стоимость лекарства индивидуального изготовления по Вязниковскому району ниже, чем в других, так как в этом районе находится межбольничная аптека № 100, которая обслуживает лечебные учреждения на 700 коек.

Сравнительные данные показывают, что средняя стоимость лекарства индивидуального изготовления в аптеке № 100 составляет около 50% стоимости лекарства по области.

В аптеках, обслуживающих лечебные учреждения с наличием хирургических, родильных, гинекологических и инфекционных коек средняя стоимость этих лекарств колеблется от 9 до 10 коп. (вместо 18 по области).

Для сравнения были использованы данные за 1972 г. по аптеке областной больницы, где стоимость лекарства индивидуального изготовления составила 9,52 коп. (почти на уровне межбольничной аптеки № 100).

Предварительные данные говорят о том, что стоимость одного лекарства индивидуального изготовления составляет 10 коп., т. е. около 55% стоимости лекарства амбулаторного индивидуального изготовления.

Результаты исследований показали, что данный вопрос требует дальнейшего изучения как в нашей области, так и в других областях.

## ИЗУЧЕНИЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ РЕЦЕПТУРЫ ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРОВ КАЛУГИ

В. В. НИКИШИН, Л. А. ЗАХАРОВА

Аптечное управление Калужского облисполкома

В настоящее время работ, посвященных изучению экстемпоральной рецептуры детских стационаров, еще недостаточно. Поэтому в Калуге нами было проведено исследование этого вопроса.

При анализе экстемпоральной детской рецептуры мы использовали предложенную ранее методику для анализа рецептуры больничных и межбольничных аптек.

При пересчете изучаемой рецептуры была использована таблица, прилагаемая к приказу по Министерству здравоохранения СССР № 13 от 25 января 1955 г. с учетом изменений, внесенных в нее в результате исследований, проведенных Пермским фармацевтическим институтом.

Так, были переведены в рецептурные номера прописи за 1974 г. детских городской и областной больниц и детского хирургического отделения областной больницы.

Установлено, что жидкости для инъекций занимают в рецептуре самый большой удельный вес, который одинаков как для общей стационарной рецептуры (67,3—69,38%), так и для детской (68,76%). Чаще всего готовятся растворы новоканна, глюкозы, натрия хлора, воды дистиллированной. Детская стационарная рецептура стерильных растворов от аналогичной рецептуры общих отделений отличается объемами фасовки. Она более мелкая, 90% всех прописей готовится по 50,0, 100,0 и 200,0 мл.

При исследовании установлена характерная особенность экстемпоральной рецептуры детских стационаров — это большой удельный вес порошков. При анализе рецептуры не встретилось прописей на порошки неразделенные. В порошках, разделенных на дозы, свыше 87% рецептурных номеров содержат один или два ингредиента.

Отмечено большое разнообразие дозировок в порошках. Так, порошки с димедролом, эфедрином и эуфиллином выписывались в 15 различных сочетаниях и дозировках,



аспирин — в 11, мадрибон — в 10, что создает трудности в унификации этих прописей. При исследовании часто повторяющихся прописей мы руководствовались методикой ЦАНИИ. За часто повторяющуюся пропись принимали ту, которая на 1000 рецептов встречается не менее 5 раз.

В результате исследований предложено внедрить во внутриаптечную заготовку 7 прописей на детские лекарства.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА В АПТЕКАХ

Р. С. СКУЛКОВА, Е. С. ЗВЕРЕВА, Л. В. МОШКОВА,  
Л. Н. БЕЛОУСОВА, А. С. ИСАХОДЖАЕВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

В настоящее время значительно возросла сложность управления аптечными учреждениями.

Повышение уровня организации управленческого труда, его эффективности создает значительный резерв их экономического роста.

Одним из основных направлений исследований по НОТ в ЦАНИИ является совершенствование условий и рациональная организация управленческого труда в аптеках.

До настоящего времени исследования по изучению и совершенствованию организации труда заведующих аптеками, их заместителей проводились недостаточно. Поэтому был проведен анализ организации их работы с целью определения научно обоснованных нормативов.

Повышение качества лекарств — важнейшая задача аптечных работников. Лекарство — это особый вид продукции, где не допустимы какие-либо отклонения и такие показатели, как сортность.

С целью повышения качества аптечной продукции разработаны научно обоснованные предложения по организации эффективной системы внутриаптечного контроля, базирующейся на рациональной организации труда работников службы контроля и повышении ответственности как контролеров, так и непосредственных исполнителей — ассистентов аптек.

Вопросы повышения эффективности труда аптечных работников, выбор наиболее обоснованных ее показателей и методов оценки относятся к числу наименее разработанных. Для оценки труда в настоящее время используется термин «производительность труда». Следует отметить, что труд аптечных работников относится к непроектной сфере, в соответствии с чем результат их труда правильнее обозначать «эффективность труда», под которой понимается достижение определенного эффекта, т. е. заранее поставленной цели. Используемые в настоящее время для оценки эффективности труда аптечных работников стоимостные и натуральные показатели недостаточно объективны, так как поступающая в аптеку рецептура неоднородна. А это не позволяет с необходимой точностью сопоставить затраты труда с действительно выполненной работой.

Соизмеримость различных объемов работы в аптеках может быть обеспечена только приведением их к условной величине. С этой целью для рецептаров-контролеров и ассистентов рассчитаны нормативные затраты времени на выполнение ими основных операций, определены коэффициенты трудоемкости для основных операций, которые положены в основу таблиц пересчета как условные «единицы трудоемкости». Это позволит более объективно оценить труд аптечных работников.

## НОТ В АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Ю. В. ЕФИМЧЕНКО, М. Н. ШУСТЕЛЬ

Аптечное Управление Ростовского облисполкома

Вся работа по совершенствованию существующей организации труда в аптечной службе края координируется и направляется группой НОТ аптечного управления, состоящей из 25 человек. Для более рационального проведения мероприятий по научной организации труда аптечная сеть края разбита на 3 группы.

В первую группу вошли 35 аптек. Эти аптеки служат базой для наиболее глубоких исследований по НОТ и для апробации новых научно-практических рекомендаций, имеющих отношение к лекарственному обслуживанию населения. Вторая группа объединяет 31 аптеку, которые используются для проведения исследований по НОТ по индивидуальным заданиям, в основном для отработки отдельных приемов и методов НОТ. К третьей группе отнесены все остальные аптеки края. Указанные аптеки внедряют элементы НОТ, разработанные на базе аптек первой или второй групп.

Помимо аптек, в первую группу входят краевая контрольно-аналитическая лаборатория, фармацевтическая фабрика и три межрайонные контролы. В аптеках, отнесенных к первой или второй группе, организованы группы НОТ.

Для заведующих аптек и руководителей групп НОТ в аптечных учреждениях краевым аптечным управлением изданы специальные информационные письма, в которых изложены методики проведения работы по НОТ, перечень вопросов, подлежащих изучению и анализу в аптечных учреждениях, а также комплект анкет, которые заполняются в процессе проведения исследований.

Эффективность мероприятий по НОТ оценивается с помощью ряда показателей: экономия трудовых затрат, реальная или условная экономия штатной численности; рост производительности труда и др.

Группами НОТ аптечных учреждений края определены затраты рабочего времени на выполнение основной и вспомогательной работы, выявлены непроизводительные потери рабочего времени и разработаны конкретные предложения по совершенствованию организации труда у рецептаров-контролеров, ассистентов, ручнистов и фасовщиков.

Установлено, что непосредственная работа ассистентов по изготовлению лекарств составила в городских аптеках 77—84% от общего количества рабочего времени, в районных — 54%. Остальное время расходовалось на технические подсобные работы: упаковку лекарств, подготовку вспомогательных материалов и др.

У рецептаров-контролеров на работы, не требующие высокой квалификации, расходовалось примерно 20—25% рабочего времени. Были выявлены резервы времени, связанные с внедрением различных приспособлений и механизмов, а также рациональным оборудованием рабочих мест. Например, наличие трубопровода для подачи дистиллированной воды на рабочие места ассистента в среднем сокращает непроизводительные потери времени в день на 45 мин.

В результате внедрения рекомендаций, разработанных группами НОТ, удалось сократить непроизводительные потери рабочего времени в аптечной службе края у рецептаров-контролеров в среднем на 9%, у ассистентов на 7%, у ручнистов на 5%.

Для совершенствования работы ручнистов внедрены «горки», на которых располагаются наиболее ходовые лекарственные средства. «Горки» размещаются в удобных зонах, позволяющих ручнисту намного сократить время на отпуск лекарств, при этом время отпуска сокращается до 3—4 сек. вместо 8—17 сек., затрачиваемых при отпуске лекарств из менее удобных зон.

Группа НОТ аптечного управления изучила организацию труда 10 заведующих аптечными филиалами. Установлено, что около 7% рабочего времени этих работников расходуется на проведение информации, от 10 до 18% — на получение и доставку медицинских товаров.

В ряде аптек края проведены исследования по изучению влияния условий труда (освещенности, температуры, влажности, шума, загрязненности воздуха парами и пылью медикаментов) на производительность труда аптечных работников. В результате этой работы внесены конкретные рекомендации, направленные на улучшение условий труда.



В ряде случаев предусмотрено усиление освещенности рабочих мест, вентиляции, размещение мебели, эстетическое оформление и окраска помещений.

Изучены затраты рабочего времени управленческого персонала аптечных учреждений на составление и обработку различной документации. В целях упорядочения делопроизводства разработаны и внедрены: правила и инструкции по делопроизводству для аптек, образцы типовых служебных писем, введены единые индексы документов для аптек края, типовая номенклатура дел текущего делопроизводства на аптечном складе, фармацевтической фабрике, контрольно-аналитической лаборатории, магазине «Оптика», в межрайонных конторах и центральных районных аптеках. Национальные препараты, отпускаемые в аптечные пункты и киоски, сократило затраты времени на их оформление соответственно на 55 и 30%.

Группы НОТ в аптеках на основе изучения поступающей рецептуры выявили и внедрили во внутриаптечную фасовку 178 прописей. Свыше 20 прописей передано для внедрения на фармацевтическую фабрику.

Значительную работу провела группа НОТ краевой контрольно-аналитической лаборатории по внедрению в практику новых методов анализа лекарственных форм.

Улучшению организации труда в аппарате аптечного управления способствовала разработка должностных инструкций на каждого работника, организация контрольно-ревизионного отдела, рациональное размещение отделов, использование оргтехники и механизация труда отдельных видов работ (учет, планирование, машинописное бюро). Это значительно ускорило выполнение канцелярских работ.

Вся работа группы НОТ аптечного управления осуществляется в соответствии с планом, который составляется поквартально с указанием конкретных мероприятий для каждой группы аптек. Планы групп НОТ аптечных учреждений координируются краевой группой НОТ.

## НАУЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА (НОТ) В АПТЕКАХ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М. Н. КАВАЛЕРОВА

Аптечное управление Ульяновского облисполкома

В 1968 г. в Ульяновском аптечном управлении создан Совет НОТ при аптекоуправлении и группы НОТ при ЦРА и крупных городских аптеках. Вся работа по научной организации труда ведется планомерно и координируется с работой секций научного общества фармацевтов Ульяновской области. Совет НОТ ведет разработки и поиски по следующим основным направлениям: совершенствование существующих и изыскание новых форм и методов работы аптечных учреждений, рациональная организация рабочего места аптечных работников, унификация и стандартизация рецептуры, улучшение эстетики труда аптечных работников, механизация и автоматизация.

Совет НОТ провел исследования по списанию вспомогательного материала в суммовом выражении, в результате предложены нормы его списания. Разработан методика списания вспомогательного материала в хозрасчетных аптеках в суммовом выражении.

Совет НОТ изучил работу аптечных пунктов II группы и разработал рекомендации по планированию товарооборота, организации кольцевого завоза, ведению личных счетов, паспортов и ведению делопроизводства в этих учреждениях. Одновременно разработаны схемы обследования аптечных пунктов II группы.

В 1971 г. Советом НОТ выпущен «Справочник основных руководящих материалов по аптечному делу». В настоящее время этот справочник пересмотрен и подготовлено дополнение к нему. Выпущен также справочник для аптек по срокам годности медикаментов.

В целях увеличения производительности труда и улучшения эстетики при оформлении документов Совет НОТ разработал типовые письма для аппарата аптекоуправления и аптечных учреждений.

Группы НОТ в аптеках провели большую работу по изучению и совершенствованию рабочих мест рецептаров-контролеров и ассистентов. В результате были усовершенствованы рабочие места с учетом создания наиболее благоприятных условий для работы. Изучены потери, связанные с нерациональным использованием оборудования, организацией и устройством рабочего места. Был издан сборник «В помощь рецептару-контролеру» и в аптеках внедрен метод обслуживания населения с помощью жетонов.

По заданию ЦАНИИ в три этапа проводились фотохронометражные наблюдения за работой химиков-аналитиков областной контрольно-аналитической лаборатории.

Изыскание путей повышения удельного веса готовых лекарственных форм путем изучения рецептуры и повышения их качества — одно из основных направлений НОТ. Ежегодно выявляются и изучаются часто повторяющиеся прописи, которые затем рекомендуются аптекам для внутриаптечной заготовки. На сложные прописи контрольно-аналитическая лаборатория разрабатывает методики анализа.

Известно, что механизация и автоматизация аптечного производства значительно облегчает труд аптечных работников, увеличивает производительность и улучшает качество лекарств. Всего в аптечных учреждениях внедрено 1711 предметов малой механизации по 72 наименованиям. Совет НОТ провел работу по изучению эффективности аппаратов малой механизации, применяемых в аптечных учреждениях.

## РОЛЬ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ХОЗЯЙСТВЕННОЙ РЕФОРМЫ

Р. Н. ЛЕОНЧИК, Е. М. ТКАЧЕНКО, Л. И. ГРЕЧАНЫЙ, В. В. ГРИБОЕДОВ

Аптечное управление Ростовского облисполкома

Важнейшими задачами аптечного управления в период хозяйственной реформы являются дальнейшее совершенствование методов планирования, переход на новые, более прогрессивные формы управления аптечным хозяйством, направленные на значительное повышение рентабельности аптек, производительности труда, развитие инициативы аптечных работников. С учетом этих задач проводила свою работу группа НОТ аптечного управления.

Предложения по сокращению непроизводительных потерь и применению передовых методов труда позволили повысить производительность труда ассистентов аптек при изготовлении лекарств на 20%. Затраты времени на проведение контроля качества лекарств у рецептаров-контролеров возросли с 40,6 до 65%, на 22% возросли затраты на выполнение основной работы.

При разработке норм нагрузки фасовщиков было учтено распределение рабочего времени по видам работ, так как обязанности фасовщиков разнообразны. Анализ показал, что на расфасовку они затрачивают 50,5% рабочего времени, на работу с ассистентом — 25,2% и на выполнение прочих работ — 24,3%. В результате более четкого распределения обязанностей, определения норм нагрузки по каждому виду фасовки производительность труда фасовщиков возросла с 230 до 260 единиц фасовки в смену.

Анализ, расчеты, рекомендации группы НОТ помогли сократить время на проведение инвентаризаций с 4,2 дня (среднеобластной показатель) до 3,31 (1 тыс. инвентаризаций сэкономит 890 дней).

Группой НОТ проведены исследования и разработаны нормы затрат времени на все виды внутриаптечных анализов и различные категории работ. Время на выполнение анализов увеличено с 4-х часов до 5-ти час. 12 мин. Увеличено время на проверку фармацевтического порядка и работу со справочной литературой.

Определены нормы расхода средств на хозяйственные нужды с учетом следующих факторов; площади помещений, численности штата, количества обработанной посуды и наличия подачи дистиллированной воды на рабочие места.

В действующих нормативах для списания вспомогательных материалов учитывается 27 наименований, а в аптечной практике используется более 40. Это вызвало необходимость определить фактический расход вспомогательных материалов при изготовлении, расфасовке и реализации лекарств и предложить новые нормы. Для упрощения расчеты сделаны на 1 тыс. рублей товарооборота.



Перечисленные работы обеспечивают эффективное использование материальных и трудовых ресурсов и оказывают существенное влияние на экономические показатели аптек.

Таким образом, проведенные работы по научной организации труда, оказали большую практическую помощь в период подготовки к переводу аптечных учреждений области на новую систему планирования.

## РЕЗЕРВЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ ТРУДА В КРУПНОЙ ГОРОДСКОЙ АПТЕКЕ

Н. А. ЩЕРБА, Н. К. РОГАЧЕВА

Аптечное управление Краснодарского крайисполкома

Целью нашей работы было изучить существовавшую организацию труда ассистентов асептического блока, проанализировать затраты их рабочего времени и выявить имеющиеся резервы для повышения производительности труда.

Аптека № 6 г. Краснодара — I категории с товарооборотом 553 тыс. руб. в год, количеством рецептов 880 тыс., снабжает 14 лечебно-профилактических учреждений с общим числом коек 1600.

Стерильные лекарственные формы в экстремпоральной стационарной рецептуре аптеки составляют 50—60%. А такие лечебные учреждения, как станция скорой медицинской помощи дают 90% стерильных лекарственных форм. Нагрузка на асептический блок в день в среднем составляет 700—800 склянок по 50 наименованиям.

Стерильные лекарственные формы готовят в специально организованном асептическом блоке, состоящем из 3 комнат: асептической, в которой изготавливают лекарства; аппаратной, где установлено 5 перегонных кубов, 4 горизонтальных автоклава, 1 стерилизатор и 1 сушильный шкаф, и комнаты, предназначенной для подготовки сотрудников к работе — предасептической, которая служит своеобразным шлюзом, препятствующим проникновению извне воздуха, загрязненного микроорганизмами. Аппаратная и предасептическая оснащены бактерицидными лампами.

Работа в асептическом блоке раньше была организована в две смены. В первую смену работали 4 человека (2 ассистента, контролер, санитарка по уходу за автоклавами). Химический анализ лекарственных форм, изготовленных в асептическом блоке, проводил химик-аналитик общей ассистентской комнаты.

Ассистент асептического блока вынужден был приносить изготовленное лекарство аналитику или приглашать его к себе, что нерационально, а главное нарушались основные требования асептики. Также обстояло дело и с санитаркой. Во вторую смену работали 5 человек (3 ассистента, контролер, санитарка по уходу за автоклавами). Химический анализ стерильных лекарственных форм выполнял также химик-аналитик общей ассистентской комнаты. Такая расстановка сил объяснялась тем, что основная нагрузка подала на вторую смену, так как требования от лечебных учреждений поступали после 12 часов. В воскресные дни работали тоже в две смены.

Исследования по НОТ ассистентов асептического блока аптеки проводили в 3 этапа.

На I этапе изучали организацию труда ассистентов, выявляли непроизводительные потери рабочего времени и разработали рекомендации по реорганизации работы в асептическом блоке.

На II этапе были внедрены разработанные предложения, на III этапе была определена производительность труда при новой организации работы.

Работу ассистентов асептического блока аптеки № 6 изучали с помощью хронометражных наблюдений методом фотографии рабочего дня (работа каждого ассистента фиксировалась в течение 6 дней). Фактический баланс выводили путем суммирования продолжительности одноименных затрат и определения их процентного отношения к общей продолжительности рабочего дня ассистента по формуле:

$$K = \frac{t}{T} \cdot 100,$$

где  $K$  — отношение затрат времени к общей продолжительности рабочего дня (в %);  
 $t$  — продолжительность данной категории затрат времени (сек);  
 $T$  — продолжительность рабочего дня.

Рабочее время ассистента подразделялось на подготовительно-заключительное, основное, вспомогательное, перерывы и непроизводительные затраты.

Результаты наблюдений показали, что в среднем основная работа составляет 36,4%, вспомогательная — 42,4%, подготовительно-заключительная 4,1%, непроизводительная — 5,1%, перерывы — 4,1%, простой по вине аналитика — 7,9%.

Обсуждая результаты исследования I этапа работы, группа НОТ аптеки предложила работать в асептическом блоке в одну, первую смену, учитывая, что производительность труда выше в первой половине дня, чем во второй.

Чтобы уменьшить непроизводительные потери рабочего времени ассистента, улучшить организацию контроля, рабочее место химика-аналитика было организовано непосредственно в асептическом блоке.

В целях повышения производительности труда ассистента освободили от ряда вспомогательных и непроизводительных операций (заполнение пергаментных ярлычков, обвязка склянок, обкатка флаконов металлическими колпачками, заготовка вспомогательного материала, мытье мерной посуды, протирание вертушек, шкафов и др.).

Согласно предложениям группы НОТ работа асептического блока была перестроена: в одну смену работают 7 человек (3 ассистента, контролер, химик-аналитик, санитарка по уходу за автоклавами, подсобный работник). В воскресные дни работают 2 ассистента, контролер, химик-аналитик. При такой организации труда в асептическом блоке уровень основной работы у ассистентов достигает 78,2%, подготовительно-заключительной — 6%, вспомогательной — 9,8%, перерывы составляют 3,2%, простой по вине аналитика — 2,8%.

В результате изучена организация труда ассистентов асептического блока и затраты их рабочего времени на различные виды работ; выявлены резервы на выполнение основной работы, требующей квалифицированного труда; сокращено количество работников, занятых изготовлением и контролем асептически изготовленных лекарств; повышена производительность труда ассистентов асептического блока более чем на 40%.

## РЕЖИМ РАБОТЫ ХОЗРАСЧЕТНОЙ АПТЕКИ

В. Н. ВИЛИНБАХОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Режим работ аптеки, являющейся учреждением сферы медицинского обслуживания, в значительной степени зависит от потока посетителей, от числа и характера обслуживаемых лечебно-профилактических учреждений.

До настоящего времени при определении режима работы аптеки не всегда учитывалась ее функция обслуживания. Поэтому у аптечных работников наблюдаются значительные потери рабочего времени, связанные с отсутствием посетителей, в то время как в часы пик в аптеках образуются очереди. Такое положение противоречит научной организации труда.

В аптеках Ленинграда комплексно изучали потоки посетителей: их фотографировали, вели моментные наблюдения, анкетный опрос и др. В результате была установлена динамика движения потока посетителей по дням недели и часам и его плотность, определено направление движения посетителей в торговом зале, установлена производительность труда аптечных работников, выявлена социально-демографическая структура посетителей аптеки.

Графический анализ показал, что в большинстве аптек очень мало посетителей с 8 до 9 часов утра и с 21 до 22 часов вечера (в среднем 2%). В некоторых аптеках в вечерние часы посетители совсем отсутствуют. Наибольший поток посетителей во все дни недели, кроме субботы, наблюдается с 11 до 13 и с 16 до 20 часов. В субботу в ряде аптек спад работы начинается уже с 16 часов. Более высокий пик наблюдается во вторую смену. Исследования показали также, что рецептурное отделение обслу-



живаает менее 30% посетителей аптеки. Товароборот этого отделения почти в 10 раз меньше товароборота отделения ручной продажи.

Социологические исследования показали, что значительное количество посетителей аптек — женщины (около 70%). Возрастной состав их весьма различен и зависит от места расположения аптеки. Так, в пригороде больше лиц пожилого возраста, а следовательно, и пенсионеров (до 30%). Более 10% посетителей — учащиеся, 3% — домохозяйки. Что касается рабочих и служащих, то их количество колеблется в зависимости от социально-экономических особенностей района, где расположена аптека. Анализ анкет показал, что около 13% посетителей аптеки имеют больничный лист.

Результаты проведенного исследования указывают, что на движение и характер потока посетителей влияют следующие факторы: социально-экономическая характеристика района, в котором расположена аптека, наличие и специфика лечебно-профилактических учреждений в районе, обслуживаемом аптекой, режим работы лечебно-профилактических учреждений района, график работы ближайших учреждений и предприятий, близость транспортных связей.

Для повышения эффективности работы аптек, улучшения лекарственного обслуживания населения необходимо перестроить режим работы в них в соответствии с фактической потребностью в обслуживании: определить время работы аптеки, время обеденных перерывов, изменить принцип составления графика работы сотрудников, положив в его основу положение научной организации труда и интересы обслуживаемого населения.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЗАТРАТ ТРУДА АССИСТЕНТОВ И ФАСОВЩИКОВ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ АПТЕКАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

*Н. П. ЯРОШЕНКО*

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Проведено изучение характера, фактического объема и затрат труда ассистентов и фасовщиков аптек, специализирующихся по отпуску лекарств из растительного сырья. Цель исследования — разработать рекомендации, направленные на рациональную организацию технологического процесса и труда при изготовлении лекарств по индивидуальным прописям и мелкосерийному производству.

Исследования проводили в течение последних 3 лет с использованием методов экспериментального и научно-технического нормирования (хронометражные наблюдения, фотография рабочего дня) на базе аптек РСФСР, УССР и Литовской ССР в городах Вильнюс, Волгоград, Львов, Москва, Ростов-на-Дону, Уфа и др. Полученные результаты были сопоставлены с литературными данными по нормированию труда фармацевтического и подсобного персонала хозрасчетных аптек.

Анализ индивидуальной рецептуры в исследуемых аптеках показал, что лекарственные растительные смеси (сборы, чаи) составляют более 80% всей индивидуальной рецептуры.

В связи с тем, что аптеки нередко получают нестандартное сырье, возникает необходимость проведения дополнительных операций по резке, дроблению, просеиванию, которые являются самыми трудоемкими, требующими больших затрат физической силы.

Изучение сложности рецептуры по числу входящих в лекарственную форму ингредиентов проводили выборочно в течение 5 дней месяца, в разное время года, с учетом сезонных изменений.

Количество рецептов отбиралось в пределах, обеспечивающих достоверность выборки. Анализ показал, что в состав лекарственных прописей индивидуального приготовления входит от 2 до 16 ингредиентов (в среднем 7 против 4 — среднего числа ингредиентов, входящих в лекарственную форму всей рецептуры). Наиболее сложная рецептура в специализированных аптеках г. Львова (в среднем 12 ингредиентов). Следова-

тельно, индивидуальная рецептура лекарственных форм с растительным сырьем сложнее, чем прочая рецептура.

Установлено, что время, затраченное на приготовление лекарств из растительного сырья, составляет от 7 до 14,5 мин. В среднем на приготовление одного лекарства с растительным сырьем требуется 10,4 мин., на изготовление других лекарственных форм — 4,0—5,0 мин.

Исследование мелкосерийного производства в специализированных аптеках позволило установить, что на приготовление одной единицы фасовки расходуется в среднем 8,9 мин. против 2,0 мин., необходимых для приготовления одной фасовки в других аптеках. Результаты сопоставления затрат времени на изготовление лекарственных средств и фасовок с растительным сырьем показали, что они в 2—3 раза превышают время, затраченное на приготовление лекарственных форм, не содержащих растительного сырья.

При изучении труда ассистента, затрат его времени на отдельные операции и виды работы был установлен фактический баланс рабочего времени. Так, на основную работу затрачивается 58,2%, на вспомогательную — 23,3%, подготовительно-заключительную — 9,1%, на перерыв и прочие виды работы — 9,4%.

Анализ основной работы показал, что при изготовлении лекарственной формы 16% времени расходуется на отвешивание входящего растительного сырья, 78% — на измельчение, просеивание, 4% — на смешивание, остальное время на упаковку и оформление.

Вспомогательная и подготовительно-заключительная работа составляет 32,3% фактического баланса рабочего времени. Высокий процент затрат времени на эти виды работ обусловливается нерациональным размещением производственных помещений, отсутствием специализированного оборудования и оснащения, организацией производственного процесса.

Выявленные резервы времени на различных этапах работы, а также повышение производительности труда за счет его механизации позволили составить рациональный баланс рабочего времени ассистентов специализированных аптек, предусматривающий повышение затрат времени на основную работу до 73,3%; вспомогательная работа может быть сокращена с 23,2 до 9,8% и подготовительно-заключительная работа составит 8,7%.

## О НОРМИРОВАНИИ ТРУДА ДЕФЕКТАРОВ ХОЗРАСЧЕТНЫХ АПТЕК

*В. Е. ЗЛЕНКО*

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Одним из путей улучшения качества лекарственного обеспечения населения является унификация экстенпоральной рецептуры и приготовление ее в виде внутриаптечных заготовок. Предварительная заготовка лекарств дает возможность больному получить лекарство при первом обращении в аптеку, а также равномерно распределять работу аптеки в течение рабочего дня.

Приготовление внутриаптечных заготовок в аптеках — трудоемкий производственный процесс, а действующие штатные нормативы не позволяют увеличить необходимый персонал для расширения этой работы. Одновременно с унификацией индивидуальной рецептуры и приготовлением ее в виде внутриаптечных заготовок происходит уменьшение в аптеках штатных единиц ассистентов и рецептаров-контролеров. Тем самым создаются условия, препятствующие дальнейшему расширению этой работы.

Приготовление внутриаптечных заготовок в хозрасчетных аптеках осуществляют дефектары наряду с приготовлением концентратов, полуфабрикатов, пополнением дефектуры и выполнением ряда других функций. Штатные нормативы для дефектаров были разработаны более 20 лет назад опытно-статистическим способом и в настоящее время устарели.

Мы поставили задачу разработать способ нормирования труда дефектаров с помощью методов технического нормирования. Исследование было проведено в аптеках 1



и II категории Москвы методом фотографии производственного процесса, хронометража и анкет. В результате исследования были установлены фактические балансы затрат рабочего времени дефектаров, потери времени, намечены пути повышения производительности их труда и определены рациональные балансы затрат времени. Хронометражом были определены затраты времени на приготовление заготовок по унифицированной рецептуре, концентратов и полуфабрикатов. Трудоемкость приготовления заготовок средней сложности была рассчитана с учетом сложности внутриаптечных заготовок по количеству входящих ингредиентов. Она равна 10, 15 минуты оперативной работы (работа основная и вспомогательная).

Дневную норму нагрузки для дефектаров хозрасчетных аптек определяли по формуле:

$$H = \frac{B - (З + П + В)}{T}$$

где  $H$  — норма нагрузки;  
 $З$  — время подготовительно-заключительной работы;  
 $В$  — время рабочей смены;  
 $П$  — время на отдых и личные надобности;  
 $В$  — время работы, не связанное с нормируемым (пополнение дефектуры, руководство работой фасовщиков и др.);  
 $T$  — трудоемкость заготовки средней сложности.

Дневную норму нагрузки для дефектаров умножали на количество рабочих дней в году (274 дня) и получали годовую норму нагрузки для дефектаров, которая в аптеках I категории составляет 3800 заготовок, а в аптеках II категории — 3000.

Исходными данными для расчета штатных единиц дефектаров будут служить сведения по количествуготавливаемых аптекой серий внутриаптечных заготовок, концентратов и полуфабрикатов, зарегистрированных в журнале учета лабораторных работ. Эти сведения учитываются в форме З-С «Отчета о выполнении плана по рецептуре и продаже товаров».

Для более полного отражения объема работы хозрасчетной аптеки по мелкосерийному приготовлению лекарств в отчетную форму З-С рекомендовано включить дополнительно следующие пункты: — количество единиц лекарств,готавливаемых аптекой в виде внутриаптечных заготовок; — количество серий внутриаптечных фасовок (без фасовки внутриаптечных заготовок); — количество единиц лекарств,готавливаемых аптекой в виде внутриаптечных фасовок (без лекарств,готавливаемых в виде внутриаптечных заготовок).

Предложенный нами способ нормирования труда дефектаров позволит иметь хозрасчетным аптекам штатные единицы фармацевтического персонала в зависимости от объема работы по внутриаптечным заготовкам.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА ФАСОВЩИКОВ В НЕКОТОРЫХ АПТЕКАХ ТОМСКА

М. И. ЗОГОВА, Н. В. ИЛЬКОВ, Н. В. МУЗЫРА

Томский медицинский институт  
 Аптечное управление Томского облисполкома

Уровень лекарственного обслуживания населения и лечебно-профилактических учреждений медикаментами и другими товарами аптечного ассортимента в значительной степени определяется правильной организацией труда в аптечных учреждениях, а также производительностью труда аптечных работников.

Одной из задач по повышению производительности труда является совершенствование труда фасовщиков, так как они выполняют большую вспомогательную работу в аптеке.

В задачу нашего исследования входило: изучить фактическую нагрузку фасовщиков, исходя из установленных нормативов; установить фактический баланс затрат их рабочего времени, структуру внутриаптечной фасовки, уровень организации труда фасовщиков.

Исследования проводились на базе 5 хозрасчетных аптек II категории.

В результате анализа установлено, что численность фасовщиков во всех анализируемых аптеках зависит от объема розничного товарооборота по ручной продаже и оптового товарооборота.

При изучении баланса рабочего времени установлено, что у фасовщиков всех аптек на основную работу в среднем приходится 63,7% рабочего времени, на подготовительно-заключительную — 10,7% и на вспомогательную — 12%. Непроизводительные потери составляют 4—9%. Кроме того, обращает на себя тот факт, что перерывы в работе фасовщиков составляют 8,7% при норме 6,4%, что объясняется не совершенной организацией труда.

С целью определения трудоемкости фасовочных работ проведен анализ их структуры. Установлено, что на долю жидких лекарственных форм приходится в среднем 88,6%, на долю твердых (порошки, таблетки, сборы) — 9,3% и на долю мягких форм (мази, пасты, линименты) — 2,1%.

В группе жидких лекарственных форм значительный удельный вес приходится на расфасовку микстур, растворов — 43%, глазных капель — 23,8%. На расфасовку промышленной продукции, поступающей в аптеки в виде «ангро» — 12,6%.

При оценке уровня организации труда, по методике предложенной Б. П. Бучным и В. П. Зайцевым (ж. Фармация, 1972, 1, 69), определены средние нормы выработки фасовщика методом хронометражных наблюдений и установлена эффективность их труда.

На основании проведенных исследований даны рекомендации аптечному управлению по усовершенствованию работы фасовщиков.

## ИЗУЧЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ТРУДА АДМИНИСТРАТИВНО-ХОЗЯЙСТВЕННОГО ПЕРСОНАЛА АПТЕК

В. Н. ВИЛИНБАХОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В условиях перехода на новый порядок планирования и экономического стимулирования роль руководителей заметно возрастает.

Эффективность управления аптекой во многом зависит от организации труда руководителя, который направляет работу коллектива и несет полную ответственность за вверенное ему учреждение. Он должен быть не только высококвалифицированным специалистом, но смелым, инициативным, экономически мыслящим человеком.

Вопросы управления деятельностью хозрасчетной аптеки, организации труда административно-хозяйственного персонала аптеки, судя по литературе, мало изучались.

Нами изучена организация труда административно-хозяйственного персонала аптек в настоящее время. При этом применялась фотография рабочего дня. Одновременно изучался состав фармацевтических кадров, занимающих должности заведующих аптеками и их заместителей, условия труда, оснащение рабочих мест. Установлено, что целесообразно проводить исследования длительное время, в разные дни недели и даже с учетом времени года. Была разработана классификация затрат рабочего времени административно-хозяйственного персонала аптек. По этой классификации деятельность административно-хозяйственного персонала разделена на административную, хозяйственную и производственную. Отдельно выделены: служебные разговоры, телефонные переговоры, общественно-полезная работа. Объектами изучения служили аптеки I и II категорий Ленинграда.

Исследования показали, что аптеками руководят опытные, высококвалифицированные специалисты.

Административно-хозяйственная деятельность заведующих и их заместителей в аптеках I категории занимает 86%, в аптеках II категории — около 80%. Затраты рабочего времени у заведующих аптекой связаны с выполнением административной работы (около 60%), у заместителей заведующих — с выполнением производственной работы (70% в аптеках I категории) и 60% (в аптеках II категории). У заместителей заведующих 50—76% рабочего времени уходит на обслуживание оптовых покупателей.



Поэтому при определении численности административно-хозяйственного персонала аптек целесообразно учитывать структуру товарооборота, структуру и характер оптовых покупателей. Хозяйственная деятельность у заведующих аптекой занимает от 1 до 7% рабочего времени.

В аптеках II категории заместители заведующих 15% времени тратят на работу по выполнению обязанностей других сотрудников. Ежедневно у заведующего аптекой на прием посетителей по вопросам дефектуры в среднем затрачивается 3% рабочего времени. Непроизводительные потери рабочего времени незначительны (2—3%).

В результате показана необходимость наиболее рациональной организации труда административно-хозяйственного персонала аптек; определены основные направления научной организации управленческого труда; разработаны конкретные рекомендации по совершенствованию организации труда административно-хозяйственного персонала аптек.

### НАУЧНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТРУДА В ОПТИЧЕСКИХ МАГАЗИНАХ И ИХ ФИЛИАЛАХ

Б. П. БУЧНЕВ, Ю. В. ЕФИМЧЕНКО, Т. Д. СИДОРОВА, К. Ф. КОМАРОВА

*Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова  
Аптечное управление Краснодарского крайисполкома  
Аптечное управление Рязанского облисполкома*

Анализ работы оптических магазинов и их филиалов ряда областных и краевых аптечных управлений (Ставропольского, Краснодарского, Ростовского, Рязанского и др.) показал, что применяемые нормы выработки мастеров-оптиков имеют значительные колебания и не отражают фактической трудоемкости выполняемых работ. Отсутствуют единые формы учетной документации. Работа филиалов в оптических магазинах в некоторых случаях нерентабельна, не имеет рекомендации по их открытию и организации работы. Недостаточно выявляются резервы повышения производительности труда и совершенствования технологии выполняемых операций. До настоящего времени отсутствует единый прейскурант на изготовление очков и ремонтные работы.

В связи с этим были детально изучены затраты рабочего времени и организация труда мастеров-оптиков. При этом использованы: фотография рабочего дня методом моментных наблюдений, хронометраж, метод графического изображения и анализ учетно-отчетной документации.

В результате был составлен фактический баланс затрат времени в течение рабочего дня и разработан рациональный баланс. Основное время было определено в 400 мин. На 12 операций по ремонту и изготовлению очков составлены хронокарты и предложены временные нормы выработки для мастеров-оптиков. Для учета выполненной работы нами введен перерасчет времени, затраченного на каждую операцию, в единые условно-временные показатели — баллы. За 1 балл принята работа, которая может быть выполнена по нормам за 10 мин. Например, установка одной линзы в оправу «Патент» определена в среднем по нормам в 7,7 мин. или 0,77 балла. За дневную норму принято 40 баллов. С целью упрощения расчетов по переводу выполненной работы в баллы, а также для удобства и быстроты начисления заработной платы мастерам-оптикам при сдельной оплате труда нами составлены специальные таблицы. Разработанные нормы выработки и соответствующие формы по учету труда были внедрены в практику работы оптического магазина Рязани. Как показал анализ полугодовой работы этого магазина, срок выполнения заказов сократился почти в 2 раза, производительность труда повысилась в среднем на 30%, заработная плата возросла на 15—20%.

Цель детального обследования документации в оптических магазинах заключалась в том, чтобы выявить возможности максимального сокращения документооборота, разработки рациональных бланков документации, типизации текстов и унификации форм документов.

Пользуясь оперограммами, хронометражными замерами, методами выборочных наблюдений и анкетированием, определили, насколько существующая система доку-

ментации соответствует предъявляемым требованиям. Были изучены затраты рабочего времени на отдельные операции с документами.

На основании проведенного анализа разработана новая документация по учету и отчетности в оптических магазинах и инструкция по ее применению. Анализ работы оптического магазина № 1 Рязани после внедрения новой учетно-отчетной документации показал, что использование этих документов сокращает время их заполнения, обеспечивает оперативность, надлежащий контроль и получение полного объема необходимых данных по учету и отчетности при работе с ними. Годовая экономия при работе с предложенными документами составила около 500 часов рабочего времени.

Для улучшения обслуживания населения в торговых залах рекомендовано устанавливать разработанные нами световые информационные установки и вертикальные витрины, что обеспечивает необходимой наглядной информацией всех посетителей оптического магазина или филиала.

Разработаны шкафы для хранения выполненных заказов и подбора линз. Четко распределены обязанности между всеми работниками в отделах и мастерской.

Всесторонний анализ факторов роста производительности труда позволяет прийти к выводу, что в оптических магазинах еще имеются значительные резервы для повышения эффективности труда.

### АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТРУДОПОТЕРЬ, СВЯЗАННЫХ С ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬЮ

М. И. ЗОТОВА, Н. П. ВОХМИНЦЕВА

*Томский медицинский институт*

Одна из задач советского здравоохранения на современном этапе в свете решений XXIV съезда КПСС — снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

Достигнуть максимального снижения заболеваемости, даже при благоприятных условиях, возможно только на основе тщательного изучения ее уровня и структуры, на основе знания ее динамики и причин, их определяющих.

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности проводился путем изучения данных из листов и справок о временной нетрудоспособности в 5 хозрасчетных аптеках II категории Томска за период с 1970—1973 гг.

Полученные данные свидетельствуют, что уровень заболеваемости в динамике колеблется. Высокий уровень заболеваемости как по числу случаев, так и в днях наблюдался в 1971 г. Средняя продолжительность заболевания с учетом имеющихся листов нетрудоспособности по всем анализируемым аптекам составила 7,5 дня в 1970 г. и 10,4 дня в 1972 г.

При изучении структуры заболеваемости установлено, что первое место по числу случаев занимает бронхит — 16,2%, затем грипп — 15,7%, болезни сердца — 7,1% и ангина — 6,9%.

По числу потерь в днях нетрудоспособности первое место также занимает бронхит — 13,7%, затем грипп — 7,9% и болезни сердца — 8,1%.

Наличие простудных заболеваний в значительной мере зависит от условий труда.

При изучении условий труда установлено, что некоторые аптеки имеют неудовлетворительную планировку помещений, значительная часть которых нуждается в расширении производственных площадей и подсобных помещений. Одной из причин простудных заболеваний является несоблюдение технических требований к отопительной и вентиляционной системам. Установлено также, что на возникновение простудных заболеваний влияет нерациональное расположение рабочих мест.

Поскольку в структуре заболеваемости с временной потерей трудоспособности группа простудных заболеваний занимает весьма значительный удельный вес — 38,8% (по количеству случаев) и 25,1% — по числу дней нетрудоспособности, нами проанализированы эти виды заболеваемости среди сотрудников по должностям. В результате анализа установлено, что чаще всего болеют рецептары-контролеры (17,2%), ассистенты (13,2%), кассиры (12,8%), фасовщики (11,3%). Нами была произведена оценка эконо-



номических потерь в связи с заболеванием и временной нетрудоспособностью. Экономические потери оценивались двумя критериями: оценкой продукции, нереализованной в связи с болезнью работников и оценкой затраченных средств социального страхования на оплату листов нетрудоспособности.

Расчет первого критерия проводили по формуле:

$$\mathcal{E}_n = T_0 \frac{D}{P_d},$$

где  $\mathcal{E}_n$  — экономические потери;

$T_0$  — товарооборот в пересчете на одного работника в год;

$D$  — дни, пропущенные по болезни всеми работниками;

$P_d$  — число рабочих дней в году.

Установлены экономические потери за 4 календарных года по всем анализируемым аптекам.

## ВНЕДРЕНИЕ НОТ В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Л. А. СЕЛИВАНОВА

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР

Учитывая актуальность НОТ, Главное аптечное управление и аптекоуправления АССР, краев и областей в течение нескольких лет вели работу по внедрению прогрессивных форм и методов труда, улучшению лекарственного обслуживания населения и лечебно-профилактических учреждений, повышению квалификации фармацевтического персонала и т. д.

В Алтайском, Вологодском, Владимирском, Ивановском и других аптечных управлениях работают над совершенствованием форм и методов труда в аппаратах управлений, продолжается изучение делопроизводства, разработаны инструкции по делопроизводству, положения об отделах и должностные инструкции, внедрена система контроля за документами. Осуществляется перевод учета документов с помощью карточек и перфокарточек, введены типовые (унифицированные) формы документов.

Главное аптечное управление в соответствии с планом организационных мероприятий провело предварительное изучение типовых писем, бланков, применяемых в 20 аптечных управлениях. Установлено, что в Челябинском, Свердловском, Куйбышевском, Иркутском, Архангельском, Омском, Краснодарском и других аптечных управлениях широко применяются типовые письма, формы отчетов, актов, журналов, что позволяет более рационально использовать рабочее время.

Однако отмечены недостатки: оформление документов не всегда отвечает требованиям делопроизводства, отсутствуют штампы учреждений и т. д.

Проведена работа по нормированию труда в Вологодском, Владимирском, Красноярском, Пермском, Рязанском, Челябинском и других аптечных управлениях совместно с кафедрами организации и экономики фармацевтического дела медицинских и фармацевтических институтов. В результате внедрения норм нагрузки в работу ассистентов и фасовщиков увеличилась их производительность труда и сократились сроки изготовления лекарств.

В аптечной системе Российской Федерации широко применяются такие формы лекарственного обеспечения населения, как доставка лекарств на дом, в процедурные кабинеты поликлиник, прием заказов по телефону, бесквитанционный метод приема рецептов.

Бесквитанционный метод обслуживания больных внедрен в Амурском, Иркутском, Коми АССР, Курганском, Оренбургском, Приморском, Татарском, Челябинском, Ульяновском и других аптечных управлениях. Значительный срок, в течение которого аптеки работают по этому методу, позволил установить, что производительность труда рецептара увеличивается 2,5—3 раза, повышается культура обслуживания населения, равномерно распределяется работа среди ассистентов, осуществляется более точный ежедневный учет экстремальной рецептуры.

В аптечных учреждениях постоянно проводится внедрение средств малой механизации: широко применяются электроотсасыватели для фильтрации жидкостей в больших объемах; автоматические бюретки, кислотомеры, механические ступки, ступкодержатели, машинки для укупорки флаконов.

В целях дальнейшего улучшения работы по НОТ следует больше проявлять инициативы в изыскании новых прогрессивных форм работы аптечных учреждений, постоянно проводить анализ экономических и качественных показателей работы учреждений с учетом внедренных мероприятий по научной организации труда.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОВ

С. Г. СБОЕВА, А. М. СИДОРКОВ, Т. И. ТОЛЬЦМАН, Т. А. КОСЕНКО,  
З. А. САВЕЛЬЕВА, М. И. ВЛАДОВА, С. Ю. ШЯУЛИТЕ, Н. П. ЯРОШЕНКО,  
И. А. АРСЮХИНА, З. И. ЗАЙЦЕВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Научнообоснованное прогнозирование потребности в лекарственных средствах широкого спектра действия и специализированного назначения — важная и актуальная проблема.

Снижение заболеваемости, детской смертности, инвалидности, увеличение продолжительности жизни, повышение возраста практической трудоспособности, широкая программа мер по улучшению лекарственного и медицинского обслуживания, строительство медицинских и аптечных учреждений, оснащение современной аппаратурой, увеличение готовых лекарственных средств, повышение уровня народного благосостояния, культуры, образования — все это прямо или косвенно оказывает влияние на потребность в лекарственных средствах.

Обобщенный анализ исследований, проведенный рядом коллективов страны, показал, что решение поставленной работы следует проводить дифференцированно по фармакотерапевтическим группам и с подразделением их на средства широкого и узкого спектра действия.

В связи с этим коллектив кафедры экономики и организации фармации I ММИ изучил определение потребности нескольких групп средств: сердечно-сосудистых (широкого спектра действия); противотуберкулезных препаратов и антидепрессантов (узкого спектра действия). Параллельно кафедра исследовала потребность в этих медикаментах при определенных видах заболеваний (ишемическая болезнь сердца, психические заболевания, легочная форма туберкулеза) с учетом демографических факторов.

Результаты исследований помогут уточнить составленные прогнозы по группе лекарственных средств.

Объектами исследования явились в среднем 40 лекарственных препаратов. Системный подход к прогнозированию потребности в медикаментах предполагает включение в объект прогноза все внутренние источники и ресурсы потребления изучаемой продукции независимо от ведомственного подчинения производственных и сбытовых организаций, а также импорт.

Исследование проводилось на базе лечебно-профилактических и аптечных учреждений РСФСР и Литовской ССР в течение 1970—1973 гг.

В работе использовались статистические методы анализа (корреляционный, многофакторный, нормативный, экспертных оценок, экстраполяции и др.).

Для выполнения исследований была разработана методика проведения наблюдений и обработки полученных результатов.

Установлено, что потребление лекарственных средств населением складывается под влиянием многочисленных факторов, которые по своему характеру были дифференцированы на 3 группы: социально-экономические, природно-климатические и физиологические. Существенные различия наблюдаются в структуре потребления лекарственных средств у семей, проживающих в городской и сельской местности. Выявлено, что



потребление лекарств детьми, подростками, лицами зрелого и старшего возраста имеет широкую амплитуду колебаний. Определенное влияние оказывает пол, семейный бюджет, расходы на лекарства в котором составляют 0,3—0,35% суммы и довольно стабильны по уровню и во времени.

Особенностью потребления лекарственных средств сердечно-сосудистой группы является показание к применению при многих заболеваниях. Сердечные гликозиды, антиаритмические препараты применяются при всех степенях сердечной недостаточности различного происхождения.

Кроме того, количество больных, страдающих сердечной недостаточностью, не полностью отражено в статистических материалах. Больные не всегда обращаются за врачебной помощью, однако это не исключает их от необходимости применять сердечные лекарственные средства.

Как известно, среди лиц с нарушением сердечно-сосудистой системы большой процент падает на лиц пожилого и старческого возраста. Эти больные применяют сердечные гликозиды в сравнительно меньших дозах, чем в зрелом возрасте, что связано с повышенной чувствительностью стареющего организма к указанным лекарственным средствам.

Особенностью применения лекарств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы лицами пожилого возраста является и то, что повышенная чувствительность проявляется не ко всем лекарственным средствами одинаково. При определении дозировок лекарств при лечении сердечно-сосудистой системы в старости принимают во внимание не только общие закономерности действия лекарств в различные возрастные периоды, но и конкретную зависимость «дозы—эффект» для каждого лекарственного средства. В связи с этим затрудняется выявление связи потребления препаратов с заболеваемостью.

На основе схем оптимального лечения больных дана экспертная оценка потребления лекарственных средств при ишемической болезни сердца, разных клинических форм ее течения.

Кроме того, определена потребность в антидепрессантах для лечения реактивной депрессии, инволюционной меланхолии, депрессий при шизофрении и т. д., установлен расход каждого из антидепрессантов на полный курс лечения. Выявлено число случаев применения антидепрессантов на 1000 психически больных, лечившихся в стационарах.

Данные проведенных исследований позволяют сформировать методические основы прогнозирования потребления медикаментов.

#### АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА УЧЕТА ИЗЛИШНИХ ЗАПАСОВ МЕДИКАМЕНТОВ И ИХ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ

*Т. Г. ШАКИРОВ, А. Н. УЗДЕНИКОВ, В. Ф. МАРТЫНЕНКО, Л. В. КОБЗАРЬ,  
Р. И. ДЕВИШЕВ, В. Н. ДАДАЕВ, Г. В. АЛИЕВ, Т. Д. ГАЛКИНА, В. Я. ЕРМАКОВА*

*Главное аптечное управление Министерства здравоохранения СССР,  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт,  
Всесоюзный научно-исследовательский институт социальной гигиены  
и организации здравоохранения им. Н. А. Семашко*

Разработанная система централизованного учета излишних запасов и дефектуры медикаментов с использованием ЭВМ введена в действие по стране приказом по Министерству здравоохранения СССР № 443 от 17 мая 1974 г. Ее цель — повысить качество лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений путем использования ресурсов, имеющихся в аптечной сети. Это позволит устранить недостатки, связанные как с ошибками в заявках на медицинские препараты, так и с возникновением дополнительной потребности в ряде медикаментов в связи с изменением методов лечения или внедрением новых препаратов.

В процессе работы определена ежеквартальная периодичность поступления данных: об излишних запасах медикаментов, об отсутствующих от аптечных управлений областей и республик.

Система действует с 1972 г. Максимальное число отчетов, ежеквартально поступающих от областных аптечных управлений — 110. Обработка данных первоначально проводилась на ЭВМ «Минск-22», а в настоящее время — на ЭВМ «Минск-32».

Главные аптечные управления, областные, краевые, АССР и городские аптечные управления подают сведения об излишних и отсутствующих медикаментах во Всесоюзное конъюнктурно-информационное бюро при ГАПУ Министерства здравоохранения СССР. После контроля и предварительного анализа полученные данные поступают в главный вычислительный центр (ГВЦ), где обрабатываются в течение двухнедельного срока. Выходные сводные по стране, данные в разрезе областных аптечных управлений, выдаются в ГАПУ МЗ СССР и контору «Союзхимфармторг» для перераспределения излишних товарных запасов по запросам аптечных управлений. В порядке эксперимента были обработаны сведения областных аптечных управлений РСФСР, а ГАПУ МЗ РСФСР были выданы полученные расчетные данные. Это позволило сделать вывод, что разработанная технология сбора и обработки сведений об излишних запасах медикаментов и их дефектуре, а также математическое обеспечение системы автоматизированного учета могут быть использованы на уровне ГАПУ союзных республик. Работа эта может выполняться и на республиканских информационно-вычислительных центрах (ИВЦ) с последующей обработкой итоговых данных на уровне ГАПУ МЗ СССР. Полученная по стране информация позволила произвести перераспределение излишних запасов медикаментов между областными аптечными управлениями с учетом дополнительной потребности в них. При этом около 29% (по стоимости) запрашиваемых в течение года медикаментов могут быть использованы из имеющихся излишних запасов.

Совершенствование разработанной системы проводится путем улучшения выходных форм документов, повышения оперативности сбора и обработки данных, автоматизированной подготовки вариантов перераспределения медикаментов. Вместо 4 выходных таблиц (машинных табуляграмм) из общего перечня излишних и отсутствующих медикаментов за отчетный квартал с ЭВИ будет выдаваться одна выходная форма. Повышения оперативности работы системы можно достигнуть, используя телетайпную передачу отчетных данных с мест. В этих целях проведен эксперимент на базе 6-ти областных аптечных управлений РСФСР: Архангельской, Куйбышевской, Рязанской, Свердловской, Новосибирской, Горьковской. Отработаны различные варианты передачи отчетов по телетайпам, которые позволяют сделать вывод о приемлемости и перспективности использования этого вида связи. При этом существующий срок сбора и обработки указанных данных (2 месяца) сокращается ориентировочно на один месяц.

Подготовка вариантов перераспределения может быть выполнена на ЭВМ при использовании математического аппарата линейного программирования. Минимизируя транспортные издержки, можно получить оптимальные варианты перераспределения излишних запасов медикаментов.

Внедрение системы автоматизированного учета излишних запасов медикаментов и их перераспределения — актуальная задача, направленная на совершенствование медикаментозного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений системы здравоохранения.

#### МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКИ И КОЛЛЕКТИВНОЙ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ — ОСНОВА НАУЧНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В МЕДИКАМЕНТАХ

*Л. В. КОБЗАРЬ, З. С. ДЕМЕНТЬЕВА, М. В. ШУГАЛЕВА,  
Р. В. ТРУНЯКОВА, З. Т. ЯКУНИНА*

*Центральный аптечный научно-исследовательский институт*

Применение экономико-математических методов и ЭВМ и использование коллективной экспертной оценки в планировании позволяют обеспечить большую вариантность и обоснованность принимаемых плановых решений, что в полной мере относится к задачам перспективного планирования потребности населения СССР в медикаментах.



Анализ результатов прогнозирования потребности в медикаментах по 22 фармакотерапевтическим группам с использованием различных методов, проведенного ЦАНИИ, показал, что сложность формирования потребности медикаментов требует дифференцированного подхода к прогнозированию в отдельных фармакотерапевтических группах и некоторых препаратах.

При наличии рядов динамики потребления препаратов за длительный период, предварительной статистической обработке этих рядов и подборке оптимального варианта прогноза метод аналитического выравнивания дал хорошие результаты (около 70% препаратов дали ошибку прогноза менее 20%).

Дальнейшее развитие этого метода предусматривает использование экспоненциального сглаживания, которое дает возможность внести поправки к тренду, с приданием большей значимости последним годам временного ряда потребления медикаментов. Этот принцип был использован при построении прогнозов потребности в ряде сульфаниламидных препаратов, а результаты исследований легли в основу «Методических указаний по прогнозированию потребности в медикаментах с помощью метода экспоненциального сглаживания».

Экспертная оценка результатов прогноза потребности в медикаментах в виде открытой дискуссии дала некоторое улучшение прогноза (по ряду препаратов в 1,1/2—2 раза). Однако эти результаты по некоторым группам улучшились незначительно или остались без изменения. В связи с этим изучалась возможность использования метода коллективной экспертной оценки (анкетирование с последующей статистической и математической обработкой результатов экспертизы) для прогнозирования потребности в медикаментах.

Разработанная рабочая методика экспертной оценки прогноза на сердечные гликозиды внедрена инструктивным письмом Главного лечебно-профилактического управления МЗ СССР от 17 июня 1974 г. Для экспертной оценки потребности в препаратах сердечных гликозидов эта методика использована на местах. Математическая обработка анкет проводится с помощью ЭВМ. Итоговые данные служат для корректировки прогноза.

Опыт применения многофакторного моделирования потребления медикаментов позволил решить вопросы экстраполяции факторов на перспективу, возможности использования статических моделей для среднесрочного прогнозирования некоторых групп препаратов; изучить в качестве информационной основы для построения моделей динамические ряды потребления сульфаниламидных препаратов за 20-летний период.

Результаты исследований позволили наметить дальнейшие пути и методы прогнозирования потребности в медикаментах, в том числе на основе построения с помощью ЭВМ динамических многофакторных моделей потребления медикаментов. Работа будет проводиться комплексно с ГВЦ Госплана СССР.

## О ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

Ю. И. ПОДУШКИН, Л. Д. РЯБЫХ

Военно-медицинская ордена Ленина Краснознаменная академия им. С. М. Кирова

Потребность в лекарственных средствах зависит от многих факторов и, следовательно, не может оставаться стабильной в течение длительного периода.

Разработанные в настоящее время методы позволяют рассчитывать потребность в препаратах специфического и широкого спектра действия на ближайший планируемый период. Однако в отдельных случаях требуется знание потребности и на перспективу.

Используя один из методов прогностической экстраполяции, мы определяли исследуемый показатель путем поэтапного нахождения фактического расхода за прошедшее время (квартал, год), определения границы наибольшего изменения в расходе между смежными значениями и вычислениями коэффициента развития. При этом расчет потребности на интересующий нас период производили по известной формуле:

$$y^t = y^n + \frac{y^n - y^m}{n - m} K(t - n), \quad [1]$$

где  $m$  — число членов первой части динамического ряда;

$n$  — общее число членов ряда;

$K$  — коэффициент развития.

В процессе прогнозирования потребности в лекарственных средствах было исследовано значительное число всевозможных динамических рядов.

В качестве примера можно рассмотреть следующий:

$t = 0$	1	2	3	4	5	6	7	8
$y = 20$	25	21	27	37	39	43	48	52

В данном ряду величина  $y$  (для отчетного периода  $y^0 = 20$ ,  $y^1 = 25$ ,  $y^2 = 21$ , ...  $y^8 = 52$ ) характеризует фактический расход какого-либо препарата за определенное время ( $t_1, t_2 \dots t_n$ ). При этом для удобства расчетов выбирается натуральный ряд цифр, соответствующий порядковым номерам этих периодов:

$$t_1 = 0, t_2 = 1, t_3 = 2 \text{ и т. д.}$$

Анализ ряда показывает, что наибольшее изменение закономерности в расходе наблюдается при  $t=3$ . После разделения динамического ряда на 2 части по границе максимального изменения число членов в первой и второй частях составит соответственно 3 и 5 (без учета  $t=0$ ).

Коэффициент развития ( $K$ ) определяется из соотношения средних разностей первой и второй частей ряда:

$$K = \frac{(y^n - y^m) m}{(n - m) (Y^m - Y^0)}$$

В данном примере после подстановки численных значений  $K$  составит величину, равную 2,1. Отсюда по формуле 1 вычисляется значение  $y^t$  на прогнозируемый период. Например, на период  $t_{10}$  величина  $y^{10} = 73$ , на следующий период  $y^{11} = 83,5$  и т. д.

Если известны значения прогнозируемой заболеваемости на эти периоды, то, учитывая тесную корреляционную связь между показателями заболеваемости и потерьности, в полученные величины потребности следует ввести соответствующие поправки.

Расчеты по определению прогнозируемых величин потерьности в лекарственных средствах являются довольно трудоемкими. Поэтому с целью достижения оперативности в планировании и большей точности результатов необходимо использование современных вычислительных средств.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СПРОСА И ЕГО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ ПО ОТДЕЛЬНЫМ ГРУППАМ МЕДИЦИНСКИХ ТОВАРОВ В АПТЕЧНОЙ СЕТИ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ

Ю. В. ЕФИМЧЕНКО, Л. И. ВЯЗЕМСКАЯ

Аптечное управление Краснодарского крайисопкома  
Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова

Цель работы — изучить конъюнктуру спроса и потребление перевязочных средств, предметов ухода за больными и очковой оптики в Краснодарском крае. Из таблицы видно, что уровень потребления этих товаров за последние 4 года почти стабилизировался: по оптовым ценам ежегодно реализуется примерно 23% этих товаров от общего товарооборота, по розничным ценам — примерно 17,5%.

Одновременно исследовалось потребление указанных товаров в среднем на душу населения и анализировались факторы, влияющие на величину их потребления.



Уровень отдельных групп товаров о общем товарообороте аптечных учреждений Краснодарского края за 1970—1973 гг.

Группа товаров	Уровень в общем товарообороте (в %)							
	1970 г.		1971 г.		1972 г.		1973 г.	
	опто- вая	роз- ничная	опто- вая	роз- ничная	опто- вая	роз- ничная	опто- вая	роз- ничная
Перевязочные материалы . . . . .	10,4	7,2	11,4	8,0	11,5	8,1	11,0	7,9
Предметы ухода за больными . . . . .	7,6	5,4	7	5,2	7,1	5,3	7	5,6
Оптика (очковая) . . . . .	4,6	3,7	5,1	4,1	5,2	4,2	5,2	4,4
Всего по трем группам:	22,6	16,3	23,5	17,3	23,8	17,6	23,2	17,9

Анализ конъюнктуры спроса и потребления изучаемых товаров проводился в 10 районах края с наиболее характерным соотношением количества городских и сельских жителей.

Исследование проводилось выборочным методом (в течение 10 дней ежеквартально). Анализу подвергались следующие данные:

— степень удовлетворения спроса населения на каждый из перечисленных видов товаров. Было установлено, что, например, по группе перевязочных средств спрос населения по отдельным наименованиям удовлетворялся в указанные годы на 30—80%. Спрос на медицинскую марлю удовлетворялся на 64—72%, на вату гигроскопическую — на 61—76%, еще ниже был уровень удовлетворения спроса на салфетки стерильные и пакеты перевязочные.

— Фактические запасы, ритмичность поступления и скорость реализации указанных товаров были рассчитаны с учетом численности населения.

— Факторы, влияющие на величину спроса и потребления анализируемых групп товаров.

Было определено влияние на потребление товаров указанных групп таких факторов, как численность врачей, социальный, возрастной и культурный состав обслуживаемого населения, уровень информации населения о наличии и применении предметов ухода за больными и ряд других факторов.

Специальный раздел работы посвящен изучению потребности лечебных учреждений в перевязочных средствах и в предметах ухода за больными.

Определялась динамика потребления этих предметов за ряд лет и устанавливалась оптимальная потребность в них с учетом профиля лечебных учреждений.

Для сбора и обработки необходимых статистических сведений применяли различные методы: заполнение соответствующих анкет, обработка отчетной документации контрольные наблюдения, некоторые экономико-математические методы.

Расчетные показатели, полученные в результате проведенного исследования, используются в работе торгового отдела краевого аптечного управления для рационального распределения и регулирования их оптимальных запасов в аптечной сети.

Разработанные методики изучения конъюнктуры спроса и потребления указанных медицинских товаров могут быть использованы для перспективного планирования потребности аптечной сети в них и для оптимизации снабжения медицинскими товарами населения и лечебных учреждений края.

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. Б. ДРЕМОВА, Л. В. КОБЗАРЬ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

В настоящее время отечественная медицинская промышленность выпускает для профилактических и лечебных целей 15 витаминов, из которых готовится большое количество разнообразных лекарственных средств как в заводских условиях, так и в аптеках.

Анализ данных заявок и фондов на витамины союзных республик и по стране за 1963—1975 гг. показал, что число заявляемых номенклатурных позиций на витаминные препараты составляло около 180. В 1975 г. по стране было заявлено 111 лекарственных средств, содержащих витамины.

Изучение динамики потребления витаминных препаратов, содержащихся в готовых лекарственных формах, проводилось после перевода (с помощью коэффициентов) на действующие вещества. Так как каждый витамин входит в большое число готовых лекарственных форм и поливитаминных комплексов, то с учетом единиц измерения каждой номенклатурной позиции, было подготовлено 274 коэффициента пересчета.

В дальнейшем эту трудоемкую работу целесообразно поручить современным ЭВМ.

В результате анализа установлено, что за предыдущие годы заявки на витамины, за исключением витамина К, удовлетворялись медицинской промышленностью полностью. И только за последние 2 года наблюдается полное удовлетворение в некоторых основных витаминах группы А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>.

Исследуемый период характеризуется колебаниями динамики потребления всех витаминов. Резкие подъемы имели место в те годы, когда осваивались и начинали выпускаться новые комплексы поливитаминов, как «Пангексавит», «Пентовит», «Ундевит», «Декамевит» и др. На 1973 г. приходится наибольший уровень потребления почти всех витаминов, что обусловлено большой потребностью в этот период указанных поливитаминных комплексов. Начиная с 1974 г. наблюдается снижение заявок союзных республик почти на все без исключения витамины.

Снижение обусловлено рядом причин. Наиболее важная из них — ограниченные сроки годности. Так, из 111 заявленных в 1975 г. в целом по стране позиций имели сроки годности: 0,5 года — 3,1 год — 62, 1, 1/2 — 11, а остальные — 2—3 года. Но особенно показательны анализ этих позиций в денежном выражении. В розничных ценах они составляют соответственно 2,5 млн. руб., 100 млн. руб., 51 млн. руб. от 187 млн. руб. всей суммы заявки на витаминные препараты. Таким образом, более половины реализуемых витаминных препаратов имеют срок годности 1 год.

Другим, не менее важным фактором является то, что имеющее ранее место бесконтрольное потребление витаминных препаратов, постепенно сменяется применением витаминов по назначению врача. Это, естественно, вызывает некоторое замедление реализации витаминных препаратов.

Таким образом, исходя из терапевтической ценности и разностороннего применения витаминных препаратов в настоящее время назрела необходимость разработки методических основ для планирования потребности указанной группы препаратов, что будет иметь большое лечебно-профилактическое и экономическое значение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ ЛЕКАРСТВ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Т. И. ТОЛЬЦМАН, В. ФОЛТАН

Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Лекарственное обеспечение населения Чехословацкой Социалистической Республики осуществляет более 1300 аптек. Одна аптека обслуживает около 11 тыс. человек. Ежегодно на бесплатный отпуск лекарств по рецептам врачей всех специальностей выделяется из государственного бюджета 2,5 млрд. крон (на 1 человека приходится



142 кроны или 14 руб. 20 коп.). Номенклатуру лекарственных средств составляют 737 отечественных и 252 импортных лекарственных препарата из 84 фармакотерапевтических групп.

Правильное определение потребности отдельных препаратов и фармакотерапевтических групп представляет важную проблему. Разработана методика определения потребности в специфических лекарственных средствах с применением математических методов и ЭВМ.

Необходимость первоочередного исследования и прогнозирования потребности лекарств антибластического действия вызвана тяжестью онкологических заболеваний, их распространением среди населения, новизной химиотерапевтических средств, подвижностью номенклатуры лекарств.

Потребление лекарств зависит от заболеваемости. Анализ заболеваемости злокачественными опухолями за период с 1956 по 1973 г. позволил установить динамику этих заболеваний и разработать прогноз до 1980 г.

Установлено, что из 10 препаратов, применяемых в указанный период, только 3 используются в течение всего периода.

С помощью метода корреляции определены коэффициенты регрессии и рассчитан объем потребления лекарственных средств до 1980 г. Рассчитано, что при установленном темпе роста заболеваемости потребление меркаптопурина составит 153,3 тыс. таблеток, мылецитана — 262,4 тыс. таблеток, препарата «ТС-160» — 13,5 тыс. ампул. Разработанная методика может быть применима при определении потребности специфических лекарственных средств для лечения других нозологических форм.

### ОПЫТ РАБОТЫ АПТЕЧНОГО СКЛАДА ПО МЕХАНИЗАЦИИ ТРУДОЕМКИХ ПРОЦЕССОВ И ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФОРМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СНАБЖЕНИЯ АПТЕК И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ г. ЛЕНИНГРАДА

*К. И. БЕРЕЖНОЙ*

*Аптечное управление Ленинградского горисполкома*

Ведущая роль в организации бесперебойного снабжения аптек и лечебно-профилактических учреждений медикаментами и изделиями медицинского назначения принадлежит аптечному складу.

Аптечный склад аптечного управления Ленгорисполкома осуществляет свою работу по нескольким направлениям: прием грузов, механизация внутрискладского перемещения, расфасовки, учета и хранения медикаментов; информация о лекарственных средствах; организация сбыта медикаментов и изделий медицинского назначения.

В целях организации своевременного приема и разгрузки прибывающих в адрес склада грузов с управлением железных дорог заключен договор о предварительной информации о доставке груза.

Это позволяет за сутки вперед знать характер груза, заявить необходимый транспорт, подготовить людей для его приема и разгрузки.

Для ускорения и облегчения погрузочно-разгрузочных работ приемный отдел и отдел экспедиции оборудован рампой, позволяющей складской тележке загружаться или разгружаться в кузове автомашины. В подвальных помещениях склада установлены наклонные транспортеры.

В целях сокращения сроков приема грузов по количеству и качеству организовано два приемных отдела, один из них принимает импортные товары, другой — отечественные. Создана складская аналитическая лаборатория, которая определяет качество поступивших медикаментов в минимально короткий срок.

Перечисленные мероприятия сократили сроки приема грузов по количеству и качеству в 2 раза.

Для перемещения грузов широко используются тележки, электрокары, электропоезда, электроподъемники, лифты, транспортеры, кран-балки и кран-штабелеры. Большой экономический эффект получен за счет внедрения в практику склада

перевозки медикаментов в малогабаритных контейнерах. Потребность транспорта на доставку грузов со склада в аптеки сократилась втрое.

Полностью механизирована расфасовка жидких лекарственных форм, в том числе вязких (масел), летучих и огнеопасных (спиртов и спиртосодержащих жидкостей).

Применение полиэтиленовых мешков вместо стеклянных банок при расфасовке медикаментов облегчило труд фасовщиков и дало экономию расхода вспомогательных материалов.

На складе установлены рефрижераторные установки, холодильные камеры и светозащитные жалюзи, что способствует созданию оптимальных условий хранения медикаментов.

В целях осуществления контроля за сроками хранения и реализацией медикаментов на складе разработана форма стеллажных карточек двух цветов. Черный цвет — для медикаментов с длительным сроком годности и красный — для медикаментов, срок годности у которых небольшой.

Проведена значительная работа по механизации учета движения товаров. Зашифрованы покупатели, поставщики и вся номенклатура товаров на складе.

Ведутся экспериментальные работы по полной механизации учета движения товаров в целом по складу.

Для информации аптек и лечебно-профилактических учреждений ежемесячно издаются большим тиражом информационные и рекламные проспекты о наличии медикаментов на аптечном складе.

Систематически во всех районах города проводятся научно-практические конференции врачей и аптечных работников.

Прием заказов от аптек и лечебных учреждений, а также доставка грузов в аптеки производится строго по графику (до 30 заказов в день). В основу составления графика заложено территориальное местонахождение аптеки и лечебного учреждения.

Согласно графику каждый рабочий день склад должен принять заказы от одной группы аптек и лечебно-профилактических учреждений и отправить товар другой группе (не считая срочных заказов).

Ежемесячно каждая аптека по графику подает один плановый заказ и до 3 срочных.

Отпуск дефицитных товаров производится по коэффициенту или по разверстке торгового отдела.

Изложенная выше организация приема, хранения, учета, доставки товаров аптекам и лечебно-профилактическим учреждениям со склада способствует постоянному улучшению лекарственного обеспечения населения города.

### СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ

*О. В. БОНДАРЕНКО, Л. Н. ГЕЛЛЕР*

*И Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Уровень лекарственной помощи населению определяется научно обоснованным определением потребности в медикаментах, рациональной организацией работы аптек, условиями использования и хранения лекарственных средств в отделениях и кабинетах лечебно-профилактических учреждений.

В 1971—1973 гг. сотрудниками кафедры организации и экономики фармации была изучена организация лекарственного обеспечения стационарных больных. Реальной основой определения потребности явился объем фактического потребления лекарств больными. Был изучен объем фактического потребления медикаментов у 10 812 больных на различных этапах лечения, установлен объем запасов медикаментов на аптечных складах и лечебно-профилактических учреждениях.

Использование специальных методов математического анализа (корреляционно-регрессионного анализа, экстраполяции, экспертных оценок, математического моделирования) позволило разработать научно обоснованную методику определения потреб-



ности в медикаментах. С помощью ЭВМ получен прогноз потребности в некоторых группах медикаментов по РСФСР до 1980 г.

Апробация разработанной методики показала приемлемость ее для практического использования как для отдельных административных территорий, так и по РСФСР.

Важную роль в организации работ аптек играет материально-техническое оснащение. Как показали исследования, аптеки лечебно-профилактических учреждений недостаточно обеспечены соответствующим оборудованием. Назрела необходимость разработки табеля оборудования для этих аптек.

В результате апробации разработанной методики по изучению стационарной рецептуры с использованием ЭВМ «Минск-22» выявлено 13 часто повторяющихся прописей на инъекционные лекарственные формы и установлен оптимальный размер их фазовок. Данные прописи нуждаются в изучении для разработки технической документации, что позволит организовать централизованное изготовление данной группы лекарств.

Качество лекарственной помощи во многом зависит от степени соблюдения правил хранения и использования лекарственных средств в отделениях и кабинетах лечебно-профилактических учреждений.

Экспертная оценка, материалы наблюдения и обследования свидетельствуют о том, что эта задача в различных лечебно-профилактических учреждениях решается по-разному и не всегда на должном уровне.

Профилактика токсического и побочного действия лекарственных средств на организм больного находится в компетенции фармакологической и фармацевтической наук. Осуществление этой задачи требует чтобы провизор был квалифицированным консультантом врача в данной отрасли.

В целях обеспечения безопасности больного при медикаментозном лечении и целесообразного использования лекарств в отделениях, кабинетах, своевременной информации о лекарственных средствах и лекарственной терапии необходимо предусмотреть программную подготовку клинических фармацевтов с последующим прохождением специализации на факультете усовершенствования провизоров и на базе крупных лечебно-профилактических учреждений.

В современных условиях также целесообразно рассмотреть вопрос о наделении заведующего аптекой лечебно-профилактического учреждения правами заместителя главного врача по лекарственному обеспечению стационарных больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что только полное взаимодействие всех звеньев системы по лекарственному обеспечению позволит обеспечить необходимую эффективность, а значит улучшить качество лекарственной помощи.

## НОВЫЕ ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СНАБЖЕНИЯ В АПТЕЧНОМ УПРАВЛЕНИИ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛИСПОЛКОМА

*З. В. КРАВЦОВА*

*Аптечное управление Архангельского облисполкома*

В течение последних 5 лет аптекоуправление изучало и пыталось найти такую систему организации службы лекарственного обеспечения, которая позволила бы централизовать вопросы определения потребности, реализации фондов и их распределение. До 1970 г. торговый отдел аптекоуправления занимался только планированием потребности, т. е. составлением годовой заявки, контролем за выделением фондов и поставкой медицинских товаров. Распределением и корректированием требований аптек занимались работники отделов склада, которые, не располагая необходимыми данными о состоянии и перспективах медикаментозного снабжения, допускали большие просчеты.

Торговый отдел хотя и справлялся с функцией снабжения, но не располагал оперативными сведениями об отсутствующих препаратах на складе. Распределение медицинских товаров было по сути дела неуправляемо и находилось в отрыве от торгового отдела. Поэтому на первом этапе нами был отработан вопрос распределения. Для этого на аптечном складе в отдел информации за счет штатной численности отделов

склада были введены 4 фармацевта-корректировщика. В течение короткого времени они были обеспечены данными о состоянии и перспективах снабжения, а также сведениями об основных качественных и количественных показателях аптек и лечебных учреждений области. После того как корректировщики освоили работу по распределению, их функционально объединили с торговым отделом, подчинили ему службу информации, бюро цен, фарминспекторов и создали один отдел организации снабжения и торговли в составе 21 человека за счет штата аптекоуправления и склада. В отделе было создано 4 сектора, которые возглавили товароведы; им подчинены 2—3 корректировщика. Были разработаны положения об отделе, секторе, бюро цен, информационной службе, а также функциональные обязанности товароведов, контролеров-корректировщиков, контролеров бюро цен, информаторов и фарминспекторов. Для удобства работы все работники службы снабжения размещены в одном отделе на аптечном складе. В аптекоуправлении находится заместитель начальника и инспектор по заготовке лекарственного сырья и работе с жалобами. Товаровед, возглавляющий сектор, ведет учет выделенных фондов и контроль за их реализацией, изучает потребность в медицинских товарах, систематически проводит анализ заявки по своей группе, принимает меры для устранения отсутствующих препаратов, составляет разрядки для контролеров-корректировщиков, руководит их работой и т. д. Контролеры-корректировщики распределяют медицинские товары своей группы, составляют разрядки на дефицитные препараты, контролируют отпуск со склада специфических и дефицитных препаратов, повседневно проводят работу по приведению в соответствие товарных запасов на складе и в аптечной сети области.

Аптечный склад только принимает, хранит и отгружает медицинские товары, т. е. занимается свойственными ему функциями, что позволило более четко и ритмично организовать его работу.

Значительно расширились и изменились функции информационной службы. Работники отдела информации стали принимать участие в комплексных и целевых проверках, посещать лечебные учреждения. Совместно с главными специалистами областного здравоотдела и кафедрами института они занимаются внедрением новых лекарственных препаратов. Вместе с работниками областного здравоотдела и центральных районных больниц организуют межрайонные «Дни аптеки». В отделе создан передвижной фонд таблиц, стенов, аннотаций и этикеток. На примерах проведения «Дня аптеки» в центральных районных аптеках информаторы обучают всех заведующих аптеками района проводить это мероприятие на более высоком уровне.

Организация бюро цен при отделе снабжения и торговли позволила улучшить работу с ценами. Если ранее проверка цен занималась в торговом отделе, на складе и в отделе организации аптечной сети, то теперь за счет этой же штатной численности в бюро цен сосредоточена вся работа по ценам.

Реорганизация службы лекарственного обеспечения дала положительные результаты: улучшилось определение потребности и качество составления заявки, резко уменьшилось число отсутствующих препаратов, заявки аптек Крайнего Севера и отдаленных лесозаготовительных районов удовлетворяются на 96—98%. Ликвидированы существенные отклонения товарных запасов от установленных нормативов, ежегодно сокращаются потери от списания брака и порчи препаратов.

Архангельское аптечное управление продолжает работу по совершенствованию снабжения аптечных учреждений и лечебно-профилактических учреждений области.

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ РЕСУРСОВ

*С. Г. СБОЕВА, А. М. БИТЕРЯКОВА*

*И Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Потребность в сырье за последние 10 лет возросла с 27 до 65 тыс. тонн и опережает темпы роста его производства и заготовок. Возникает острая необходимость в рациональном использовании и охране лекарственных растений. Решать эту проблему необходимо с учетом определенных методологических принципов, которые включают



комплексное изучение ресурсов и их экономическую оценку с целью установления рентабельности заготовок лекарственного растительного сырья на отдельных массивах; анализ экономической эффективности для выявления основных и производственных единиц измерения (нормирование труда, его рациональная организация и определение фактической себестоимости сырья); установление факторов формирования закупочных цен.

Рациональная организация труда тесно связана с совершенствованием структуры управления заготовками, формами организации трудового процесса, его эффективности и охраной ресурсов дикорастущих лекарственных растений.

Наблюдения показали, что значительно сократился контингент индивидуальных сборщиков.

В последнее время получила широкое распространение коллективная (кооперированная) форма организации труда. При сопоставлении производительности труда индивидуального сборщика и члена бригады очевидно преимущество последних: производительность труда возрастает в 3—4 раза. Создание бригад, артелей — более прогрессивной формы организации труда позволит создать постоянные кадры, специализирующиеся по сбору и заготовке сырья, будет способствовать повышению эффективности труда при наименьших затратах. В этом случае появятся реальная возможность осуществления оперативного контроля за деятельностью бригад, введения лицензий на право сбора сырья в отдельных районах, что обеспечит сохранность и воспроизводство зарослей.

Права и обязанности сборщиков, профессиональные навыки, условия и оплата труда должны быть регламентированы Положением о сборщиках.

Вопросы рациональной организации труда тесно связаны с его нормированием, анализом затрат труда и материальных факторов производства и разработкой технико обоснованных нормативов.

С этой целью авторами впервые были разработаны «Методические указания по нормированию труда в производстве лекарственного растительного сырья (на ручных работах)». На основе этой методики в течение нескольких лет изучались трудоемкость сбора и сушки отдельных видов сырья и определение его себестоимости на примере нескольких областей РСФСР. В результате были установлены нормы труда (нормы выработки) для 16 лекарственных растений и фактическая их себестоимость. Предложенные нормы выработки позволят определить потребность в рабочей силе и оптимальное количество заготовок (для каждого структурного подразделения заготовительной организации). Как показали наблюдения, расчетное число сборщиков при коллективной форме организации труда в 2—3 раза ниже, чем при индивидуальной.

Работа по нормированию труда чрезвычайно трудоемка. Поэтому она должна проводиться всеми научно-практическими учреждениями, занимающимися исследованием ресурсов и заготовкой лекарственного растительного сырья. Для выполнения исследований необходимо, по нашему мнению, создать при В/О «Лекраспром» Министерства медицинской промышленности СССР базовую группу научных сотрудников, привлечь научно-исследовательские коллективы. Это позволит комплексно проводить изучение природных запасов лекарственных растений.

С этой же целью необходимо в предельно короткие сроки разработать и утвердить инструкции по сбору и сушке для всех видов лекарственного растительного сырья, так как нормирование должно проводиться в соответствии с рациональной технологией трудового процесса.

Известно, что нормирование труда позволяет установить материальные затраты на единицу продукции, что очень важно для формирования закупочных цен. Результаты наших исследований показывают несоответствие выявленных затрат производства и утвержденных закупочных цен. Было установлено, что фактическая себестоимость сырья зависит от формы организации труда: при индивидуальном сборе реальная стоимость 1 кг превышает закупочную цену в 2—3 раза, при бригадном — составляет 50—70% ее величины.

Исследования подтверждают наличие неиспользованных резервов для повышения производительности труда и снижения фактической себестоимости продукции путем внедрения НОТ, снижения расходов по сбору и обработке лекарственного растительного сырья.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ

Н. С. ЯЩУК, Н. В. ДОЩИНСКАЯ, Н. Р. КАРАБАЕВ

Аптечное управление Томского облисполкома  
Томский медицинский институт

За последние годы спрос населения на лекарственное растительное сырье значительно увеличился. По данным «Лекраспром» к 1980 г. потребность в нем в стране значительно увеличится. Поэтому улучшение организации снабжения населения лекарственным растительным сырьем и его препаратами — весьма актуальная задача.

Обеспечение населения Томской области лекарственными препаратами растительного происхождения осуществляется аптечным управлением через хозрасчетные аптеки, аптечные пункты I и II группы и аптеки лечебно-профилактических учреждений.

Из года в год в области значительно увеличивается ассортимент заготавливаемого лекарственного растительного сырья. Если в 1971 г. видовой состав состоял из 14 наименований, то в 1973 г. он увеличился до 33 видов.

В 1974 г. область получила 51 690 кг лекарственного растительного сырья, что в сравнении с 1971 г. в 1,6 раза больше. Это сырье было реализовано городскими аптеками (70%) и аптеками районов области (30%). Аптечные работники области ежегодно заготавливают в среднем 16 205 кг сырья, что составляет 38,9% общей поставки продукции в аптечную сеть.

Проведенный анализ потребления лекарственного растительного сырья в ассортименте показал, что наибольшим спросом населения области пользуется витаминное сырье. Результаты анализа отчетных данных показали, что заметна тенденция улучшения обеспечения населения витаминным сырьем — плодами шиповника и рябины за счет использования местных природных ресурсов. Так, в 1970 г. плодов шиповника заготовлено 7692 кг, а в 1973 г. — 8992 кг, плодов рябины в 1972 г. — 90 кг, а в 1974 г. — 900 кг.

Для полного удовлетворения населения области потребуется ежегодно около 20 т плодов шиповника, а за прошедшие 4 года обеспеченность составила только 30%, хотя по данным ресурсоведческих исследований запасы плодов шиповника исчисляются в 230 т. Однако, полное использование витаминной сырьевой базы в настоящее время не представляется возможным из-за неблагоприятных климатических условий, труднодоступности (заболоченность территории составляет около 35%), малонаселенности и отдаленности населенных пунктов.

Большой приток населения в северные районы области увеличил спрос на сырье, обладающее отхаркивающими, вяжущими и некоторыми другими действиями: листья мать-и-махеи, трава душицы, багульника, листья подорожника, плоды черемухи, корневище и корень кровохлебки, корневище лапчатки, змеевика и другие виды лекарственных растений, которые в Томской области составляют значительные заросли. Пользуется большим спросом группа сырья, обладающая желчегонным действием (трава володушки золотистой, соцветия пижмы), которая изучалась сибирскими учеными Томского медицинского института.

Постоянно ощущается недостаток в цветках аптечной ромашки и календулы, траве зверобоя и череды, листьях сенны и эвкалипта и некоторых других в результате недопоставки продукции.

В течение ряда лет полностью удовлетворяется потребность населения в березовом грибе «Чага», морской капусте, бодяге, листьях подорожника.

Успешное выполнение задачи по улучшению обеспечения населения лекарственным растительным сырьем во многом зависит от увеличения масштабов заготовки аптечными учреждениями внутри области. Особое место должно занимать лекарственное растительное сырье, обладающее поливитаминными свойствами, так как суровые сибирские условия не всегда позволяют полностью обеспечить витаминными средствами возрастающие потребности, особенно в детской практике.

Необходимо повысить роль ЦРА в распределении заготовленного лекарственного сырья в сельской местности.



## ОПЫТ РАБОТЫ БАШКИРСКОГО АПТЕЧНОГО УПРАВЛЕНИЯ В ОРГАНИЗАЦИИ ЗАГОТОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В. К. ДЕСЯТКИН, Т. В. БАКУРИНА, Н. П. ЯРОШЕНКО

Аптечное управление при Совете Министров Башкирской АССР,  
I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Советом Министров БАССР 1 марта 1972 г. принято постановление № 115 «Об увеличении производства, заготовок и поставок для нужд здравоохранения сырья из лекарственных растений». Этим постановлением Башкирскому аптечному управлению утвержден план заготовок на 1972—1975 гг. и намечены мероприятия по дальнейшему улучшению организации заготовки лекарственного растительного сырья.

В республике насчитывается около 120 видов лекарственных растений, апробированных научной медициной, и свыше 200 видов, применяемых в народной медицине. Основная заготовка составляет 60 видов растений, остальные заготавливаются в незначительных количествах.

Лекарственные растения, заготавливаемые в Башкирии, находят применение в 15 фармакотерапевтических группах лекарственных средств. Наибольшее число растений относится к обволакивающим и адсорбирующим, мочегонным, рвотным и отхаркивающим.

Фармацевтической фабрикой республики производится 25 лекарственных форм из 21 вида растительного сырья местной флоры.

Полностью удовлетворяется потребность населения и производства в таком сырье, как лист подорожника, ландыша, трава душицы, горичвета, пустырника, тысячелистника, спорыша, кора дуба, корень чемерицы и др. Из года в год увеличивается объем заготовок березовых и сосновых почек, коры дуба, травы пустырника, горичвета, душицы, зверобоя, листа мать-и-мачехи, крапивы, подорожника, ягод рябины, черемухи, жостера.

Заготовкой лекарственных растений занимаются как сельские, так и городские аптеки. Характерно ежегодное увеличение количества аптек, принимающих участие в заготовке лекарственного растительного сырья. Если в 1966 г. сырья заготавливали всего 80 аптек, в 1968 г. — 150, в 1970 г. — 265, то сейчас заготовкой занимаются все 320 аптек Башкирии.

К информации о сборе лекарственных растений привлекаются радио, телевидение и печать. В 1974 г. были организованы 4 передачи по телевидению и 1 по радио. В газете «Вечерняя Уфа» под постоянно действующей рубрикой «МЕДПУНКТ ВЕЧЕРКИ» помещаются статьи о лекарственных растениях, о правилах их сбора и сушки. Вопросы заготовки регулярно освещаются и в газетах «Совет башкортостаны» и «Советская Башкирия». Перед заготовительным сезоном работники отдела лекарственного сырья аптечного управления проводят беседы по заготовке с преподавателями биологии школ, директорами лесхозов, старшими пионервожатыми, руководителями пионерских лагерей, в «Университете здоровья» и на республиканских слетах юных натуралистов.

Постановление Совета Министров СССР, РСФСР и Совета Министров БАССР обязало Министерство лесного хозяйства не только заготовить для аптек в 1975 г. 21 тонну сырья, но и при проведении лесовосстановительных работ увеличить посадки лекарственных растений и сохранить заросли ценных дикорастущих видов. В помощь проведения заготовки и сбора лекарственных растений институту биологии и Башкирскому мединституту поручено расширить работы по изысканию новых видов лекарственных растений, изучить распространение дикорастущих лекарственных растений. Министерству здравоохранения и Министерству просвещения необходимо обеспечить привлечение к заготовке учащихся школ, медицинских и фармацевтического училищ.

Среди аптек республики распространяется опыт работы аптеки № 16 Белорецка. Сотрудниками аптеки и школьниками на пришкольных участках выращиваются лекарственные растения — ромашка аптечная и валериана лекарственная. Урожай, собранный школьниками, обеспечивает потребность ЦРА № 16 и подведомственных аптек. Сейчас почти все школы города занялись культивированием валерианы и ромашки.

С 1970 г. в Уфе функционирует специализированная аптека «Лекарственные травы», имеющая немаловажное значение в организации заготовки лекарственных и реализации

их населению. Аптека является методическим и консультационным центром по проведению информационной работы среди врачей и населения о применении растений в лечебной практике. Анкетный опрос врачей и больных, посещающих аптеку «Лекарственные травы», показал большую популярность ее. Были высказаны пожелания об увеличении числа таких специализированных аптек.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ФОРМ РАБОТЫ ПО ЗАГОТОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

И. В. ВАСИЛЬЕВА, М. А. КУЗНЕЦОВА, О. Л. САВЕЛЬЕВ

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР  
Московское фармацевтическое училище

Заготовки, производимые аптеками занимают небольшой удельный вес от общего объема заготовок лекарственного сырья другими организациями, но проводимые мероприятия аптечными учреждениями дают однако возможность максимального обеспечения населения лекарственным сырьем из собственных заготовок.

В настоящее время в ряде аптечных учреждений план сбора лекарственного растительного сырья в ассортименте не всегда выполняется или выполняется не полностью, сроки сбора пропускаются, нередко заготавливается некондиционное сырье. Часто это вызвано недостаточной квалификацией аптечных работников, неуклоплетованностью фармацевтическими кадрами. Аптеки недостаточно знакомят заготовителей с мероприятиями по охране лекарственных растений и не знают, через сколько лет можно возвращаться в район заготовок без нанесения ущерба лекарственным растениям или их полного истребления. В аптечных управлениях нет отдела, который мог бы контролировать деятельность аптеки как организационно-методический центр, способный решать вопросы научного обоснования заготовок сырья. Если такой контроль и осуществляется, то только сезонно. В связи с этим становится целесообразной организация сектора по заготовке лекарственного сырья в аптекоуправлениях, принимающих активное участие в организации сбора сырья и снабжении им аптечных учреждений. Создание таких секторов поможет решить ряд вопросов по рациональному использованию и охране природных ресурсов лекарственных растений.

Необходимо с целью сохранения естественных зарослей и их возобновления заготовку сырья производить с учетом биологических особенностей развития растения.

Заготовку многолетних растений (подземных органов) — вылерианы, горца змеиного, лапчатки прямостоячей, синюхи, кровохлебки — проводить после обсеменения на одном и том же месте не чаще, чем через 3—5 лет. Заготовку травы зверобоя, полыни горькой — через 2 года, листьев толокнянки — через 3 года, ландыша — через 2 года.

Организационно-методические мероприятия, которые необходимо провести до, во время и после заготовки включают: выявление промышленных запасов лекарственного сырья, составление карт их зарослей; составление календаря сбора, указывающего сроки сбора и прогнозирования объема ежегодных заготовок; улучшение информационной работы по сбору, сушке и заготовке; усиление контроля и оказание практической помощи аптечным работникам по заготовке лекарственного сырья; проведение заготовки сырья с учетом особенностей биологического развития растений и очередности эксплуатации зарослей между районами, областями, республиками и заготовительными организациями; создание при некоторых республиканских и областных аптечных управлениях, по примеру Горьковского аптечного управления, сектора по заготовке лекарственного сырья, с правом решения вопросов, требующих научного обоснования. К ним относятся: прогнозирование объема и сроков заготовок на предстоящий заготовительный сезон; составление календаря сбора сырья по административно-территориальным районам; составление графика очередности эксплуатации зарослей по районам; проведение плановой консультативно-методической работы со всеми заготовительными организациями и индивидуальными сборщиками; контроль за организацией новых и имеющихся заказчиков по охране лекарственных растений; подготовка кадров заготовителей аптечными управлениями; выделение специализированного транспорта для доставки сборщиков в места заготовки и обеспечение транспортировки сырья к приемным пунктам.



## О НАУЧНОМ РАЙОНИРОВАНИИ ЗАГОТОВОК В ПРЕДЕЛАХ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ РЕСУРСОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Ф. П. КРАМСКОВ, Н. А. БОРИСОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт  
Аптечное управление Ленинградского облисполкома

Ленинградская область, несмотря на интенсивное развитие промышленности и сельского хозяйства, имеет обширные территории, занятые естественной растительностью. В связи с этим в области можно в значительных количествах заготавливать дикорастущие лекарственные растения. В течение ряда лет Ленинградским химико-фармацевтическим институтом проводится обследование ресурсов растительного лекарственного сырья.

Сырье в области заготавливают 3 заготовительные организации: областное аптечное управление, областная потребкооперация и управление лесного хозяйства. Сырье, заготовленное потребкооперацией, вывозится за пределы области, а заготовленное аптечным управлением и управлением лесного хозяйства реализуется в аптеках области. Областное аптечное управление постоянно перевыполняет план по заготовке сырья. В табл. 1 представлены данные, характеризующие объем заготовок.

Таблица 1

Выполнение плана заготовки лекарственного сырья аптечным управлением Ленинградского облисполкома

Годы	1970	1971	1972	1973	1974
План, т . . . . .	7,6	7,8	8,0	6,5	7,0
Выполнение, т . . . . .	8,3	8,6	9,8	7,3	7,6
Процент выполнения . . . . .	109	110	123	112	108

Однако следует отметить, что план заготовки по номенклатуре выполнялся не каждый год.

В результате обследования территории Ленинградской области нами установлено, что объем заготовки может быть значительно увеличен без опасности уничтожения зарослей лекарственных растений (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендуемая номенклатура и объем заготовки лекарственного растительного сырья в Ленинградской области

Сырье	Возможный объем заготовки, т	Сырье	Возможный объем заготовки, т
Брусника, лист . . . . .	до 3	Крапива двудомная, лист . . . . .	до 0,3
Ландыш, трава, лист . . . . .	до 3	Мать-и-мачеха, лист . . . . .	до 0,3
Березовые почки . . . . .	до 3	Подорожник, лист . . . . .	до 0,3
Багульник, трава . . . . .	до 3	Ромашка, цветы . . . . .	до 0,3
Лапчатка, корень . . . . .	до 3	Рябина, плоды . . . . .	до 0,3
Черника, ягоды . . . . .	до 0,3	Трифоль, лист . . . . .	до 0,1
Ольховые шишки . . . . .	3	Черёда, трава . . . . .	до 0,2
Толокнянка, лист . . . . .	до 0,5	Шиповник, плоды . . . . .	до 0,5
Сосновые почки . . . . .	3		

Результаты анализа существующего районирования заготовок показали, что их размещение для ряда растений нерационально. Нами разработано новое районирование с учетом распределения наиболее продуктивных растительных сообществ с участием лекарственных растений. План заготовок лекарственного растительного сырья для Центральных районных аптек на последующие годы претерпел при этом ряд изменений. Новое районирование составлено на 6 лет с учетом необходимости оборота сбора сырья по районам заготовки для восстановления зарослей лекарственных растений.

Районирование заготовки лесных растений согласовано с управлением лесного хозяйства, в ведении которого находятся лесные участки заготовки лекарственного сырья. Эксплуатация продуктивных лесных сообществ при этом включена в план эксплуатации леса в лесном хозяйстве.

Новое районирование заготовок лекарственных растений имеет целью охрану дикорастущих лекарственных растений от уничтожения на общем фоне охраны естественного растительного покрова Ленинградской области.

## ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ В СССР

М. Г. КОРОЛЕВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Общегосударственная система научно-технической информации (НТИ) в СССР создана в первые годы Советской власти по инициативе В. И. Ленина. В последующие годы Партия и Правительство приняли ряд специальных постановлений, направленных на дальнейшее развитие этой системы.

В настоящее время наука достигла такого уровня развития, когда производительность труда научных и практических работников все в большей степени зависит от эффективности научно-информационного обслуживания.

Директивами XXIV съезда КПСС предусмотрено существенное укрепление государственной системы НТИ, широкое внедрение вычислительной техники и автоматизации в процессы обработки, хранения, выпуска и передачи НТИ.

Отраслевая служба научно-медицинской информации (НМИ) является составной частью общегосударственной системы НТИ. Головным институтом по вопросам научной медицинской и фармацевтической информации, координирующим деятельность органов НМИ и медицинских библиотек страны, является Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинской и медико-технической информации (ВНИИМИ) Министерства здравоохранения СССР.

В состав ВНИИМИ входит Государственная центральная научно-медицинская библиотека (ГЦНМБ), которая обеспечивает медицинских и фармацевтических научных и практических работников необходимыми информационными материалами (книги, журналы, диссертации и др.).

В системе здравоохранения в настоящее время функционирует широкая сеть учреждений медицинской информации, насчитывающая свыше 200 штатных подразделений. При всех головных научно-исследовательских институтах медицинского профиля имеются отделы научной медицинской информации — ОНМИ, а в отраслевых институтах — группы НМИ.

Созданы информационные подразделения во многих фармацевтических научных и учебных учреждениях страны. В 1969 г. ОНМИ создан при ЦАНИИ — головном институте по проблеме «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их исследования».

Эти информационные подразделения совместно с библиотеками институтов создают соответствующие справочно-информационные фонды (СИФы) и обеспечивают необходимой информацией научных и практических фармацевтических работников.

Широкой популярностью пользуются журналы «Фармация», «Химико-фармацевтический журнал», «Фармацевтический журнал» (Украина), а также труды, учебники и монографии, издаваемые научными и учебными фармацевтическими учреждениями страны. Эти издания информируют специалистов о достижениях научной и практической фармации.



Не меньшей популярностью пользуются сборники научных обзоров, издаваемые ВНИИМИ: «Аптечное дело за рубежом» (6 вып.), «Применение вычислительной техники в фармации» (1 вып.), «Вопросы организации, экономики и планирования аптечного дела» (1 вып.); «Проблемы биофармации» (1 вып.); «Вопросы технологии изготовления лекарств и методы их анализа» (1 вып.), а также реферативные сборники «Фармация» (5 вып.).

С 1975 г. в ежемесячном «Медицинском реферативном журнале» (МРЖ), издаваемом ВНИИМИ, введен раздел XXII «Фармация». Этот раздел (1 печ. л. петитом) включает следующие рубрики: организация и экономика фармацевтического дела и история фармации; технология изготовления лекарственных форм; биофармацевтическое исследование лекарств; фармацевтический и токсикологический анализ лекарственных веществ; изучение лекарственных растений, а также общие вопросы (съезды, конференции, учебные пособия, монографии). Источниками информации, помещаемой в раздел «Фармация» служат отечественные и иностранные (английские, американские, французские, немецкие, польские, болгарские, чешские и др.) фармацевтические и близкие по профилю журналы.

Подготовка, комплектование и научное редактирование материалов для всех указанных изданий ВНИИМИ осуществляется при активном участии ОНМИ Центрально-аптечного научно-исследовательского института МЗ СССР.

Издание этих материалов способствует планомерному доведению информации о важнейших достижениях в области отечественной и зарубежной фармации до сведения научных и практических аптечных работников страны.

## СОСТОЯНИЕ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИНФОРМАЦИИ В АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЕ БАШКИРСКОЙ АССР

В. И. КОРОТКЕВИЧ

*Аптечное управление при Совете Министров Башкирской АССР*

Развитие науки на современном этапе обусловило выделение и формирование новой научной дисциплины — информации, значение которой с каждым годом возрастает. Чтобы выделить из всей массы нужную информацию, сохранить ее, обработать и своевременно довести до заинтересованных специалистов, требуется четко организованная система информации.

В последнее десятилетие при аптечных управлениях РСФСР были созданы специальные отделы информации. Так, отдел информации в Башкирском аптечном управлении функционирует с 1965 г. в составе 5 человек. Он осуществляет информацию аптек и лечебно-профилактических учреждений об имеющихся в наличии и поступающих в аптечную сеть лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения, обеспечивает их поступающими централизованно информационными материалами, проводит информацию врачей, аптечных работников и населения через радио, печать, телевидение.

Отдел систематически проводит анализ состава товарных запасов на аптечных складах и в аптечной сети с целью информации и рекламы лекарственных средств.

С созданием отдела информации при аптечном управлении повысилась его роль как организационно-методического центра.

Систематически организуются совместные конференции, совещания врачей и фармацевтов, «Дни аптек» для врачей с привлечением специалистов Министерства здравоохранения и сотрудников медицинского института республики. В свою очередь, сотрудники отдела информации выступают с сообщениями и докладами на заседаниях научных медицинских обществ, на республиканских и районных конференциях и совещаниях врачей.

Указанные выше мероприятия с одновременным использованием печатной информации способствуют более эффективному внедрению новых лекарственных препаратов в лечебную практику.

Сотрудники отдела принимают участие в работе комплексных бригад аптечного управления по проверке медицинского снабжения и информации аптечной сети. Мате-

риалы проверок обобщаются в виде рекомендаций по улучшению и совершенствованию информационной службы в аптеках.

Важным моментом в успешном проведении информации населения является связь отдела информации с Домом санитарного просвещения. Для населения совместно подготавливаются лекции, организуются беседы по телевидению, в журнале «Здоровье», выпускаются листовки-рекомендации о профилактике болезней. Аптеки снабжаются плакатами и санитарно-просветительной литературой.

Для проведения информационной работы необходимы специалисты и множество литературных источников о лекарственных средствах, что недоступно каждой аптеке. Решить это можно путем создания при аптечных управлениях специальных справочных бюро, оснащенных телефонной связью и обеспеченных необходимыми справочниками, информационными материалами, каталогами. Такое бюро создано в Уфе при аптеке № 308. Как показал опыт работы, в штате справочного бюро необходимо иметь должность специалиста-консультанта для квалифицированной информации врачей разных специальностей, осуществления регулярной связи с отделами аптечного управления, аптечным складом и справочными столами, а также изучения конъюнктуры спроса.

Кроме того, отдел информации занимается внедрением механизированного количественного учета движения медикаментов на республиканском аптечном складе. Разработан план мероприятия по внедрению механизированного учета медикаментов, внедрение которого обеспечит точность и оперативность учета движения медикаментов.

## РОЛЬ ИНФОРМАЦИИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ СНАБЖЕНИИ

Н. А. ГОЛОСОВА, З. А. САВЕЛЬЕВА, А. М. СИДОРКОВ

*И Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Организация снабжения медикаментами и другими медицинскими товарами — проблема весьма сложная, трудоемкая, требующая широкого внедрения вычислительной техники.

Первый Нарком здравоохранения, оценивая роль лекарственного снабжения, писал: «Государственное снабжение населения лекарствами, как один из видов лечения, есть одна из основ советской медицины»\*. Систематическая работа по совершенствованию организационных форм снабжения населения медикаментами имеет большое значение в деле улучшения лекарственной помощи населению.

Мы изучили опыт ряда аптекоуправлений, аптечных складов по совершенствованию информации заведующих аптеками о наличии и поступлении медикаментов и других медицинских изделий. Почти во всех аптечных управлениях созданы информационные отделы, которые проводят значительную работу в этом направлении. Однако, в настоящее время при всенарастающем потоке информации возникает необходимость в научном обобщении передового опыта в этой области, разработке и обосновании наиболее рациональных форм информации. Нередко потоки информации возрастают чрезвычайно быстро. Накапливаемая информация обрабатывается с немалыми затратами, однако используется она только частично. Руководители аптечных учреждений часто бывают не в состоянии своевременно передать нужную информацию в другие аптечные учреждения (как вышестоящие, так и подчиненные и соподчиненные).

Избыток информации затрудняет принятие обоснованных решений. Этому же способствует несвоевременная информация руководителей аптечных учреждений.

Фармацевтическая информация — важнейший фактор, повышающий уровень лекарственной помощи как амбулаторным, так и стационарным больным.

Заведующие хозрасчетными и больничными аптеками, где мы изучали опыт, информируются о сроках поступления медикаментов в течение года, о временно отсутствующих лекарствах и их заменителях, о заготовках лекарственного растительного сырья и других вопросах.

\* Н. А. Семашко. Пять лет Советской аптеки. Вестн. фарм., 1923, 4, 1—2.



В Московском областном аптечном управлении в целях наглядной информации широко используют различные художественно оформленные стенды, например «Перечень медикаментов, не выделенных на год, и их заменители», «Препараты, применяемые в дерматологии, урологии, гинекологии», «Лекарственные растения» и др.

Большой популярностью среди заведующих аптеками области пользуется стенд-автомат, который содержит сведения о работе всех отделов аптекоуправления. Особое внимание уделено работе торгового отдела аптекоуправления.

Одной из прогрессивных форм информации фармацевтических работников является типографски напечатанные бланки-заказы аптечного склада с указанием в них номенклатуры отделов склада, упаковок лекарственных форм и стоимости (Москва, Московская область и другие аптечные управления).

Ярославское аптечное управление ежеквартально составляет план мероприятий по реализации каждого препарата — проводятся ярмарки для крупных хозрасчетных аптек и ЦРА.

Московское городское аптечное управление включило в номенклатуру журналы, напечатанные централизованно, содержащие информацию по вопросам снабжения как обязательные для всех аптек города.

Изучение опыта фармацевтической информации, проводимой аптечными складами, позволяет сделать некоторые рекомендации. Информация должна быть оперативной, точной, наглядной и доступной. Для этого можно использовать различные формы и методы.

ГАПУ Министерства здравоохранения СССР и союзных республик целесообразно систематически проводить обмен опытом работников службы информации, ежегодно обобщать прогрессивные формы информационной работы и публиковать их в периодической литературе. С целью унификации информационной работы рекомендовать обязательный перечень материалов, касающихся вопросов информации, иметь в каждом областном аптекоуправлении стенды-автоматы, содержащие информацию о работе каждого отдела аптекоуправления.

Отделам информации аптекоуправлений осуществлять контроль за поступлением, хранением и использованием информационных материалов, поступающих со склада в аптеки лечебно-профилактических учреждений и хозрасчетные.

На ежеквартальные совещания о перспективах снабжения приглашать заведующих хозрасчетными аптеками, заведующих отделами аптек и больничными аптеками, а также главных врачей.

Распространить опыт Москвы по информации в других аптечных управлениях. Усовершенствовать и расширить выпуск информационных картотек по различным вопросам деятельности аптеки, в том числе по лекарственному обеспечению населения и лечебно-профилактических учреждений, например, картотека лекарственных средств по нозологическим формам заболеваний, алфавиту, лекарственным средствам и их синонимам и срокам хранения лекарственных средств.

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФОРМ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ — ФАКТОР УЛУЧШЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

*В. В. ГРИБОЕДОВ, Е. Ф. ГОЛЕВЦОВА, В. М. НЕМЦЕВА*

*Аптечное управление Ростовского облисполкома*

Номенклатура лекарственных средств в СССР насчитывает около 3000 наименований и продолжает пополняться новыми отечественными и импортными препаратами. Чтобы систематизировать, сохранить, своевременно и качественно довести до специалистов нужную информацию, потребовалось создание отраслевой системы информации.

Отдел информации аптечного управления Ростовского облисполкома проводит информацию по 3 направлениям: для аптечных работников, для врачей и для населения. Для этого используются разнообразные методы и средства информации: наглядные, устные, графические.

Печать — наиболее эффективное средство информации. В помощь аптечным работникам предоставлена экспресс-информация, систематически издаются «Фармацевтиче-

ский бюллетень», листовка-вкладыш в квартальные заказы, бюллетень поступления новых лекарственных средств, памятки, сборники, справочные таблицы.

В информации врачей области большая роль принадлежит совместной работе главных специалистов облздравотдела, ведущих специалистов мединститута, научных врачей общественных, научно-медицинских библиотек и отдела информации. Популярностью пользуются выступления сотрудников отдела информации на «Дне информации», проводимом областной научно-медицинской библиотекой, на конференциях научных врачей общественных и «Днях врача» в районах области.

Работа аптек в области информации врачей и населения регламентируется специальным приказом аптекоуправления, узаконившим формы и средства информации, одинаковые для городских и сельских аптек.

Привычными стали выступления заведующих аптеками на врачебных совещаниях в прикрепленных лечебно-профилактических учреждениях, раскрепление фармацевтов по врачебным кабинетам, систематически проводимые совместные совещания врачей и фармацевтов по общим вопросам медикаментозного обслуживания, оформление «Углов медицинской информации» в аптеках и лечебно-профилактических учреждениях и др.

Работа в области информации до некоторой степени экспериментальна. В поисках новых форм информации проведен опрос врачей о рациональных ее формах. В результате были внедрены рецептоteki, перфокарты, бланки-трафареты по специальностям врачей, информация врачу на дом, выступления фармацевтов на тематических врачебных конференциях, организация специальных комнат аптечной информации в аптеках и поликлиниках.

Отдел информации проводит большую методическую работу совместно с областным домом санитарного просвещения по вопросам информации и санитарного просвещения населения.

Население получает информацию из справочных бюро аптек через печать и телепередачи.

Работа по информации врачей и населения многогранна. Нами определены главные направления на будущее: проведение совместно с органами здравоохранения и областной научно-медицинской библиотекой семинаров с провизорами и врачами-информаторами; дальнейшее совершенствование внедренных и поиски новых форм информации врачей и населения; изучение конъюнктуры спроса населения и лечебно-профилактических учреждений на лекарственные средства и определение потребности в них.

### НАУЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ФАРМАЦИИ В РЯДЕ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН

*Л. С. ФЕДОНЮК*

*Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинской и медико-технической информации*

В настоящее время в мире издается огромное количество фармацевтической литературы, ежегодный прирост ее составляет 8%. В то же время расходуется неоправданно много средств и времени на дублирующие работы в результате недостаточной взаимной информации. Поэтому возникла необходимость развивать более тесное международное сотрудничество в этой области. Использование элементов опыта других стран полезно для дальнейшего развития и улучшения научной фармацевтической информации в нашей стране.

Информационная деятельность в области фармации в социалистических странах является неотъемлемой составной частью общегосударственной системы медицинской информации.

Анализ информационных изданий по фармации в социалистических странах показал преобладание библиографической информации, обзорной и переводной информации уделяется меньшее внимание.

Большое значение в системе фармацевтической информации имеют периодические издания специальных журналов, медицинские библиотеки. В некоторых странах (ВНР, ГДР, ПНР) издается по 3—4 фармацевтических журнала, большинство которых узкопрофильные. Важную роль во взаимной информации играют публикации, которыми



обмениваются специалисты-фармацевты разных стран. По ряду разделов медицины издаются на нескольких языках международные медицинские журналы, в редакционных коллегиях которых имеются представители всех социалистических стран. Учитывая положительный опыт этих изданий, было бы целесообразно рассмотреть вопрос о создании единого печатного органа социалистических стран по фармации, который принесет несомненную пользу всем фармацевтическим работникам заинтересованных стран.

В отличие от СССР и социалистических стран, в капиталистических странах отсутствует государственная централизованная система научной медицинской информации. Однако, в настоящее время отмечается ясно выраженная тенденция к максимальной координации деятельности различных ведомственных органов и учреждений медицинской, в том числе и фармацевтической, информации. Все органы, занимающиеся фармацевтической информацией в ведущих капиталистических странах (США, Великобритания, Франция), несмотря на их различие по масштабу и характеру деятельности условно можно разделить на следующие группы: государственные, фармацевтических обществ, промышленных фармацевтических фирм, научно-исследовательских учреждений и высших учебных заведений.

Важнейшими государственными медицинскими информационными органами в капиталистических странах являются крупные специализированные библиотеки.

Большую роль в системе научной информации играют научные фармацевтические общества, издающие большую часть научных и реферативных журналов по фармации.

Рост научной информации, стремление избежать больших затрат на дублирующие работы привели к созданию информационных служб при фармацевтических фирмах. Научно-информационные службы фармацевтических фирм широко используют в своей работе электронно-вычислительную технику.

В последние годы в литературе появилось много сообщений об организации и деятельности центров информации о лекарствах в крупных больницах. Отмечается, что в тех больницах, где информационные центры уже созданы и обслуживаются специально подготовленным персоналом, значительно улучшился контакт врачей и фармацевтов, врачи получили возможность быстро получать необходимые им сведения о медикаментах.

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время, когда традиционные методы и средства научной информации уже недостаточны, а для обработки научной информации необходимо применение электронно-вычислительной техники, особое значение приобретает международное сотрудничество, обмен не только самой информацией, но и опытом в области обработки, издания и техники передачи научной информации.

## ОБ ОПЫТЕ РАБОТЫ АПТЕКОУПРАВЛЕНИЙ В НОВЫХ УСЛОВИЯХ ПЛАНИРОВАНИЯ И ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ

С. Г. МАКЕЕНКО, Т. С. ЛАЗНИК

Главное аптечное управление Министерства здравоохранения РСФСР

В новых условиях планирования и экономического стимулирования в 1974 г. работали Амурское, Ивановское, Ленинградское, Костромское и Курганское аптечные управления.

За прошедший период аптекоуправления успешно справились с выполнением основных показателей хозяйственно-финансовой деятельности.

За 9 месяцев 1974 г. план товарооборота выполнен на 101,9%. Улучшена структура товарооборота, возросла мелкорозничная торговая сеть. В товарооборот вовлечены сверхнормативные товарные запасы.

План прибыли выполнен на 100,3%. Сверхплановые накопления составили 33 тыс. руб.

Нагрузка на одного работника по сравнению с соответствующим периодом прошлого года увеличилась на 2% и составила 6821 руб. (по РСФСР — 5727 руб.), среднемесячная заработная плата одного работника — на 2,5% (с 95 руб. 00 коп. до 97 руб. 41 коп.).

В результате перевыполнения плана товарооборота и прибыли образованы фонды экономического стимулирования в размерах больших, чем предусматривалось при переводе на новую систему планирования и экономического стимулирования.

Вместе с тем в работе аптечных управлений отмечались и отдельные недостатки. Темп роста товарооборота (в сравнении со средним) за 3 года снизился с 5,9 до 4,1%. Не все аптечные учреждения обеспечили выполнение плана товарооборота.

Уровень рентабельности аптечных управлений составил 14,95%, что ниже планового на 0,24%.

Имело место невыполнение плана прибыли Ленинградским городским аптечным управлением на 185 тыс. руб. Недостаточно проводилась экономическая учеба с работниками аптечной сети.

В целях улучшения хозяйственно-финансовой деятельности Главное аптечное управление и аптечные управления наметили осуществить ряд мероприятий:

- принять меры к безусловному выполнению плана товарооборота, накопления, а также сокращению количества убыточных аптек и не выполняющих плановые задания;
- постоянно совершенствовать положение о премировании, добиваясь четкого разграничения условий и размеров премирования для каждой категории работников;
- шире использовать имеющиеся возможности для награждения победителей социалистического соревнования;
- улучшить использование фонда социально-культурных мероприятий и жилищного строительства.

В настоящее время разрабатываются мероприятия, обеспечивающие дальнейший перевод аптечных управлений на новую систему хозяйствования.

Для успешного перевода аптечных управлений на новый порядок планирования и экономического стимулирования Министерству здравоохранения СССР необходимо рассмотреть и решить вопрос в соответствующих организациях об установлении единых скидок с розничных цен и фонда списания на препараты с ограниченным сроком годности. Необходимо ускорить подготовку и выпуск методических рекомендаций по составлению положений о премировании аптечных работников и справочных материалов по вопросу перевода аптечных управлений на новую систему. Кроме того, следует решить вопрос в Госплане СССР об увеличении размера фонда развития аптечной торговли и направления в этот фонд 45% от суммы амортизационных отчислений.

Главное аптечное управление МЗ РСФСР будет обобщать опыт работы аптечных управлений, работающих по новой системе планирования и экономического стимулирования, что позволит подготовить соответствующие рекомендации для других аптекоуправлений, намеченных к переводу.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОГО И БУХГАЛТЕРСКОГО УЧЕТА В ХОЗРАСЧЕТНЫХ АПТЕКАХ

С. Г. СБОЕВА, Н. П. ЧЕРНОМАШЕНЦЕВА,  
И. А. АРСЮХИНА, А. М. БИТЕРЯКОВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Совершенствование первичного и бухгалтерского учета тесно связано с созданием научно обоснованного отраслевого учета в аптечной службе. Он должен отражать специфику торгово-производственной деятельности аптечных учреждений и предприятий и значительно отличаться от учета в торговле.

Основное внимание должно быть уделено унификации и централизации учетных работ. С этой целью были исследованы аптеки Москвы, Московской области и ряда других областей РСФСР в соответствии с установленными требованиями, предъявляемыми к учету (реальность учетных данных, сопоставимость и единообразие их, простота и ясность, доступность и экономичность).

В связи с обработкой большого потока учетной документации (товарные отчеты, счета, расчеты с разными организациями и лицами и др.) возникает необходимость в обеспечении бухгалтерий крупных аптек счетно-вычислительной техникой. Кафедрой совместно с ВКИБ ГАПУ МЗ СССР разработаны методические рекомендации по при-



менению счетно-вычислительных машин, дана их классификация, определен экономический эффект использования их в аптечных учреждениях и предприятиях.

В нашей стране ежегодно увеличивается отпуск лекарств амбулаторным больным за счет фондов общественного потребления. Действующая инструкция о порядке организации и учета бесплатного отпуска медикаментов при амбулаторном лечении некоторых категорий больных не отражает порядка учета этого вида отпуска лекарств из хозрасчетных аптек. Льготный и бесплатный отпуск лекарств амбулаторным больным входит в состав розничного товарооборота аптек, и, следовательно, должен быть отражен в документе, учитывающем его. Для того чтобы не разобщать учет розничного товарооборота, предложено на оборотной стороне кассовой книги вести накопительную ведомость для учета бесплатного и льготного отпуска.

В тех аптеках, где введена журнально-ордерная форма бухгалтерского учета, целесообразно учет рецептуры в натуральном и денежном выражении, в том числе рецептуры по льготному и бесплатному отпуску лекарств, отражать в предлагаемой авторами «Ведомости I-а», являющейся дополнением к журналу-ордеру I-СН.

Существующий порядок определения готовых лекарственных средств по амбулаторной и стационарной рецептуре, а также лекарств индивидуального приготовления по стационарному отпуску недостаточно точен и объективен. Для отражения в учете реального количества готовых лекарственных средств, отпускаемых из аптек по амбулаторной рецептуре, необходимо аптечным управлениям устанавливать для группы аптек строго определенные дни выборочных наблюдений, характеризующие наиболее типичную нагрузку для данных аптек. В справке по результатам выборки готовых лекарственных средств за эти дни необходимо указывать наряду с суммой и количеством чеков их номера в соответствии с контрольной кассовой лентой. Аптечное управление периодически должно проверять правильность составления этих справок и объективность сведений.

Для учета индивидуально приготовленных и готовых лекарственных средств по стационарной рецептуре необходимо установить оптимальный критерий единицы отпуска.

В результате проведенных выборочных наблюдений авторами установлено, что средний отпуск как индивидуальных, так и готовых лекарственных средств на 1 койко-день в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля производится в размере трехдневного расхода по среднесуточной терапевтической дозе, который и может быть принят за единицу отпуска.

Для перевода стационарной рецептуры в рецептурные номера нами разработаны расчетные таблицы, составленные по указанному принципу с учетом количества входящих ингредиентов, объема отпуска и лекарственной формы на 1 койко-день. Как показали хронометражные наблюдения, затраты времени при пользовании таблицей не превышают к минимуму.

Была изучена организация учета вспомогательных материалов в аптеках и определены нормы их расхода в зависимости от величины товарооборота. Изучение проводилось в 15 аптеках Москвы и ряде других аптечных управлений, причем для анализа норм расхода брали данные аптек различных категорий.

С целью периодического пересмотра и установления норм расхода вспомогательных материалов в денежном выражении разрабатывается методика определения потребности аптек во вспомогательных материалах. В основу методики положены выборочные наблюдения за движением вспомогательных материалов, сгруппированных по назначению и стоимости. Для проведения исследования применялся анкетный опрос лиц, ответственных за учет вспомогательных материалов, использовались данные инвентаризационных описей. Для выведения норм расхода установлено соотношение между величиной использованных вспомогательных материалов, объемом товарооборота и рецептурой аптеки.

Разработанные авторами рекомендации по результатам проведенных исследований будут способствовать объективности и упрощению первичного и бухгалтерского учета в хозрасчетных аптеках.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОВАРООБОРОТА АПТЕЧНОГО ХОЗЯЙСТВА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

В. Ф. МАРТЫНЕНКО, В. П. САФРОНОВА

*Всесоюзный научно-исследовательский институт социальной гигиены и организации здравоохранения имени Н. А. Семашко  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт*

Одним из перспективных направлений использования математических методов и ЭВМ в аптечном деле является решение задач прогнозирования и планирования развития аптечного хозяйства по основным показателям. Эти задачи решаются в автоматизированной подсистеме планирования медикаментозного обеспечения и управления аптечным хозяйством страны (подсистема ГАПУ).

В результате проведенного исследования разработана методика прогнозирования показателей товарооборота аптечного хозяйства на пятилетний период на базе временных рядов.

Изучали следующие показатели товарооборота: общий, розничный и оптовый товарооборот, а также реализацию медикаментов, поскольку они имеют принципиальное значение не только для анализа перспективы развития аптечной службы, но и для планирования развития мощностей медицинской промышленности.

Определен перечень факторов, влияющих на эти показатели, которые используются при построении математических моделей. Эти факторы разбиты на три группы: факторы, характеризующие сеть медицинских учреждений (обеспеченность населения врачами, обеспеченность населения койками, посещаемость амбулаторно-поликлинических учреждений); факторы, характеризующие сеть аптечных учреждений (обеспеченность населения фармацевтами, число жителей, приходящихся на одну аптеку); экономический фактор (бюджетные ассигнования, выделяемые на приобретение медикаментов и перевязочных средств).

По всем прогнозируемым показателям и влияющих на них факторам построены временные ряды в динамике за 14-летний период — с 1960 по 1974 г.

Известно, что точность прогнозирования и надежность прогнозов повышается, когда используется несколько методов прогностических расчетов. В настоящем исследовании разработан комплекс математических моделей прогнозирования.

Разработаны модели экстраполяции тенденции, в которых методом наименьших квадратов определены параметры уравнений тенденции в линейном и нелинейном (уравнение квадратичной параболы) виде.

Доказав устойчивость роста рассматриваемых показателей за ряд лет и учитывая инерционный характер их изменений, принята гипотеза о том, что сложившиеся тенденции сохраняют свою силу и в будущем. Экстраполяция тенденции позволит определить ожидаемые значения изучаемых показателей товарооборота аптечного хозяйства в перспективе.

Построены математические модели прогнозирования с помощью аппарата экспоненциального сглаживания по методу Брауна. Получены модели случая линейного и нелинейного выражения тенденции. Параметр сглаживания ( $\alpha$ ) — 0,33.

Разработаны регрессионные модели прогнозирования, определены статистические характеристики уравнений линейной регрессии. В качестве одного из аргументов в уравнение введен фактор времени ( $t$ ).

Адаптация построенных моделей к реальным условиям выражается в том, что их параметры постоянно корректируются по мере поступления текущих данных о выполнении плана по каждому из рассматриваемых показателей.

В соответствии с разработанной методикой выполнен ретроспективный прогноз показателей товарооборота и проведено сравнение расчетных значений с фактическими и плановыми значениями по данным 1971—1973 гг. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что предложенная методика более точно определяет ожидаемое выполнение плана по выбранным показателям товарооборота, при этом ошибка не превышает 2—2,5%.

Наибольшую точность прогнозирования обеспечивают модели регрессионного анализа. Используя настоящую методику, выполнены расчеты ожидаемых показателей



товарооборота аптечного хозяйства системы ГАПУ Министерства здравоохранения РСФСР в 1974—1975 гг., а также осуществлен прогноз их на пятилетие (1976—1980).

Для проведения расчетов использовался комплекс стандартных модифицированных и специально разработанных программ. Расчеты выполнены на ЭВМ «Минск-22» и «Наири».

Проведенные исследования и полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности использования разработанной методики прогнозирования основных показателей развития аптечного хозяйства для выполнения прогностических расчетов в разрезе ГАПУ Министерства здравоохранения союзных республик и по стране в целом.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКОНОМИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В АНАЛИЗЕ И ПЛАНИРОВАНИИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ РАЙОННЫХ АПТЕК

*В. И. КРИКОВ, Е. М. СИНЯЕВА, Г. П. ВОСТРИКОВА*

*Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова  
Аптечное управление Рязанского облисполкома*

В последние годы все шире стали использоваться для анализа и планирования различных показателей работы аптечных учреждений экономико-математические методы и в особенности методы корреляционного и регрессионного анализа. В ряде ранее выполненных работ было показано преимущество этих методов при изучении влияния различных факторов на такие показатели работы аптечных учреждений, как общий товарооборот, оптовый товарооборот, издержки обращения, товарные запасы и ряд других.

Как известно, деятельность аптечных учреждений складывается из многих функций: производственных, хозяйственных и торговых. В связи с этим одним из главных показателей торговой деятельности аптек является розничный товарооборот. Правильный анализ этого показателя и четкое планирование его на перспективу обеспечивает рациональное планирование и других показателей работы аптечного учреждения.

С целью определения степени влияния различных факторов на величину розничного товарооборота был проведен анализ этих показателей по сельским аптекам 24 районов Рязанской области. Установлено, что на величину розничного товарооборота сельских аптек оказывают влияние следующие факторы: численность населения в зоне обслуживания аптек ( $X_1$ ), потребление медицинских товаров в среднем на душу населения ( $X_2$ ), количество врачей ( $X_3$ ).

С помощью методов парной корреляции были рассчитаны теоретические уравнения связи розничного товарооборота с каждым из исследуемых факторов и определены коэффициенты корреляции. Рассчитанные коэффициенты корреляции дают возможность судить о тесной связи розничного товарооборота с численностью населения и количеством врачей (таблица). Однако в уравнениях парной корреляции отражается влияние не только данного конкретного фактора, но и других, которые ему сопутствуют. Для того чтобы выявить влияние каждого фактора в отдельности, необходимо элиминировать влияние тех факторов, которые заглушают интересующую нас зависимость. Это достигается методами множественной корреляции. Теоретическое уравнение связи розничного товарооборота с анализируемыми факторами имеет вид:

$$U_{\text{теор.}} = -116,025 + 1,949 X_1 + 46,265 X_2 + 0,736 X_3$$

Каждый из коэффициентов уравнения регрессии определяет изменение величины розничного товарооборота в среднем за счет изменения соответствующего фактора при фиксированном уровне остальных. Так, коэффициент при  $X_1$  равен 1,949, следовательно, повышение этого фактора на единицу приведет к увеличению объема розничного товарооборота на 1,949 тыс. рублей.

В данном уравнении все коэффициенты при неизвестных являются величинами поименованными и имеют различные единицы измерения. Чтобы сделать их непосред-

ственно сопоставимыми были использованы стандартизованные коэффициенты регрессии  $\beta$ -коэффициенты.  $\beta$ -коэффициенты дают возможность определить силу и долю влияния каждого фактора в отдельности и одновременное влияние всех факторов. Сопоставляя  $\beta$ -коэффициенты (см. таблицу), мы имели возможность сделать заключение о сравнительной силе воздействия каждого фактора на зависимую переменную. Наиболее значительное влияние оказывает численность населения и количество врачей. Коэффициент множественной корреляции равен 0,992 и дает возможность судить о тесной связи розничного товарооборота с анализируемыми факторами.

Факторы	Коэффициенты чистой регрессии	$\beta$ -коэффициенты	Коэффициенты эластичности	Коэффициенты парной корреляции
$X_1$	1,949	0,673	0,732	0,924
$X_2$	46,265	0,028	1,060	0,420
$X_3$	0,736	0,241	0,196	0,922

Рассчитанные коэффициенты эластичности показывают, как изменяется величина розничного товарооборота при изменении 1% фактора от его среднего значения. Так, в Рязанской области средняя численность населения одного района составляет 45 тыс. человек. Следовательно, при увеличении населения в районе на 1% розничный товарооборот возрастает на 732 рубля.

Зависимости, установленные при помощи многофакторных моделей, позволяют выявить тенденции изменения показателей под влиянием отдельных факторов и могут быть использованы при перспективном планировании. Такие модели обеспечивают органическую связь перспективного и текущего планирования. Если рассчитанные модели окажутся устойчивыми в пространстве, то их можно использовать как универсальные для многих районов. В том случае, если они окажутся устойчивыми во времени, то такую модель можно признать закономерной и использовать ее для решения задач перспективного планирования и прогнозирования. В моделях, рассчитанных на базе нескольких районов за 2 года, коэффициенты множественной корреляции  $R$  одного порядка, коэффициенты регрессии при анализируемых факторах сохраняют знак, а свободные члены близки по величине. Следовательно можно говорить о стабильности данной модели. Эта модель может быть использована в последующие годы для решения задач планирования, в частности в нашем примере для планирования розничного товарооборота.

### АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ СЕЛЬСКИХ АПТЕК СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

*В. И. СОСУНОВ*

*Пятигорский фармацевтический институт*

В настоящее время особенно большое значение приобретает решение проблемы снабжения медикаментами и другими медицинскими товарами сельского населения. Только за 1971—1973 гг. темп роста количества сельских аптек составил по РСФСР 102,1%, что способствовало уменьшению числа жителей, приходящихся на одну аптеку (в среднем 8,6 тыс. против 2,1 тыс. человек).

В Ставропольском крае на 1 января 1974 г. имелось 235 аптек, из них 162 в сельской местности. Рост аптечной сети позволил сократить численность населения, обслуживаемого одной аптекой в сельской местности, с 8,2 тыс. в 1970 г. до 7,9 тыс. в 1973 г. Товарооборот сельских аптек края за эти годы возрос на 2,96% и составил в 1973 г. 5,52 тыс. руб. Удельный вес товарооборота сельских аптек в общем товарообороте аптек края составил 25,4%. Реализация медицинских товаров на одного



жителя сельской местности возросла с 4,03 руб. в 1970 г., до 4,29 руб. в 1973 г. или на 6,45%.

Проведен анализ экономических показателей работы 156 сельских аптек края (96,2% от общего числа аптек) за период с 1970 по 1973 г.

Установлено, что товарооборот как общий, так и розничный в аптеках всех категорий имеет тенденцию роста. Наиболее высокие темпы прироста наблюдаются в аптеках III, IV и VI категории. В сельских аптеках всех категорий отмечается снижение доли розничного в общем товарообороте, хотя удельный вес последнего в общем обороте еще высок и составляет 60,5%.

Оптовый товарооборот исследуемых сельских аптек края составляет 39,5% и имеет тенденцию роста. Наиболее высокие среднегодовые темпы прироста оптового товарооборота наблюдаются в аптеках IV категории — 11,03% при среднем показателе по краю 6,37%. Более высокий удельный вес оптового в общем товарообороте — в аптеках III категории.

С повышением категории аптек абсолютная величина суммы прибыли возрастает.

Показатели экономической эффективности работы сельских аптек Ставропольского края (1970—1973 гг.)

Категория аптек	Годы	Среднегодовая прибыль на 1 аптеку, тыс. руб.	Товарооборот на 1 работника аптеки в год, тыс. руб.	% к товарообороту			Рентабельность
				торговые наложения	издержки обращения		
					всего	из них з/плата	
II	1970—1971	19,4	6,15	38,73	26,57	16,67	12,16
	1972—1973	17,3	6,55	38,80	28,61	17,36	10,19
III	1970—1971	8,6	5,59	39,71	39,71	17,77	10,49
	1972—1973	8,2	6,64	38,47	29,96	18,48	8,51
IV	1970—1971	7,9	7,20	41,88	23,37	13,60	18,51
	1972—1973	7,5	8,33	40,06	24,82	14,27	15,24
V	1970—1971	3,1	7,32	41,31	26,64	15,35	14,66
	1972—1973	2,2	7,59	40,58	28,28	16,01	12,30
VI	1970—1971	1,0	5,53	41,45	32,10	19,87	9,35
	1972—1973	1,2	6,19	40,50	31,32	18,01	9,18
В среднем по всем аптекам	1970—1971	4,7	6,66	40,41	26,57	15,90	13,84
	1972—1973	4,2	7,17	39,74	28,15	16,49	11,59

Однако, как показали исследования, относительный показатель — уровень рентабельности — наиболее высокий в аптеках IV категории. Вместе с тем и по этим аптекам, как и по другим, отмечается снижение уровня рентабельности в 1972—1973 гг. по сравнению с 1970—1971 гг. на 3,27%.

Данные расчетов за 1972—1973 гг. показывают, что если бы все сельские аптеки достигли уровня издержек обращения, какой имел место в аптеках IV категории, то можно получить экономию на сумму свыше 188 тыс. руб. в год и повысить прибыль в расчете на каждую из исследуемых аптек более чем на 28%. Сельские аптеки края располагают существенными резервами роста рентабельности на основе сокращения издержек обращения до уровня достигнутого аптеками IV категории.

Следует отметить, что особенно большие возможности по снижению уровня издержек обращения и повышению показателей рентабельности имеют аптеки II и III категорий. В этих аптеках работают более квалифицированные кадры, аптеки имеют лучшую материально-техническую базу.

## АНАЛИЗ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ В ПЕРСПЕКТИВНОМ ПЛАНИРОВАНИИ

В. И. ВАВИЛОВ

Курский государственный медицинский институт

В теории и практике планирования важное место занимает проблема долгосрочного планирования на 15—20 лет.

В данной работе представлен анализ временных рядов на примере товарооборота аптечного управления и аптечного склада Курского облисполкома в перспективном планировании.

Для поиска закономерности в товарообороте за 15 предшествующих лет аптечного управления и склада использовали графическое построение ряда, так как в этом случае для отдельных участков кривой временного ряда легко по внешнему виду подобрать ту или иную закономерность.

При анализе временных рядов за продолжительное время было установлено, что весь ряд как бы состоит из последовательных линейных отрезков. Совокупность коротких во времени отрезков времени (2—5 лет) образует так называемую кусочно-линейную закономерность.

Для товарооборота аптечного управления по формуле линейного уравнения регрессии  $y = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_nx_n$  в результате расчетов получено 5 уравнений с отрезками времени 2—5 лет.

При анализе товарооборота аптечного склада получено 2 уравнения с отрезком времени 8 и 6 лет.

Кусочно-линейная закономерность изменения товарооборота как по аптечному управлению, так и по аптечному складу свидетельствует о том, что в ходе устойчивого нарастания показателя, прямо пропорционального времени, создаются условия для перехода в последующий промежуток времени. Вычисленные значения годовых темпов роста хорошо согласуются с действительными их значениями (только 3 значения отличаются на 4% и более, 3 — на 2% и выше, остальные — ниже 2%).

Обращает на себя внимание закономерность изменений множителя уравнения, определяющего средний годовой прирост товарооборота по аптечному управлению. Так, при переходе от отрезка (1—2 года) к смежному (2—6 лет) произошло увеличение среднегодовых приростов на 149,7 тыс. руб. (414,4—264,7), при переходе от отрезка (2—6 лет) к отрезку (6—10 лет) годовые приросты уменьшились на 49,1 тыс. руб. В следующие отрезки (10—11 лет) приросты товарооборота опять увеличились на 437,7 тыс. руб. и, наконец, в отрезке (11—15 лет) вновь произошло уменьшение среднегодовых приростов на 112,3 тыс. руб.

По аптечному складу при переходе от отрезка (2—9 лет) к отрезку (10—14 лет) годовые приросты увеличились на 318,6 тыс. руб. Эти колебательные изменения годовых приростов товарооборота были учтены при планировании на будущее.

С помощью проведенного анализа временных рядов товарооборота аптечного управления и аптечного склада был рассчитан их ожидаемый товарооборот по годам с 1975 по 1981 г.

## ИЗУЧЕНИЕ РАБОТЫ СЕЛЬСКИХ АПТЕК ПЯТИГОРСКОЙ МЕЖРАЙКОНТОРЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЗОННОСТИ

В. Н. УТЕНКОВ, П. М. МОРОЗОВ

Пятигорский фармацевтический институт  
Аптечное управление Ставропольского крайисполкома

Задачи по улучшению лекарственного обслуживания сельского населения будут решены при условии изучения факторов, влияющих на качество обслуживания. Одним из таких факторов является сезонность. Учет сезонности позволяет правильно организовать работу аптек в периоды максимальной и минимальной нагрузки, а также найти зависимость между реализацией медикаментов и количеством индивидуальных рецептов.



Изучение проводили при помощи метода средней зависимости между реализацией медикаментов и количеством индивидуальных рецептов методами корреляционного анализа. Материалом для исследования были статистические данные всех аптек Предгорного района Пятигорской МРК за 1973—1974 гг.

Установлено значительное изменение в поступлении индивидуальной амбулаторной рецептуры в зависимости от сезона. Это особенно ярко выражено в аптеках, расположенных вдали от курортных городов. Сезонная волна достигает максимума в I и IV кварталах, а минимума во II и III кварталах. Она влияет на зависимость между реализацией медикаментов и количеством индивидуальных рецептов. Эта зависимость найдена при помощи уравнения прямой. Уравнение связи между реализацией медикаментов и количеством индивидуальных амбулаторных рецептов имеет вид:

$$Y = 0,1426 + 0,1176X,$$

а между реализацией медикаментов и количеством индивидуальных стационарных рецептов:

$$Y = 0,041 + 0,1695X,$$

где  $Y$  — сумма реализованных медикаментов (руб.);

$X$  — количество рецептов.

Расчетами установлено, что коэффициенты корреляции больше 0,9. Это свидетельствует о том, что полученные уравнения можно применять для точного планирования числа рецептов и связанного с рецептурой штата аптек Предгорного района.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАБОТЫ АПТЕЧНЫХ ПУНКТОВ II ГРУППЫ СЕЛЬСКИХ АПТЕК СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

В. И. СОСУНОВ, Н. П. РЯБИЧЕВА, В. К. ДОЛГИХ

Пятигорский фармацевтический институт

Одной из главных задач девятой пятилетки в области здравоохранения является улучшение медикаментозного обслуживания сельского населения. В решении этой проблемы немаловажная роль принадлежит аптечным пунктам II группы (АП II гр.) — первичной структурной единице в системе аптечной службы страны.

При сельских аптеках Ставропольского края в 1965 г. функционировало 789, а в 1973 г. — 670 АП II гр. Сокращение числа их в крае связано с укрупнением сельских населенных пунктов и сокращением фельдшерско-акушерских пунктов. За 1970—1973 гг. в среднем на сельскую аптеку приходилось 3,3 АП II гр. Данные о распределении АП II гр. по аптекам различных категорий и их товарообороте как основном показателе работы, позволяющем судить об уровне медикаментозного обеспечения населения, приведены в таблице.

Таблица

Товарооборот аптечных пунктов II группы сельских аптек Ставропольского края (в среднем за год)

Категория аптек	Число прикрепленных АП II гр. (к одной аптеке)	Товарооборот одного АП II гр. в месяц (руб.)	Уровень товарооборота одного АП II гр. в товарообороте аптеки (%)	
			общего	розничного
II	10,4	113	8,6	14,5
III	7,8	64	6,7	12,3
IV	4,2	107	11,7	19,8
V	2,5	87	12,2	19,0
VI	1,5	62	9,8	14,1

Как видно из данных таблицы, число прикрепленных АП II гр. растет в зависимости от категории аптек. Более высокий товарооборот в месяц достигнут в АП II гр.,

обслуживаемых аптеками II и IV категории, а повышение удельного веса их товарооборота в общем и розничном товарообороте достигнуто в аптеках IV и V категории.

Анализ данных работы АП II гр. за 1970—1973 гг. вскрывает большие потенциальные возможности улучшения медикаментозного обслуживания сельского населения за счет улучшения работы АП II гр. Так, если показатели работы всех АП II гр. довести до уровня, достигнутого аптечными пунктами, закрепленными за аптеками II категории, то товарооборот сельских аптек края можно увеличить более чем на 24%.

Аптечные пункты II группы имеют ограниченный ассортимент лекарственных средств. Он не превышает 32,5% рекомендованного ассортимента товаров. Между тем этот ассортимент может быть существенно пополнен дополнительными лекарствами, разрешенными к отпуску без рецепта врача.

Одной из серьезных причин общего снижения товарооборота АП II гр. является уменьшение их численности. Их работе мешает отсутствие централизованного завоза товаров. Завоз товаров транспортом сельских больниц или аптек осуществляется нерегулярно, приходится пользоваться случайным транспортом. Большинство АП II гр. нуждается в осуществлении регулярного контроля за их работой со стороны сотрудников аптек, в упорядочении ведения документации. Назрела необходимость, чтобы каждый АП II гр. имел паспорт, в котором отражалась бы его работа за ряд лет. Нами разработан паспорт аптечного пункта II группы.

Для дальнейшего совершенствования работы АП II гр. в сельской местности: увеличить ассортимент готовых лекарств, закрепить ведущих работников аптек за отдельными АП II гр. и возложить на них ответственность за снабжение медицинскими товарами, в каждом районе повысить ответственность районной больницы и ЦРА за регулярный завоз медикаментов и унифицировать документацию аптечных пунктов.

## ОБ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЛКОРОЗНИЧНОЙ АПТЕЧНОЙ СЕТИ ЧИТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

А. С. НАТАЛИЧ, Г. Т. СЕМЕНОВ, Р. Е. ШАГАЕВА

Аптечное управление Читинского облисполкома  
Читинское научное общество фармацевтов

В Читинской области проводится целый ряд мероприятий, направленных на приближение лекарственной помощи к населению и увеличение реализации медикаментов, снижение издержек обращения и непроизводительных расходов. Созданный при аптекоуправлении экономический Совет занимается анализом деятельности аптечного хозяйства по самым различным вопросам, а именно: рациональное использование автотранспорта, оптимальный вариант завоза товаров в аптечную сеть, повышение рентабельности аптечных учреждений и повышение экономических знаний аптечных работников.

Низкая плотность населения Читинской области, наличие большого количества мелких сел и поселков доказывает нецелесообразность увеличения числа аптек. В настоящее время в области функционирует 558 аптечных пунктов II группы, а количество киосков с 1968 по 1974 г. возросло с 1 до 67. Киоски открываются в помещениях магазинов, на промышленных и других предприятиях, а также на улицах в специальных киосках типа «Байкал», выпускаемых местным заводом торгового оборудования. В настоящее время аптекоуправление имеет 45 таких киосков. В связи с этим роль мелкорозничной аптечной сети в лекарственном обслуживании населения области чрезвычайно велика. Анализ результатов финансовой деятельности мелкорозничной сети за ряд лет показал экономическую обоснованность и целесообразность развития торговли медикаментами через мелкорозничную сеть. Так, удельный вес товарооборота мелкорозничной сети составил 20,44% в 1973 г. по сравнению с 12,17% в 1968 г.

Отмечено повышение производительности труда, снижение расходов и более высокая рентабельность мелкорозничной сети по сравнению с аптеками.

Аналогичный анализ проведен на примере аптек и киосков г. Читы. Все это говорит об экономической целесообразности приближения лекарственной помощи к населению через мелкорозничную аптечную сеть.



## ОРГАНИЗАЦИЯ МЕХАНИЗИРОВАННОГО УЧЕТА МЕДИКАМЕНТОВ В АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

А. Д. АПАЗОВ, В. И. ИЗМАЙЛОВ

Для внедрения проекта механизации количественного учета в соответствии с приказом МЗ СССР № 640 Свердловское аптекоуправление в течение 1974 года провело необходимую подготовительную работу. Усовершенствована первичная документация. Разработаны бланки квартальных требований, с разбивкой по месяцам, с перечнем всей номенклатуры медикаментов, счета-фактуры, приемные акты, описные листы.

По вопросам перехода на механизированный учет проведены семинары с заведующими аптеками и их заместителями.

Руководство работой возложено на отдел конъюнктуры и спроса.

Механизированная обработка остатков, поступлений и расхода медикаментов была апробирована на одном из отделов аптечного склада № 1, а затем с октября 1974 г. введена по остальным отделам склада.

По состоянию на 1 декабря 1974 года проведена механизированная обработка инвентаризационных материалов по всей аптечной сети области.

Итоговые данные использовались при составлении заявки на 1976 г.

Обработка материалов учета медикаментов проводится на счетно-перфорационных машинах.

В процессе работы выяснилось, что сроки получения результатов обработки материалов не полностью удовлетворяют аптекоуправление, в связи с чем в течение 1975 г. проводится подготовительная работа по переводу механизированной обработки материалов с помощью ЭВМ.

Аптекоуправление проводит постоянно разъяснительную работу с работниками аптечной сети, склада по точному соблюдению правил оформления первичной документации и осуществления строгого контроля за ее качеством.

В аптекоуправлении проведена определенная работа по замене инвентаризационных описей-листов инвентаризационными карточками с последующей их механизированной обработкой.

В настоящее время на проведение плановой инвентаризации по аптечной сети области затрачивается более 2500 человеко-часов в год. Переход на карточный учет позволит сократить время на проведение инвентаризации.

По состоянию на 1 июня 1975 г. в порядке эксперимента инвентаризация при помощи инвентаризационных карточек была проведена в трех аптеках г. Свердловска. Эти аптеки оснащены суммирующими полуавтоматами СДВ, ВМП-2 для обобщения итогов инвентаризации.

Обобщение и обработка данных проведения инвентаризации с помощью инвентаризационных карточек позволяет внедрять данный метод в остальных аптеках.

Внедрение планово-торговой скидки для аптекоуправления с ежеквартальной корректировкой дает возможность совершенствовать планирование и анализ торговой-финансовой деятельности, в связи с чем появляется возможность проведения одной плановой инвентаризации в год.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ АПТЕЧНЫХ СКЛАДОВ

В. И. КРИКОВ, В. В. СОЛОДУХИН, И. П. ГУБИН, А. В. ГОРНОВ

Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова  
Аптечное управление Рязанского облисполкома

Существующая система анализа издержек обращения на аптечных складах не позволяет раскрыть влияние различных факторов на величину и структуру расходов по каждой статье.

Анализ издержек обращения показал, что формирование и динамика их находится под воздействием множества факторов. Среди них особое значение имеет объем работы склада в стоимостном и натуральном выражении, расположение его по отношению к поставщикам и аптекам, трудоемкость складской обработки поступающих грузов, степень технического оснащения, эффективность использования основных фондов. Указанные факторы не только определенным образом влияют на величину и структуру издержек обращения, но и воздействуют друг на друга. Так, например, оплата труда многих работников склада зависит в значительной степени от уровня механизации погрузочно-разгрузочных и внутрискладских работ.

Установлено, что механизация отдельных трудоемких процессов влияет на величину трудовых затрат. В качестве примера приводятся соответствующие расчеты экономического эффекта, полученного при введении комплексной механизации погрузочно-разгрузочных работ по транспортировке и внутрискладского перемещения минеральной воды в бутылках на Рязанском областном аптечном складе. По предварительным расчетам, число участвовавших в этом виде работ сократилось почти в 2 1/2 раза, автотранспорта потребовалось меньше в 1 1/2 раза и времени — в 2 раза. Применяв соответствующую методику расчетов, мы определили относительный экономический эффект от реорганизации работ на 1000 бутылок:

$$\begin{aligned} \mathcal{E} &= (Z_1 + K_1 \times E_n) - (Z_2 + K_2 \times E_n) = (14,7 + 2,55 \times 0,2) - \\ &- (5,32 + 6,03 \times 0,2) = 8,6 \text{ руб.} \end{aligned} \quad (1)$$

где  $K_1$  — стоимость механизации до внедрения комплексной механизации (в руб.);

$K_2$  — стоимость комплексной механизации после внедрения (в руб.);

$Z_1$  — текущие затраты до внедрения комплексной механизации (в руб.);

$Z_2$  — текущие затраты после внедрения комплексной механизации (в руб.);

$E_n$  — нормативный коэффициент эффективности механизации;

$\mathcal{E}$  — экономический эффект на 1000 бутылок (в руб.).

Получив данные по текущим затратам до и после внедрения механизации и новой технологии труда, определили общий коэффициент механизации на данном участке работ по формуле

$$E_m = \frac{Z_1 - Z_2}{K_2} = \frac{14,76 - 5,32}{6,034} = 1,54. \quad (2)$$

Срок окупаемости затрат на механизацию нашли по формуле:

$$O = \frac{1}{E_m} = \frac{1}{1,54} = 0,7 \text{ года} \quad (3)$$

Предложенная методика позволяет работникам аптечных складов легко определять экономический эффект и срок окупаемости внедряемой механизации.

## АНАЛИЗ СЕЗОННОЙ ЦИКЛИЧНОСТИ ТОВАРООБОРОТА АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Б. В. ЛОЗОВОЙ, А. М. ВАЙНЕР, С. В. БАРСУКОВА

Хабаровский государственный медицинский институт  
Аптечное управление Хабаровского крайисполкома

Цель настоящей работы — изучить сезонную цикличность товарооборота аптечных учреждений Дальнего Востока и разработать оптимальные методики планирования товарооборота по кварталам.

Проведен анализ сезонной цикличности товарооборота аптечных учреждений Дальнего Востока за 1969—1973 гг. Его результаты показали, что пик роста общего,



розничного и оптового товарооборота за эти годы отмечался постоянно в январе, феврале, марте, июне и декабре. Самый низкий показатель отмечался с июля по ноябрь.

Плановые показатели товарооборота значительно отличаются от фактических данных.

Получены оптимальные результаты при планировании товарооборота с учетом сезонной волны, расчет которой мы проводили в несколько этапов. На первом этапе вычисляли общую тенденцию динамического ряда с целью исключения ее из эмпирических данных, на втором — определяли относительные сезонные колебания и волны. Для элиминирования общей тенденции ряда мы использовали метод скользящей средней. Относительные сезонные колебания товарооборота рассчитывались в процентах как отношение эмпирических данных к теоретическому уровню. Относительные сезонные колебания группировались по кварталам и выписывались в возрастающем порядке. Сгруппированные данные суммировались и по средней арифметической вычислялась вначале невыправленная, а затем выправленная сезонная волна.

При планировании товарооборота по кварталам с учетом сезонной волны необходимо сумму запланированного на год товарооборота разделить на 4 (число кварталов в году), полученное частное умножить на сезонную волну и разделить на 100.

Методика планирования товарооборота по кварталам с учетом сезонной волны была апробирована в аптечных учреждениях Хабаровского края и получила положительную оценку.

Результаты исследования сезонной цикличности товарооборота аптечных учреждений Дальнего Востока за 1969—1973 гг. показали, что максимальный товароборот наблюдался в I квартале. Поэтому мы считаем, что при планировании годового норматива товарных запасов и денежных средств в аптечных учреждениях Дальнего Востока необходимо исходить из показателей I квартала.

С учетом изложенного существующая методика нормирования товарных запасов и денежных средств нуждается в пересмотре.

## ВТОРАЯ СЕКЦИЯ

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Председатели: Проф. *А. И. Тенцова*

засл. деятель науки РСФСР, проф. *И. А. Муравьев*

доктор фарм. наук *А. Г. Натрадзе*

Ответственные секретари: ст. научн. сотр. *М. Т. Алюшин*

доцент *Т. С. Кондратьева*

провизор *Г. С. Засорина*



## ПРОБЛЕМА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

А. И. ТЕНЦОВА, А. Н. БУЗОВСКИЙ, Г. С. КИСЕЛЕВА, А. П. ГАРБУЗОВА,  
Л. А. СЕМЧЕНКОВА, Л. В. СОЛЛОГУБ, А. Х. ХАЛИМОВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Вопрос о биологической доступности в последние годы стал одной из актуальных проблем фармакотерапии и медицины как мере терапевтической эквивалентности лекарств. Исследование биологической доступности препарата или его метаболитов начинается с опытов *in vitro* по определению растворимости или высвобождения веществ из лекарственных форм. В настоящее время используются различные методы при оценке качества различного типа таблеток, капсул, суппозиторий и других лекарственных форм.

Опыты *in vivo* представляются как вторая и более объективная часть исследования.

Нами в опытах *in vitro* были определены распадаемость и растворимость разных образцов таблеток ацетилсалициловой кислоты, стрептоцида, метеразина, фторацизина с различными физико-химическими характеристиками.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тест растворимости во многих случаях не коррелирует с тестом распадаемости и что предъявляемые в настоящее время требования к таблеткам полностью не характеризуют биологическую доступность препарата. Например, таблетки ацетилсалициловой кислоты и стрептоцида одних образцов характеризуются продолжительным временем распадаемости (291 сек.; 58 сек.), но наибольшей растворимостью (98%, 90%) соответственно. Таблетки других образцов этих же препаратов характеризуются наиболее коротким временем распадаемости (22 сек.; 28 сек.), но меньшей растворимостью (65%, 71%). И в том, и в другом случаях таблетки отвечают требованиям ГФ-Х.

В большей степени биологическую доступность препарата характеризует тест растворимости, что нами и было доказано в опытах на кроликах. Так, ацетилсалициловая кислота и стрептоцид из таблеток разных первых образцов всасывались в 1,5 раза быстрее и концентрация их в крови была почти в 2 раза выше, чем из других образцов.

Учитывая большое значение фармацевтических факторов в конечной оценке терапевтического действия лекарственных препаратов нами в опытах *in vitro* и *in vivo* исследовалось влияние лекарственной формы на биологическую доступность метеразина и фторацизина, покрытых оболочкой, эфедрина гидрохлорида, эуфиллина и сены.

При сравнении перорального, ректального и ингаляционного путей введения эфедрина гидрохлорида и эуфиллина наиболее высокая концентрация препаратов в моче детей отмечается при ингаляционном назначении.

При введении фторацизина и метеразина крысам-самцам в дозе 100 мг/кг в виде таблеток, суппозиторий и 1,25% раствора внутримышечно и перорально установлено, что на биологическую доступность их влияет вид лекарственной формы и путь введения.

Сравнительное изучение скорости всасывания, концентрации действующих веществ сены из различных лекарственных форм и скорости наступления слабительного действия экстракта сены в хронических опытах на кошках установлено, что при ректальном введении антрахиноновые вещества появляются в сыворотке крови в 2 раза быстрее, чем при пероральном и слабительное действие экстракта сены при введении его в виде суппозиторий наступало в два раза быстрее, чем при введении его в виде таблеток.



Таким образом, биологическая доступность позволяет характеризовать скорость абсорбции препарата, уровень его концентрации в биологических жидкостях макроорганизма, а также позволяет выявить те или иные влияния фармацевтических факторов на эти процессы.

### СКОРОСТЬ ОСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ — ФАКТОР ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

А. И. ТЕНЦОВА, Г. П. ГРЯДУНОВА, Л. М. КОЗЛОВА, Г. И. АКСЕНОВА,  
В. Я. ЛЕБЕДЕНКО, Н. С. СОРОКИНА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Способность лекарственных форм освобождать лекарственные препараты может меняться в широких пределах и одновременно зависит от целого ряда факторов: концентрации, степени дисперсности, природы вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, путей введения и др.

Скорость освобождения стрептоцида, норсульфазола, натрия сульфацила, ацетилсалициловой кислоты, птериксина и дигидросамидина изучена в опытах *in vivo* и *in vitro*. Исследования *in vitro* проведены на таблетках, мазях, суппозиториях методами USP XVIII, и диффузии через целлофан в различных средах (вода, кислота, щелочь).

Степень и полнота освобождения лекарственных препаратов определялась по концентрации препарата в растворах, диализатах и концентрации препаратов и метаболитов в биожидкостях животных.

В результате экспериментальных исследований установлено влияние вида лекарственной формы на скорость высвобождения лекарственных препаратов.

Из таблеток до 60% сульфаниламидных препаратов и ацетилсалициловой кислоты переходят в раствор в течение часа. Максимальная концентрация этих препаратов в диализатах из мазей устанавливалась через 3—6 часов.

В опытах *in vivo* появление птериксина и дигидросамидина в крови животных обнаружено через 5 минут при ректальном введении препаратов. При назначении этих препаратов, а также ацетилсалициловой кислоты в таблетках, препараты и метаболиты обнаруживаются в крови животных через 15 минут.

Установлена зависимость скорости высвобождения лекарственных препаратов от выбора вспомогательных веществ.

Наиболее быстрое освобождение сульфаниламидных препаратов из таблетированных лекарственных форм наблюдалось при использовании в качестве вспомогательных веществ сахара и крахмала, по сравнению с таблетками, содержащими тальк.

На примере таблеток пролонгированного действия ацетилсалициловой кислоты было изучено влияние различных соотношений жировых компонентов и растворов ацетилфталилцеллюлозы на скорость всасывания. Преобладающее влияние на замедление всасывания ацетилсалициловой кислоты в таблетках оказывает гидрогенизат пальмоядрового масла в количестве 1/20 от веса лекарственного вещества.

При изучении фармакокинетики птериксина и дигидросамидина в зависимости от введения в таблетированные препараты микрокристаллической целлюлозы и лактозы, установлено, что концентрация метаболитов в биожидкостях выше при использовании микрокристаллической целлюлозы.

Отмечено, что концентрация сульфаниламидных препаратов в диализатах из мазей выше при использовании абсорбционной основы с гидрогенизатом подсолнечного масла, чем со спиртами шерстяного воска.

Выяснено влияние степени дисперсности (сравнивалась обычная и микронизированная форма сульфидных препаратов) и реологических свойств мазевых основ на скорость высвобождения лекарственных препаратов из мазей. Повышенная отдача лекарственных веществ отмечена при использовании микронизированных порошков из основ с гидрогенизированным жиром в сплаве с вазелином.

### О ВЛИЯНИИ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ И ХАРАКТЕРА ДИССОЦИАЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОЧНОСТЬ ИХ СВЯЗИ С ГИДРОФОБНЫМИ МАЗЕВЫМИ ОСНОВАМИ

И. А. МУРАВЬЕВ, Н. Ф. КОНОНИХИНА

Пятигорский фармацевтический институт

Терапевтическая эффективность мазей существенно зависит от физико-химических факторов, важнейшим из которых для оценки мазевых композиций является прочность связи лекарственных компонентов с основообразующими.

Литературные данные, касающиеся вопросов обоснованной технологии мазей на гидрофобных основах с водорастворимыми компонентами, противоречивы. Одни авторы, в том числе и ГФ-X, рекомендуют придерживаться принципа предварительного растворения лекарственного вещества, другие, наоборот, считают, что фармакологическая доступность при этом снижается и необходимо стремиться к суспензионным системам.

Наши исследования, посвященные вопросам взаимовлияния гидрофобных основ и водорастворимых препаратов, потребовали группирования последних по характеру диссоциации. Необходимость такого деления выяснилась уже в предварительных опытах, когда признак водорастворимости не являлся определяющим и произвольно включенные в эксперимент препараты не позволяли выявить каких-либо закономерностей.

Таким образом, в число изучаемых объектов были включены: I. соли сильных кислот и слабых оснований (новокаина гидрохлорид, пилокарпина гидрохлорид, эфедрина гидрохлорид), II. соли слабых кислот и сильных оснований (натрия салицилат, натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат), III. соли сильных кислот и сильных оснований (натрия хлорид, натрия сульфат), IV. соли слабых кислот и слабых оснований (этакридина лактат).

В качестве основообразующих компонентов были использованы фармакопейные гидрофобные основы: жировая основа (свиной жир) и углеводородная (вазелин). Тип дисперсных систем определялся способом введения препаратов, каждый из которых распределялся в основах как в растворенном состоянии (эмульсия), так и диспергированием с гидрофобной фазой (суспензия). Степень освобождения препаратов определяли методом диффузии через целлофановую мембрану.

Количественное определение освободившихся препаратов в различные интервалы времени (ГФ-X) позволило установить конкретные зависимости (Рис. 1). Препараты I группы (кислого характера) быстрее освобождаются из жировой основы, чем из углеводородной. Зависимость справедлива для обоих типов дисперсных систем.

Противоположные результаты были получены для щелочно-реагирующих компонентов (группа II). Введенные в основы как в виде суспензии, так и в виде эмульсии они лучше освобождаются из углеводородной основы. И в том, и в другом случае определяющим являлся характер основы. В то же время для обеих групп этих водорастворимых компонентов меньшая прочность связи с основой наблюдалась в эмульсионных системах по сравнению с суспензионными. Для щелочно-реагирующих компонентов эта зависимость выражена более ярко, чем для кисло-реагирующих.

Что же касается групп III и IV, то здесь определяющим оказался тип дисперсной системы. Лучшую способность к освобождению препаратов показали мази-эмульсии. Однако, если для солей сильных оснований и сильных кислот, как в эмульсионных, так и в суспензионных мазях, препараты лучше освобождаются из углеводородной основы, то для солей слабых оснований и слабых кислот предпочтительнее жировая основа.

Таким образом фармакопейные рекомендации по этому вопросу нельзя рассматривать как универсальные. Для каждой химической группы препаратов они требуют конкретизации.



### ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

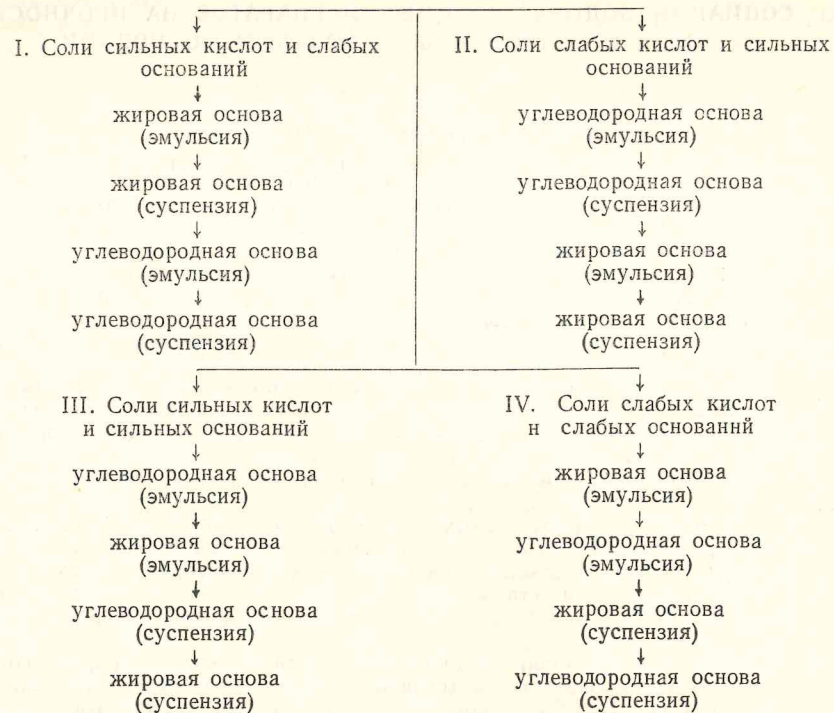


Рис. 1. Влияние типа дисперсной системы и характера диссоциации препаратов на скорость освобождения из мазей.  
(Снижение скорости освобождения препаратов → сверху вниз)

### ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ЧАСТИЦ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗЕЙ И СПОСОБНОСТЬ К ВЫСВОБОЖДЕНИЮ

А. И. ТЕНЦОВА, А. Е. ДОБРОТВОРСКИЙ, М. Т. АЛЮШИН

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

При введении в мазевые основы лекарственных веществ происходит изменение структурно-механических свойств мазей. На примере 10% салициловой, 0,5% преднизолоновой и 2,5% гидрокортизоновой мазей мы изучили влияние степени дисперсности этих лекарственных веществ на структурно-механические свойства. Порошки лекарственных веществ обычной степени измельчения получали просеиванием через сита с размером ячеек от 125 до 100 мкм, а микронизированные — в струйной мельнице С 1266—00.

Затем определена скорость высвобождения салициловой кислоты, преднизолона и гидрокортизона из мазей в зависимости от степени дисперсности лекарственных веществ, структурно-механических свойств и природы мазевых основ. Скорость высвобождения лекарственных веществ из мазей оценивали методом равновесного диализа, который проводили в дистиллированную воду при температуре 32°. Диализная мембрана была представлена диметилполисилоксановой полимерной пленкой толщиной 110 мкм. Полученные результаты представлены в таблице.

Установлено, что мази, содержащие микронизированную салициловую кислоту, преднизолон и гидрокортизон имеют большие значения предельного напряжения сдвига и пластической вязкости, чем мази, в состав которых входят эти же лекарственные вещества обычной степени измельчения. При диализе исследуемых мазей лучшей высвобождающей способностью обладают те из них, которые содержат микронизированные лекарственные вещества, несмотря на увеличение предельного напряжения сдвига и пластической вязкости.

Таблица

### Изменение скорости высвобождения салициловой кислоты, преднизолона и гидрокортизона в зависимости от структурно-механических свойств мазей и степени дисперсности лекарственных веществ

Мазевая основа	Концентрация лекарственного вещества в мази	Лекарственное вещество		Пластическая вязкость (в паузах)	Предельное напряжение сдвига (в дин/см <sup>2</sup> )	Количество (в мкг/мл) лекарственного вещества в диализате в зависимости от времени взятия проб (в часах)								
		обычной степени измельчения	микронизированное			1	2	3	4	5	6	24		
Вазелин	—	—	—	192	536	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Салициловая кислота 10%	—	+	276	820	12	35	60	84	109	137	297	—	—
		+	—	235	656	7	24	41	58	75	93	154	—	—
	Преднизолон 0,5%	—	+	223	584	—	0,8	1,8	2,9	4,0	5,1	13,2	—	—
		+	—	207	552	—	—	1,0	1,7	2,4	3,2	8,9	—	—
	Гидрокортизон 2,5%	—	+	246	728	0,7	1,9	3,0	4,2	5,5	6,8	15,4	—	—
		+	—	220	616	—	1,2	2,0	2,8	3,6	4,5	10,7	—	—
Эсилон-аэросильная основа	—	—	—	35	82	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Салициловая кислота 10%	—	+	47,3	98,4	7	26	44	63	82	100	234	—	—
		+	—	39,8	90,2	4	12	34	47	62	76	128	—	—
	Преднизолон 0,5%	—	+	36,8	89,6	—	0,7	1,5	2,2	3,0	3,8	11,2	—	—
		+	—	35,5	84,8	—	—	0,8	1,3	1,8	2,4	7,5	—	—
	Гидрокортизон 2,5%	—	+	40,4	92,8	0,7	1,7	2,5	3,6	4,4	5,5	14,6	—	—
		+	—	36,1	88,0	—	0,8	1,5	2,2	2,9	3,6	9,1	—	—

### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МАЗИ С ФУЗИДИН-НАТРИЕМ

Г. П. ГРЯДУНОВА, Э. З. КАГАН

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова  
Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков

Вопрос создания лекарственных форм с антибиотиками в настоящее время рассматривается как весьма важная область фармацевтической технологии, связанная со специфическими свойствами антибиотиков как лекарственных препаратов.

При получении мазей с антибиотиками особое значение приобретает правильный выбор мазевой основы. Установлено, что от состава мазевой основы, ее химической природы, структурно-механических свойств зависит скорость и полнота отдачи из мази лекарственного вещества. Наша промышленность большую часть мазей с антибиотиками выпускает на ланолино-вазелиновой основе. Эта основа легко сплавляется,



стерилизуется и смешивается с кожным экссудатом. Однако у ланолино-вазелиновой основы отмечено самое низкое значение резорбции по сравнению с другими основами, чаще отмечаются симптомы аллергии и раздражения кожи и слизистых.

Учитывая большой интерес дерматологов к мазям с антибиотиками, мы поставили перед собой задачу провести исследования по созданию мази с фузидин-натрием. Антибиотик фузидин-натрий эффективен в отношении устойчивых к другим антибиотикам формам грамположительных микроорганизмов. В форме мази применяется для лечения пиодермии, абсцессов, фурункулезов, инфицированных ожогов и ран.

При получении мазей в качестве мазевых основ были использованы следующие составы: ПЭО 400—80% + ПЭО 1500—20%; ПЭО 400—62% + ПЭО 1500—31% + твин—80—7%; ПЭО 400—62% + ПЭО 4000—31% + твин—80—7%; ПЭО—400—57,5% + ПЭО 1500—20% + ПЭО 4000—22,5%, абсорбционная основа ХНИХФИ. Образцы мазей готовили с исходной активностью 20 000 мкг в 1 г мази (по типу суспензии).

Биологическую активность фузидин-натрия определяли в момент изготовления и через 3, 6 и 12 месяцев в алюминиевых тубах при комнатной температуре. Количественную оценку фузидин-натрия проводили методом диффузии в агар в зоне угнетения тест-микроба (*Bacillus tyroideus*, НВ — гладкая форма).

Результаты исследований показали, что фузидин-натрий не изменяет биологической активности по истечении года хранения мазей как на абсорбционной основе ХНИХФИ, так и на полиэтиленоксидных основах.

При изучении диффузии и резорбции фузидин-натрия из различных мазевых основ был применен биологический метод, используемый при количественном определении. В опытах *in vitro* было установлено, что мазевые основы различаются по полноте отдачи фузидин-натрия в процессе инкубации. Наибольшие зоны подавления тест-микроба были отмечены у мазей на гидрофильных основах, несколько меньшие зоны — на абсорбционной основе ХНИХФИ.

Опыты по резорбции фузидин-натрия *in vivo* проводили на кроликах из расчета 150 мг антибиотика на 1 кг веса животного (средний вес кролика 3,7 кг). Концентрацию фузидин-натрия в сыворотке крови определяли через 1, 3 и 5 часов наложения мази. При этом было установлено, что характер мазевой основы не оказывает влияния на скорость отдачи фузидин-натрия из мазей и концентрация антибиотика в крови животного сохраняется на одном, постоянном уровне, который достигается через 1 час после нанесения мази.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НОВОБИОЦИНА

Г. Ш. ОРЛОВА, И. С. АЖГИХИН, В. М. ПЕЧЕННИКОВ, В. Г. ГАНДЕЛЬ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Основным критерием влияния переменных факторов лекарственной формы (вид лекарственной формы, вспомогательные вещества, технология и т. д.) на процесс абсорбции препарата, а, следовательно, и на фармакотерапевтическую активность является биологическая доступность. Для определения биологической доступности мы применили метод расчета концентрации новобиоцина в крови животных после многократного назначения его в виде разработанных нами лекарственных форм (суппозитории, ректальные мази, сиропы, капсулы, таблетки) по Z. Krowczynski.

В качестве стандартной лекарственной формы мы использовали раствор новобиоцина в воде для перорального применения (в случае таблеток, капсул и сиропа) в виде микроклизм (в случае суппозитория и ректальных мазей), содержащие равные количества препарата. В опыте использовали кроликов породы Шиншилла весом 2,3—2,5 кг.

Достижение устойчивого содержания антибиотика в крови кроликов наступало после пятикратного назначения препарата в исследуемой лекарственной форме, что контролировалось трехкратным забором крови из ушной вены животных. После достижения устойчивого содержания антибиотика в крови животных нами через стандартный интервал времени назначался препарат в исследуемой лекарственной

форме с забором крови для анализа через 1,5 часа после назначения (ректальные лекарственные формы) и через 2 часа (пероральные лекарственные формы), т. е. в период достижения максимальной концентрации новобиоцина в крови, которая определялась нами в предварительном опыте.

Расчет биологической доступности проводили по формуле:

$$СБД = \frac{C_{\text{макс}}^x \cdot D_c \cdot T_x \cdot 100\%}{C_{\text{макс}}^c \cdot D_x \cdot T_c}$$

где СБД — степень биологической доступности,  $C_{\text{макс}}^x$  — максимальная концентрация антибиотика в крови в исследуемой лекарственной форме,  $D_c$  — содержание препарата в стандартной лекарственной форме,  $T_x$  — интервальное время назначения препарата в исследуемой лекарственной форме,  $C_{\text{макс}}^c$  — максимальная концентрация препарата в крови в стандартной лекарственной форме,  $D_x$  — содержание препарата в исследуемой лекарственной форме,  $T_c$  — интервальное время назначения препарата в стандартной лекарственной форме.

Данные определения биологической доступности представлены в таблице.

Таблица  
Степень биологической доступности новобиоцина для различных  
лекарственных форм

	Лекарственная форма				
	суппозитории	ректальные мази	сиропы	капсулы	таблетки
Степень биологической доступности, %	79,6	74,2	76,8	71,7	67,4

Проведенные исследования показали, что биологическая доступность новобиоцина в определенной степени зависит от вида лекарственной формы. В данном эксперименте установлено, что по этому критерию наиболее предпочтительными являются суппозитории и сиропы.

#### ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕННЫХ ФАКТОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА КИНЕТИКУ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ТАБЛЕТОК И ВСАСЫВАНИЕ САЛИЦИЛАМИДА, ПАРАЦЕТАМОЛА И ФЕНАЦЕТИНА

И. М. ТРИГУБЕНКО

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Среди переменных факторов лекарственной формы, влияющих на кинетику высвобождения препарата и его всасывание, как известно, наиболее существенными являются вспомогательные вещества, степень дисперсности препарата и технологические процессы. Это обязывает при разработке лекарственной формы препарата уделять изучению этих факторов особое внимание (А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, 1974).

Таблетки салициламида, парацетамола и фенацетина весом по 0,25 г готовили методом прямого прессования на гидравлическом прессе при двух давлениях: 1200 и 3800 кг/см<sup>2</sup> (диаметр пуансона 9 мм). В качестве вспомогательных веществ использовали натрия гидрокарбонат, лимонную кислоту, сорбит, крахмал, порошок целлюлозы, стеарат магния, стеариновую кислоту в различных количественных соотношениях.



Салициламид вводили в состав таблеток с размером частиц более 0,25 мм и менее 0,1 мм, парацетамол — меньше 0,1 мм, фенацетин в виде фармакопейного препарата. Получить таблетки парацетамола размером частиц более 0,25 мм не удалось.

Вспомогательные вещества соответствовали требованиям ГФ-X изд. и ГОСТ. Критерием выбора наиболее рациональных прописей для дальнейшего исследования служили следующие технологические характеристики: время распадаемости, прочность и истираемость, определяемые на приборе Эрвека типа ТВТ. Дополнительно нами определена скорость высвобождения салициламида и парацетамола из таблеток по первому методу фармакопей США (USP XVIII, стр. 934) при скорости вращения корзинки 120 об/мин.

Полученные данные свидетельствуют о том, что скорость высвобождения препаратов из таблеток зависит в первую очередь от природы вспомогательных веществ и степени дисперсности препарата. Смесь сорбита с крахмалом способствует наилучшей скорости высвобождения салициламида (188,8 мкг/мл при размере частиц более 0,25 мм и 160,0 мкг/мл при размере частиц менее 0,1 мм), затем идут заводские таблетки (133,5 мкг/мл), микрокристаллическая целлюлоза (70,0 мкг/мл при размере частиц более 0,25 мм и 86,0 мкг/мл при размере частиц менее 0,1 мм) и смесь гидрокарбоната натрия с лимонной кислотой (48,8 мкг/мл) и через 60 мин. после отбора проб.

Микрокристаллическая целлюлоза способствует более быстрому переходу парацетамола в раствор (143,6 мкг/мл по сравнению с сорбитом (113,6 мкг/мл) и приравнивается к таблеткам заводского производства после 60 мин. отбора проб.

Давление прессования равное 3800 кг/см<sup>2</sup> замедляет скорость высвобождения салициламида и парацетамола во всех случаях.

Опыты *in vitro* лишь со значительной приближенностью могут быть распространены на процессы всасывания в живом организме и поэтому для полной характеристики лекарственной формы нами проведены опыты *in vivo*.

В каждом опыте использовали по 3 кролика.

Салициламид назначали из расчета 250 мг, а парацетамол и фенацетин 300 мг на 1 кг веса животного. В качестве контроля использовали таблетки заводского производства. Скорость и интенсивность всасывания определяли путем забора крови через одинаковые интервалы времени для каждого опыта.

Количественное определение салициламида в плазме крови проводили спектрофотометрически по методу G. Levy и T. Matsuzawa (1966).

Количественное определение N-ацетил-p-аминофенола при назначении парацетамола и фенацетина проводили спектрофотометрически по методу V. Brodie и J. Axelrod (1948) на спектрофотометре СФ-4А.

Препараты обнаруживаются в плазме крови кроликов через 15 минут после введения с последующим нарастанием концентрации веществ.

Микрокристаллическая целлюлоза и сорбит замедляют скорость всасывания салициламида (при размере частиц менее 0,1 мм после 120 мин. концентрация салициламида составляет  $83,00 \pm 3,23$  и  $98,00 \pm 17,68$  мкг/мл, а при размере частиц более 0,25 мм  $61,00 \pm 3,40$  и  $78,00 \pm 2,78$  мкг/мл соответственно для микрокристаллической целлюлозы и сорбита), в то время как концентрация препарата при назначении заводских таблеток равна  $179,00 \pm 2,70$  мкг/мл.

Смесь сорбита с порошком целлюлозы при изготовлении таблеток парацетамола значительно ускоряет процесс всасывания парацетамола по сравнению с заводскими таблетками. Концентрация N-ацетил-p-аминофенола в плазме составляет соответственно:  $12,00 \pm 3,25$ ;  $32,00 \pm 4,98$ ;  $52,00 \pm 4,98$  и  $85,00 \pm 4,79$  мкг/мл через 15, 30, 60, 120 минут, в то время, как при назначении заводских таблеток оно составляет  $11,40 \pm 1,05$ ;  $26,20 \pm 2,00$ ;  $46,80 \pm 0,80$  и  $72,50 \pm 1,50$  мкг/мл.

Микрокристаллическая целлюлоза несколько замедляет скорость всасывания парацетамола по сравнению с заводскими таблетками.

Существенной разницы между концентрациями N-ацетил-p-аминофенола в таблетках фенацетина, приготовленных на сорбите и заводских таблетках, не отмечается.

На основе проведенных экспериментов можно утверждать, что переменные факторы (вспомогательные вещества, дисперсность и давление прессования) оказывают влияние на кинетику высвобождения из таблеток и всасывания салициламида, парацетамола и фенацетина.

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПТЕРИКСИНА, ДИГИДРОСАМИДИНА

Г. И. АКСЕНОВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Целью настоящей работы является получение и сравнительная биофармацевтическая оценка лекарственных форм птериксина, дигидросамидина — новых лекарственных препаратов, обладающих выраженным сосудорасширяющим, спазмолитическим действием.

В качестве основного метода оценки качества лекарств предложен тест обнаружения препарата (или его метаболита) в крови. Для исследования биологической доступности птериксина, дигидросамидина, после назначения таблеток, инъекций и суппозиторий, мы изучили характер метаболизма препаратов в живом организме.

В опытах на животных (крысы) нами установлено, что общим продуктом метаболизма, указанных соединений, как в крови, так и в суточной моче животных, после перорального, ректального и парентерального назначения препарата является келлактон, идентифицированный нами с помощью УФ, ИК и ЯМР спектроскопии.

Учитывая возможные межвидовые различия метаболизма препаратов, мы исследовали метаболизм птериксина в биожидкостях человека.

Продукт метаболизма выделяли из суточной мочи и крови человека после перорального назначения птериксина в дозе на прием 50 мг. Из крови выделено 2 вещества, из мочи 5 хроматографически индивидуальных веществ.

Общим продуктом метаболизма птериксина в крови и суточной моче человека после перорального назначения препарата является келлактон, идентифицированный по данным УФ, ИК и ЯМР спектров.

По разработанной нами методике спектрофотометрического определения келлактона в крови изучено всасывание птериксина, дигидросамидина после назначения их в различных лекарственных формах.

Исследование проводили на крысах-самках весом от 150 до 180 г. Препарат вводили в дозе 50 мг/кг веса животного. Как показали результаты экспериментального исследования, при введении препаратов в виде таблеток келлактон обнаруживается в крови через 15 минут. Аналогично процесс всасывания происходит в организме человека, продукт метаболизма — келлактон появляется в крови через 15 минут после приема таблетированной лекарственной формы в дозе 50 мг на прием. Максимальная концентрация келлактона в тех и других случаях достигается через 1 час после введения препарата. Введение внутримышечного раствора птериксина, дигидросамидина в абрикосовом масле келлактона обнаруживается через 30 минут. Максимальная концентрация достигается через 2 часа после введения.

При внутримышечном введении препарата в растворе абрикосового масла с добавлением солилизатора бензилбензоата, келлактон обнаруживается через 15 минут после введения препарата. Максимальная концентрация в крови достигается через час после введения.

При ректальном введении птериксина, дигидросамидина с применением масла-какао ГХМ5Т, через 5 минут после введения в крови крыс обнаруживается келлактон и препарат в неизменном виде. Концентрация препарата в крови выше концентрации келлактона.

Полученные экспериментальные данные подтверждают зависимость всасывания, выделения препаратов, а также характера метаболизма от вида лекарственной формы.



## ОЦЕНКА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЭФФЕКТА СКЕЛЕТНЫХ ТАБЛЕТОК ИЗОНИАЗИДА И ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КИНЕТИКУ ОСВОБОЖДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Е. Ф. СЕЛЕЗНЕВ

Рязанский медицинский институт имени академика И. П. Павлова

В современной химиотерапии туберкулеза изониазиду принадлежит ведущее место. Исследования отечественных и зарубежных ученых последних лет по выяснению зависимости бактериостатического эффекта препарата от уровня концентрации его в крови и от продолжительности контакта с микробактериями туберкулеза поставили вопрос об использовании изониазида в лекарственной форме пролонгированного действия. В этой связи, несомненно, большой интерес представляет изучение таблетированных депо-форм препарата, поскольку их путь введения прост и удобен.

В основу разработки препарата был положен принцип скелетной структуры. Доза изониазида, предназначенная для приема средними инактиваторами, рассчитанная математически на основании фармакокинетических параметров, приведенных Г. А. Смирновым (1969), составила 0,4 г.

В качестве скелетообразующего материала была выбрана этилцеллюлоза, обеспечивающая воспроизводимость скорости освобождения препарата в широком диапазоне режимов прессования.

В процессе разработки технологии изучалось влияние давления прессования, granulометрического состава таблетированного материала, формы таблеток, дисперсности частиц этилцеллюлозы на скорость освобождения препарата.

Этот процесс в лабораторных условиях изучался с помощью модифицированного аппарата Леви путем определения освобожденного количества препарата через 1—2—4—6—8 часовые интервалы. Предварительные исследования показали, что освобождение изониазида как в водной среде, так и в искусственных желудочно-кишечных жидкостях осуществляется практически на одном уровне, поэтому в качестве элюирующей жидкости использовалась вода при 37°С.

Количество выделявшегося препарата определялось гравиметрическим методом.

Изучение влияния величины частиц этилцеллюлозы в пределах  $0,5 \pm 0,3$  мм;  $0,3 \pm 0,1$  и 0,1 мм, усилия прессования таблетированной массы в интервале от 500 до 3000 кг/см<sup>2</sup>, фракционного состава гранул в пределах  $1,5 \pm 1,0$  мм;  $1,0 \pm 0,5$  мм;  $0,5 \pm 0,2$  мм; на скорость освобождения препарата показало, что во всех исследуемых случаях процесс освобождения был постоянным, в то же время форма таблеток является фактором, определяющим этот параметр.

Таблетки двояковыпуклой формы обладают более выраженным пролонгированным эффектом по сравнению с плоскими. Уменьшение их диаметра соответственно приводит к снижению скорости освобождения препарата.

Оценка пролонгированного эффекта изониазида в условиях проводилась на собаках методом, разработанным автором, путем определения остаточного содержания препарата в таблетках через 1—4—6 часов после введения их животным.

При сравнении полученных результатов с соответствующими по времени данными испытания *in vitro* оказалось, что различия между ними не превышали 2,5% в пересчете на общее содержание препарата в таблетке. Это говорит об удовлетворительных свойствах лабораторного метода испытания и указывает на приемлемость выбранной технологической модели.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЯДА ФАКТОРОВ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ МАЗЕЙ

В. М. ГРЕЦКИЙ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Многочисленные данные литературы, посвященные фармакокинетике мазей, часто опираются на результаты, полученные в экспериментах *in vitro*, или *in vivo*, без последующего подтверждения исследованиями в условиях клиники. Это является существенным недостатком представленных исследований.

Клинические испытания 5% и 10% мазей дерматола, приготовленных на вазелине, эмульсиях воды в вазелине, стабилизированных пентолом, сорбитанолеатом или эмульгатором Т<sub>2</sub>, показали, что 5% мази на эмульсионных основах, стабилизированных пентолом или сорбитанолеатом, дают такой же терапевтический эффект, что и 10% мази на эмульсионной основе с эмульгатором Т<sub>2</sub> или вазелине. Наблюдения проводились на группе в 209 больных. Этот факт указывает в первую очередь на то, что природа ПАВ оказывает существенное влияние на фармакокинетику мазей. Но не только свойства ПАВ, введенного в основу, оказывают влияние на активность мази. Последующие испытания показали, что каждый из компонентов основы оказывает свое специфическое влияние на фармакокинетику мазей.

В условиях клиники при применении мази синэстрола на эмульсионной основе типа м/в, содержащей олигоэфир-34, было обнаружено достоверное увеличение эстрадиола и суммы эстрогенов в моче больных дерматозами себорейного происхождения. При исследовании мази метилтестостерона на эмульсионной основе типа м/в, содержащей олигоэфир-35, также наблюдалось достоверное увеличение в моче больных тестостерона по сравнению с его содержанием до лечения. Аналогичные результаты были получены при применении мазей синэстрола и метилтестостерона на эмульсионной основе типа м/в, содержащей олигоэфир-42. Для приготовления мазевых основ были использованы ПАВ одной и той же природы и в одинаковых количествах.

Однако, при применении мазей синэстрола на основе с олигоэфиром — 35 и при применении метилтестостерона на основе с олигоэфиром-34 достаточно высокой их эффективности не наблюдалось.

При проведении сравнительных исследований активности мазей синэстрола и метилтестостерона на эмульсионных основах типа в/м, стабилизированных лаурином, заметного увеличения эстрогенов или андрогенов в моче больных также не отмечено.

С целью исследования влияния степени измельчения лекарственного вещества на фармакокинетику мазей были приготовлены мази сульфаниламидных препаратов путем их смешивания с основой. Затем мази разделяли на равные части и одну часть подвергали гомогенизации путем озвучивания. Для этого была сконструирована специальная установка. Длину звуковой волны и экспозицию рассчитывали, предварительно определив вязкость и другие показатели мазей. До и после гомогенизации определяли размеры частиц лекарственных веществ в мазах. Степень измельчения препаратов в мазах, подвергнутых гомогенизации, уменьшалась в 10—12 раз и достигала отдельных микрон. Сравнительное исследование мазей, не подвергнутых гомогенизации и гомогенизированных, показало, что уменьшая размеры частиц лекарственных препаратов в мазах, можно добиваться высокого их терапевтического эффекта при значительном снижении действующего вещества. Так, уменьшая концентрацию действующих веществ в 2—2,5 раза и подвергая мази озвучиванию, мы добивались той же их эффективности, что и при применении мазей с высоким содержанием неизмельченных лекарственных препаратов.

Следовательно, путем изменения степени дисперсности лекарственного вещества в мази также можно добиваться ее высокой эффективности при применении меньших доз препарата.



## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНСЕРВАНТОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ВСАСЫВАЕМОСТИ СУЛЬФАЦИЛА НАТРИЯ ИЗ МАЗЕЙ В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Т. С. КОНДРАТЬЕВА, И. Я. ШАХМЕЙСТЕР, Л. А. ИВАНОВА, Т. В. ДЕНИСОВА

*Г Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Микробиологическими исследованиями установлено, что мази в значительной степени подвержены порче под влиянием бактерий, грибов, плесеней. С целью их стабилизации наряду с другими мероприятиями, предотвращающими микробное загрязнение мазей, необходимо консервирование. Введение любого вспомогательного вещества в состав лекарства способно изменять характер действия лекарственного вещества. Поэтому необходимо тщательное изучение влияния любого вспомогательного вещества на высвобождение лекарственных препаратов.

В связи с тем, что метод диализа через мембрану в модельную среду дает ориентировочные результаты, окончательные выводы о высвобождении лекарственных препаратов из лекарств можно сделать только в опытах на животных. С этой целью нами была изучена всасываемость сульфацила натрия из 10% мазей, приготовленных на вазелине, вазелин-ланолине, основе с эмульгатором Т-2, эмульсионной основе типа м/в состава: масло подсолнечное — 20,0, ДЭГ — стеарат — 20,0, парафин твердый — 6,0, — лаурил сульфат — 0,8, вода дистиллированная до 100,0 (основа № 1) и гидрофильной основе — 5% растворе метилцеллюлозы (МЦ), с добавлением в качестве консерванта 0,01% додецилдиметилбензиламмония хлорид (ДМДБАХ) и 0,2% сорбиновой кислоты. Контролем служили мази без консервантов.

Ранее нами было установлено, что при сохранении консервирующей активности ДМДБАХ в основе № 1 снижалось его количественное содержание через 24 часа после приготовления мази, что, вероятно, объясняется взаимодействием между ДМДБАХ и эмульгатором — натрий лаурилсульфатом. Однако эта основа была использована в опытах на животных, т. к. представляло интерес исследовать влияние ДМДБАХ (ПАВ) на интенсивность всасывания сульфацила натрия из этой основы в первые 24 часа после введения консерванта.

Исследования проводили на кроликах породы Шиншилла весом 2,9—3,1 кг на базе ЦНИЛа им. С. И. Чечулина I ММИ им. И. М. Сеченова методом пламенной фотометрии по иону натрия. Каждый образец мази был изучен на пяти кроликах (всего 50 кроликов, из них 25 контрольных).

В итоге исследований мы получили данные о том, что при введении 0,01% ДМДБАХ и сорбиновой кислоты в испытуемые мази заметных закономерных изменений в повышении всасываемости сульфацила натрия через 1, 3, 5, 10, 16, и 24 часа после нанесения мази не наблюдается.

Результаты исследований свидетельствовали о низких резорбирующих свойствах вазелина. В данном случае во всех испытуемых образцах концентрация ионов натрия в плазме крови сохранялась на одном уровне с фоном в течение всего опыта. Установленные закономерности всасываемости из вазелин-ланолиновой основы с эмульгатором Т-2 позволили прийти к заключению, что максимальные концентрации ионов натрия в плазме крови обнаруживаются через 10 и 16 часов после нанесения мазей на кожу кроликов. Из мази, приготовленной на гидрофильной основе (5% раствор МЦ), увеличение ионов натрия в плазме крови было отмечено лишь через 16 часов после нанесения мази как в случае включения в мазь консервантов, так и без их использования.

В то же время нам удалось установить определенное влияние ДМДБАХ на всасываемость сульфацила натрия из мази, приготовленной на основе № 1. Через 3 часа после нанесения ее было зарегистрировано увеличение концентрации ионов натрия в плазме крови на 20 мг% больше, чем в контроле. Кроме того отмечено, что под влиянием ДМДБАХ наблюдалась более продолжительная всасываемость ионов натрия, что выразилось повышением их содержания не только через 5, но и через 10 и 16 часов.

Полученные нами данные не противоречат результатам других авторов при исследовании мазей, приготовленных на основах аналогичного состава, но не содержащих консервантов.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о том, что сорбиновая кислота (0,2%) и ДМДБАХ (0,01%) не оказывают существенного влияния на интенсивность всасывания сульфацила натрия (модель) из мазей, приготовленных на испытуемых основах. Некоторое исключение составляет мазь на основе № 1, консервированная ДМДБАХ. Однако отмеченное нами влияние ДМДБАХ на интенсивность всасываемости сульфацила натрия из мази, прекращается к 24-часовой экспозиции.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ ОСВОБОЖДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ АБСОРБЦИОННЫХ ОСНОВ, СОДЕРЖАЩИХ СПИРТЫ ШЕРСТЯНОГО ВОСКА

Г. П. ГРЯДУНОВА, М. А. ТРУНОВА

*Г Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

При накожном применении мазей терапевтическая активность лекарственных веществ зависит от скорости и полноты освобождения действующего вещества из лекарственной формы.

Мы поставили перед собой задачу изучить скорость освобождения некоторых сульфаниламидных препаратов в зависимости от степени дисперсности, растворимости в воде и концентрации, а также вида применяемой мазевой основы и ее структурно-механических свойств. Освобождение препаратов определяли методом диффузии действующих веществ через целлофановую мембрану в водную среду с последующим определением максимума поглощения этих веществ в УФ-области спектра.

В качестве мазевых основ использовали сплавы спиртов шерстяного воска (15 ч.) с вазелином и гидрогенизатом подсолнечного масла (85 ч.), абсорбционную основу ХНИХФИ и ланолино-вазелиновую основу (1:9).

Лекарственные препараты — стрептоцид белый, норсульфазол и натрия сульфацил использовали в двух формах измельчения. Микронизированная форма лекарственных веществ получена измельчением обычной (размер частиц до 100—125 мкм) в струйной мельнице, обеспечивающей измельчение до размера частиц 2—10 мкм.

Образцы сульфаниламидных суспензионных мазей готовили в концентрации 1, 2, 5, и 10%. Структурно-механические свойства основ и мазей исследованы на ротационном вискозиметре РВ-8 при температуре 20°. Реограммы течения мазей с микронизированной формой лекарственных препаратов имеют более высокие значения пластической вязкости и предельного напряжения сдвига по сравнению с обычной формой. Эти параметры возрастают с увеличением процентного содержания лекарственных веществ в мазях.

Установлено, что максимальная скорость освобождения всех трех лекарственных веществ в течение 30—180 мин. диализа при температуре +32° наблюдается из абсорбционной основы, состоящей из гидрогенизата подсолнечного масла и спиртов шерстяного воска и наименьшая скорость освобождения отмечена из абсорбционной основы ХНИХФИ. Количественная оценка скорости освобождения изучаемых сульфаниламидных препаратов из мазей показала, что она в большей степени зависит от степени измельчения лекарственных веществ и их растворимости в воде, чем от структурно-механических свойств мазевых основ.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ОСВОБОЖДЕНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ

Т. Н. СИДОРОВИЧ, В. М. ГРЕЦКИЙ, А. З. КНИЖНИК, Г. В. МИХАЙЛОВА

*Г Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

В данной работе путем диализа проведено исследование интенсивности высвобождения сульфадимезина и уросульфана из мазей и суппозиторий, приготовленных на различных основах. Диализ проводили через целлофановую пленку одинаковой тол-



шины при температуре  $32 \pm 0,2^\circ$ , используя методику, описанную в работах В. М. Грецкого и др. Об интенсивности освобождения препаратов судили по результатам количественного их определения в диализате фотоколориметрическим методом с помощью ФЭК Н-54 ( в кюветках с толщиной слоя 10 мм при светофильтре № 3). Результаты исследования влияния природы жира и ПАВ на интенсивность высвобождения сульфаниламидов из мазей приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние природы жира и ПАВ на интенсивность высвобождения сульфаниламидов из мазей

Основа содержащая	Концентрация в диализате (мкг/мл)							
	Сульфадимезина				Уросульфана			
	Время диализа (мин)							
	30	60	90	120	30	60	90	120
Эмульгатор — пентол								
Кокосовое масло . . . . .	19,0	40,0	66,5	79,0	300,0	880,0	1130,0	1200,0
ГПМ . . . . .	42,0	66,5	67,5	70,0	180,0	500,0	790,0	900,0
Эмульгатор — сорбитанолеат								
Кокосовое масло . . . . .	21,5	32,0	46,0	56,0	42,5	112,5	230,5	530,5
ГПМ . . . . .	17,0	28,5	52,0	53,0	120,0	180,0	430,0	760,0
Эмульгатор — ланолин								
Вазелин . . . . .	16,5	28,5	39,5	47,5	40,0	110,0	180,0	200,0

Полученные результаты (табл. 1) позволяют сделать вывод, что наиболее интенсивное высвобождение сульфадимезина наблюдается из основы, содержащей гидрогенизированное подсолнечное масло и пентол. Уросульфан наиболее интенсивно высвобождается из основ, содержащих кокосовое масло и пентол. Следовательно, сравнивая данные таблицы 1, можно сделать вывод, что на скорость и полноту высвобождения сульфаниламидов влияет как природа жира, так и природа ПАВ, входящих в состав основы. Для выяснения влияния количества пентола на интенсивность высвобождения сульфаниламидов были приготовлены мази сульфадимезина и уросульфана на основах, содержащих разное количество ПАВ. Результаты диализа этих мазей приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Влияние количества пентола на интенсивность высвобождения сульфадимезина из мазей на основе, содержащей ГПМ

Концентрация пентола (%)	Концентрация препарата в диализате (мкг/мл)			
	Время диализа (мин.)			
	30	60	90	120
3	31,8	46,2	57,3	61,4
5	42,0	66,5	67,5	70,0
7,5	44,0	68,7	71,3	76,5
10	39,2	56,4	67,7	76,3

Анализ данных таблиц 2 и 3 показывает, что наиболее интенсивное высвобождение сульфадимезина и уросульфана из мазей наблюдается при концентрации пентола в мази 5%.

Таблица 3

Влияние количества пентола на интенсивность высвобождения уросульфана из мазей на основе, содержащей кокосовое масло

Концентрация пентола (%)	Концентрация уросульфана в диализате (мкг/мл)			
	Время диализа			
	30	60	90	120
3	300,0	680,0	930,0	980,0
5	300,0	880,0	1130,0	1200,0
7,5	500,0	650,0	1200,0	1200,0
10	460,0	600,0	1020,0	1120,0

При малых концентрациях пентола (3%) скорость и полнота выделения сульфаниламидов из мазей более низкие; увеличение концентрации пентола в мази (до 10%) не приводит к сколько-нибудь значительному увеличению концентрации препаратов в диализате.

ЗАВИСИМОСТЬ СКОРОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИФфуЗИИ В СТУДНЯХ ОТ ИХ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

МОХАМЕД САЛАМА МОХАМЕД, А. А. АБРАМЗОН, И. Я. ГУРЕВИЧ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Резорбция лекарственных веществ из фармацевтических препаратов, представляющих собой студни (например, суппозитории, пасты и т. д.) является функцией молекулярной диффузии. Несмотря на это диффузия молекул лекарств в студнях практически не изучена.

Несмотря на высокую вязкость студней полимеров, скорость диффузии низкомолекулярных частиц (ионы, молекулы) в них не принципиально отличается от аналогичного процесса в соответствующем чистом жидком растворителе, хотя вязкость повышается на много порядков. Скорость диффузии лишь несколько понижается с повышением концентрации студня. Это обусловлено «каркасной» структурой студня, а также уменьшением скорости собственной диффузии в уплотненном сольватном слое.

Изучению диффузии различных веществ в студнях полимеров посвящено ряд работ. Так, в работе Лангдона и Томаса дается уравнение, описывающее соотношение коэффициентов молекулярной диффузии в студнях агар-агара и в воде. Однако в этой работе нет указаний на зависимость скорости молекулярной диффузии в студнях от их геометрических параметров. Изучению этой проблемы и посвящено наше исследование.

Учитывая, что поверхность сечения объема студня, приходящаяся на одно элементарное звено полимера, составляет  $(V_э)^{2/3}$  и что объем элементарного звена полимера  $(V_{эв})$ , тогда соотношение коэффициентов молекулярной диффузии в студне  $D_c$  и в воде  $D_в$  должно быть равно отношению свободной площади сечения в студнях  $(V_э)^{2/3} - (V_{эв})^{2/3}$  к общей площади приходящегося на одно элементарное звено, т. е.

$$\left(\frac{D_c}{D_в}\right) = \frac{(V_э)^{2/3} - (V_{эв})^{2/3}}{(V_э)^{2/3}} = 1 - \left(\frac{V_{эв}}{V_э}\right)^{2/3}$$

Сопоставление рассчитанных значений  $\left(\frac{D_c}{D_в}\right)$  теор. по приведенному уравнению проводили как с полученными нами экспериментальными данными, так и с литературными.



Исследование диффузии в студнях проводили по следующей методике: определенное количество горячего раствора полимера, содержащего 0,1% красителя, помещали в стеклянные трубки одинакового диаметра (1 см), закрытые с одного конца полиэтиленовой пробкой. После застудневания полимера с красителем в трубки наливали раствор того же полимера (в разных концентрациях) при температуре, не вызывающей разрушения поверхности студня с красителем. После этого трубки закрывали и оставляли в термостате при 25°С. Через пять суток студень выталкивали с помощью стеклянной палочки, разрезали с помощью делителя на участки толщиной 2 мм и проводили определение концентрации красителя в каждом участке колориметрическим способом.

Константу молекулярной диффузии в студне полимера  $D_c$  рассчитывали по формуле

$$\frac{C_2}{C_1} = e - \frac{x_2^2 - x_1^2}{4\tau D_c}$$

где  $C_1$  и  $C_2$  — концентрация красителя на расстоянии  $X_1$  и  $X_2$  от точки начала отсчета и  $\tau$  — время диффузии в секундах.

Полное совпадение экспериментальных и рассчитанных значений отношений  $\left(\frac{D_c}{D_b}\right)$  подтверждает правильность разработанного нами уравнения, выражающего зависимости скорости молекулярной диффузии от геометрических параметров структуры студней.

## О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЗЕЙ В ФОРМЕ КАРАНДАШЕЙ

Н. Ф. КОНОНИХИНА, О. В. ЧУЙКО, Е. Н. ЧУЙКО

Пятигорский фармацевтический институт  
Краснодарское аптечное управление

Исследования проводились в направлении расширения номенклатуры мазевых карандашей с моделированием их свойств в зависимости от характера терапевтического назначения — поверхностного или проникающего действия.

Из основообразующих композиций для мазевых карандашей были отобраны системы, обеспечивающие быстрое освобождение препаратов для лекформ проникающего действия (с новокаином и салициловой кислотой) и замедленное освобождение — для лекформ поверхностного действия (с серой, ксероформом и дерматолом). Оценку основ проводили по скорости освобождения препаратов в желатиновый гель. В результате была отобрана серия удовлетворительных по формообразующим свойствам основ, среди которых наиболее приемлемыми для новокаина и салициловой кислоты оказались 11 основ (табл. 1), для дерматолола, серы и ксероформа — 10 основ (табл. 2). На этих основах были приготовлены мазевые карандаши с содержанием действующих веществ в количестве от 1% до 10% с использованием методов выливания и прессования аналогично получению цилиндрических суппозиторияев. Полученные карандаши упаковывались в пластмассовые пеналы с крышкой по типу губных помад.

Сопоставление экспериментальных данных позволяет выбрать оптимальные варианты, характеризующиеся легкой отдачей лекарственных веществ и удовлетворительной мажущей способностью. Для новокаина и салициловой кислоты это, прежде всего, основы № 2, 3, 9, 5 (табл. 1). К системам с серой, дерматолом и ксероформом, обладающим хорошей мажущей способностью и достаточной прочностью, были отнесены карандаши на основах № 3, 7, 9 (табл. 2).

Полученные мазевые карандаши после апробации в клинических условиях получили положительную оценку дерматологов.

Таблица 1  
Диффузия салициловой кислоты и новокаина из карандашей на различных основах

№№ основ	Состав основы в частях	Степень диффузии в мм через 24 часа		Мажущая способность карандашей в мг.
		Салициловая кислота	Новокаин	
1	Воск желтый 1 Масло подсолнечное 3	11,0	10,1	50,33
2	Ланолин 2 Спермацет 2 Воск желтый 1 Масло подсолнечное 5 Вода дистиллированная 5	5,2	12,3	37,00
3	Спермацет 1 Воск желтый 1 Масло какао 1 Масло подсолнечное 1	2,1	10,1	14,00
4	Воск желтый 2 Масло подсолнечное 1 Масло какао 2	6,2	2,3	11,60
5	Спермацет 2 Масло подсолнечное 1 Масло какао 2	8,2	4,2	12,62
6	Спермацет 1 Воск желтый 1 Масло какао 1	4,0	6,1	10,30
7	Спермацет 2 Воск желтый 2 Масло подсолнечное 1	2,1	5,2	15,00
8	Ланолин 2 Воск желтый 1 Спермацет 2	9,2	5,3	6,60
9	Ланолин 2 Воск желтый 1 Масло подсолнечное	7,3	8,1	12,30
10	Ланолин 6 Спермацет 1 Воск желтый 6 Масло какао 4 Масло подсолнечное 18	7,1	6,1	22,80
11	Ланолин 2 Спермацет 2 Масло подсолнечное 5	7,1	6,2	37,32



Таблица 2

Определение силы деформации на излом мазевых карандашей с дерматолом, серой и ксероформом (в кг)

№№ основ	Состав основы в частях	Лекарственные вещества		
		Дерматол	Сера	Ксероформ
1	Масло какао 1 Спермацет 1	0,39	0,39	0,73
2	Масло какао 1 Спермацет 2 Парафин 2	0,57	0,62	1,00
3	Масло какао 1 Спермацет 6 Парафин 3	0,69	0,69	0,95
4	Масло какао 0,5 Спермацет 6,5 Парафин 3	0,73	0,76	
5	Масло какао 3 Спермацет 7	0,19	0,40	0,40
6	Масло какао 3 Парафин 7	0,72	0,68	0,75
7	Спермацет 3 Парафин 7	0,70	0,73	0,80
8	Масло какао 1 Парафин 9	0,87	0,76	
9	Масло какао 2 Спермацет 5 Парафин 3	0,53	0,69	0,75
10	Масло какао 1 Спермацет 1 Воск желтый 1	0,72	0,76	0,96

### ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАДИАЦИОННОЙ СТЕРИЛИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МОРФИНА, КОДЕИНА И ЭФЕДРИНА

Б. А. ЧАКЧИР, Л. Д. РЯБЫХ, С. А. ГРАЧЕВ

Использование атомной энергии в мирных целях является одной из важнейших проблем современности. Для фармацевтической науки и практики действие радиации на лекарства представляет значительный интерес прежде всего в связи с бактерицидными свойствами ионизирующих излучений.

Метод радиационной стерилизации позволяет стерилизовать термолабильные вещества и применять различные тароматериалы (например, пластмассы), обеспечивает непрерывность стерилизации и механизации на этой стадии производства. В качестве источников излучения могут использоваться продукты деления радиоактивных материалов, утилизация которых представляет определенные трудности.

В литературе имеются весьма скудные данные, касающиеся влияния ионизирующего излучения на фармацевтические препараты ациклических алкалоидов — производных фенантренизохинолина. Настоящая работа посвящена изучению возможности радиационной стерилизации препаратов морфина, кодеина и эфедрина.

Источником ионизирующего излучения служила гамма-облучательная установка (радиоактивность кобальтового  $Co^{60}$  источника около 30 000 г-экв радия). Мощность дозы, определенная дозиметром Фрике, составила  $266 \pm 3$  рад/сек.

Наличие в облученных препаратах посторонних примесей, являющихся продуктами радиолитического разложения алкалоидов, устанавливали, применяя спектрофотометрию в инфракрасной и ультрафиолетовой областях, а также хроматографию и электрофорез на бумаге в различных системах растворителей и электролитах. Величину радиолитического разложения и G (-М) алкалоидов определяли, в основном, с помощью количественного хроматографического анализа.

Для оценки биологической активности препаратов морфина до и после их облучения использовали свойство алкалоида угнетать суммационную способность центральной нервной системы. Результаты опытов, выполненных на белых мышах, позволили установить корреляционную зависимость между вводимой дозой морфина и повышением порога суммации. На основании полученных данных было выведено уравнение регрессии, что дало возможность количественно определить степень радиониндуцированной инактивации препаратов.

Влияние гамма-излучения на биологическую активность препаратов эфедрина оценивали с помощью методики регистрации артериального давления у наркотизированных хлоралозой кошек, которым вводили возрастающие дозы алкалоида. Об эффективности препаратов судили по вызываемому эфедрином повышению артериального давления в результате выброса катехоламинов и по развитию феномена тахифилаксии.

Полученные данные свидетельствовали о том, что радиационная стерилизация исследованных порошков не вызывает заметного радиолитического разложения, а также существенно не влияет на биологическую активность и токсичность препаратов. УФ и ИК-спектры, хроматограммы и электрофоретические спектры необлученных и радиостерилизованных образцов оказались идентичными. Появление в результате действия гамма-излучения окраски и спектров электронного парамагнитного резонанса связано, по-видимому, с физическими, а не с химическими эффектами радиации.

Хроматографическое и электрофоретическое исследование облученных растворов показало, что помимо исходных алкалоидов в них содержатся продукты радиолитического морфина, кодеина и эфедрина. Оптическая плотность растворов под влиянием радиации возрастала с повышением поглощенной дозы в диапазоне 260—320 нм для морфина и 220—270 нм для кодеина. В случае эфедрина наблюдалось некоторое уменьшение максимума при 287 нм.

Воздействие ионизирующего излучения на исследованные растворы приводило, в основном, к протеканию окислительных радиационно-химических превращений алкалоидов. Так, появление в ИК-спектре облученного препарата морфина полосы поглощения при  $1680 \text{ см}^{-1}$  связано с валентными колебаниями кетонных групп, сопряженных с  $C=C$  связями. Отсутствующая в спектре необлученного препарата полоса при  $1720 \text{ см}^{-1}$  отнесена к валентным колебаниям карбонила карбоксильной группы. Под влиянием радиации уменьшилась интенсивность полосы при  $1145 \text{ см}^{-1}$ , отвечающей группировке  $C-O-C$ .

В случае эфедрина возникновение интенсивного пика при  $1658 \text{ см}^{-1}$  связано с валентными колебаниями группы  $C=O$ , сопряженной с фенольным радикалом и т. д.

Величина радиационно-химического выхода разложения алкалоидов в растворах варьировала в широких пределах в зависимости от концентрации и условий облучения. Продукты радиолитического разложения морфина и эфедрина не обладали присущей данным веществам специфической активностью.

Вследствие облучения токсические свойства растворов эфедрина и кодеина снижались, а морфина, напротив, повышались. Учитывая характер радиационно-химических превращений, в качестве веществ, препятствующих неблагоприятным изменениям



физико-химических и фармакологических свойств радиостерилизованных растворов, использовали, преимущественно, различные антиоксиданты (натрия сульфат, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, аскорбиновая кислота и т. д.). Это позволило значительно уменьшить величину радиолитического разложения и снизить степень инактивации препаратов стерилизующими дозами ионизирующего излучения.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФЕНЕСТРОЛА

В. Ф. СЕМЕНЧЕНКО

Пятигорский фармацевтический институт

Изучение возможности получения инъекционной лекарственной формы фенестрола проводилось нами в направлении изучения общей растворимости препарата, разработки водных солюбилизированных форм, приготовления инъекционных суспензий и получения растворов с помощью неводных растворителей и их смесей.

Результаты определения растворимости препарата по методике ГФ-Х показали, что фенестрол практически не растворим в воде, спирте, растительных маслах, пропиленгликоле, диэтиленгликоле, триэтиленгликоле, глицерине, этилацетате, этилолеате, полиэтиленоксиде; мало растворим в димексиде, бензил-бензоате, бензиловом спирте, этиловом эфире, бензине и растворим в метилэтилкетоне и хлороформе.

Изучение солюбилизации фенестрола проводили по методике ХНИХФИ (Глузман Е. М., Дликман И. Б.). В качестве солюбилизаторов использовали как ионогенные так и неионогенные поверхностно-активные вещества (глицирам, твинны, эфиры полиэтиленгликоля и алкилфенолов), смеси поверхностно-активных веществ и высокомолекулярных соединений (пропиленгликоль, диэтиленгликоль, полиэтиленоксид, смеси поверхностно-активных веществ с электролитами, спиртами и другими соединениями). Концентрация ПАВ использовалась в пределах от 0,5 до 5%. Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют о том, что методом солюбилизации можно получить водорастворимую форму препарата с концентрацией последнего в пределах 0,1%, что далеко не соответствует терапевтической концентрации фенестрола.

При растворении фенестрола в бензиловом спирте с последующим добавлением полиэтиленоксида — 400 и воды (2:50:50) получается мелкодисперсная суспензия с размером частиц фенестрола в 15 мкм. Аналогичная суспензия получается при растворении фенестрола в димексиде и разбавлении его водой. Системы устойчивы 5—7 часов, затем фенестрол начинает выпадать в осадок. Попытка получения суспензий фенестрола в виде масляных и водных суспензий с применением ультразвука успеха не имела, так как препарат при облучении ультразвуком за очень короткое время разрушается.

При разработке инъекционных форм фенестрола с помощью неводных растворителей нами установлено, что препарат растворяется в димексиде, бензиловом спирте и бензилбензоате в концентрациях соответственно 1,7, 4,0 и 5,5%. Указанные неводные растворители часто используются в фармации для приготовления инъекционных растворов в ограниченных пределах. Бензилбензоат в общем объеме может занимать 50, а бензиловый спирт 10%.

Учитывая последнее, мы изучили возможность приготовления различных сочетаний бензинового спирта, бензилбензоата и димексида друг с другом и некоторыми неводными растворителями, в состав которых включался фенестрол. Из множества таких сочетаний мы останавливались только на тех, содержание фенестрола в которых достигало 4,0—4,5% (наивысшая достигаемая концентрация). Для этих прописей разработана технология приготовления инъекционных растворов.

В связи с этим необходимо отметить, что включение димексида в состав прописей обосновывается и тем, что растворитель одновременно является эффективным средством в терапии рака шейки матки и в его растворах цитостатики особенно активны при лейкемиях и злокачественных опухолях кожи.

Таким образом в результате исследования возможности получения инъекционной лекарственной формы фенестрола нами показана возможность разработки инъекционного раствора препарата на неводных растворителях в терапевтической концентрации фенестрола.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ — ПРОИЗВОДНЫХ СТИЛЬБЕНА

Л. А. МИЧНИК

Пятигорский фармацевтический институт

В современной фармацевтической и медицинской практике актуальное значение приобретают инъекционные лекарственные формы гормональных препаратов.

Синтетические аналоги половых гормонов: октэстрола, синэстрола, диэтилстильбэстрола широко применяются не только в традиционной терапии гормональной недостаточности, но по мнению ряда онкологов (Н. И. Лазарев, О. В. Святухина, 1968 г.) являются этиологическим методом лечения гормонозависимых опухолей. Несовершенство масляных растворов, водно-спиртовых суспензий и инъекционных таблеток в оффармацевтическом плане очевидно.

Нашими предыдущими исследованиями в 1972—74 гг. показана возможность солюбилизации выше перечисленной группы препаратов неионогенными поверхностно-активными веществами.

Целью нашей настоящей работы было выявить лучший солюбилизатор для каждого из исследуемых лекарственных веществ и изучить факторы, влияющие на процесс солюбилизации синтетических аналогов эстрогенов: концентрации ПАВ, времени, механических воздействий (перемешивания), добавок электролитов и органических веществ.

В качестве солюбилизаторов октэстрола, синэстрола и диэтилстильбэстрола использовались твин 80, оксиэтилированные спирты шерстяного воска,  $n=35$  (ОЭСШВ-35); оксиэтилированные спирты кашалотового жира,  $n=20$ , марка В (ОС-20) и оксиэтилированный цетиловый спирт,  $n=20$  (ОЭЦС-20) в концентрациях от 0,5 до 4%.

Количественная оценка растворимости синэстрола проводилась спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-4А, октэстрола и диэтилстильбэстрола — гравиметрически.

При этом выяснилось, что наибольшей солирубилизующей активностью по отношению ко всем исследуемым веществам обладает твин 80, наименьшей — ОЭСШВ-35. Так с помощью 4% твина 80 можно получить 0,33% раствор диэтилстильбэстрола, 0,42% — синэстрола и 0,54% — октэстрола, а используя такое же количество ОЭСШВ-35 — 0,18% раствор диэтилстильбэстрола, 0,25% — синэстрола и 0,32% — октэстрола. Экспериментально был установлен характер зависимости растворимости препаратов от концентрации ПАВ: солирубилизующая активность возрастает с увеличением концентрации солирубилизатора.

Изучение кинетики солирубилизации показало, что процесс солирубилизации при комнатной температуре сильно замедлен. Равновесие устанавливается лишь на 40 день. Для ускорения процесса солирубилизации растворение проводили при температуре 60—70°С (на водяной бане), а затем применяли шюттельаппарат, при этом растворы взбалтывались различное время: 3, 6, 12, 18, 24 и 36 часов. Оптимальным временем можно считать 12 часов, так как дальше концентрация раствора возрастает очень незначительно, если через 12 часов солирубилизуется 96,2% вещества, то через 36 часов — 98,8%.

По литературным данным солирубилизующая способность ПАВ зависит от различных химических добавок. Нами исследовалось влияние электролитов и полиспиртов на солирубилизацию растворами ПАВ. При высоких концентрациях ПАВ (выше 1%) электролиты понижают их солирубилизующую активность, при низких — повышают, способствуя мицеллообразованию.



Как показали опыты, все исследуемые полиспирты повышают солюбилизирующий эффект, но по-разному, наивысшая активность у ПЭГ-1500, минимальная — у глицерама.

Так при солюбилизации 4% раствором твина 80 добавка 10% ПЭГ-1500 повышает растворимость октэстрола с 0,54 до 0,62%, синэстрола — с 0,42 до 0,55%, диэтилстильбэстрола — с 0,33 до 0,43%.

На основании полученных данных приготовлены солюбилизованные растворы октэстрола, синэстрола и диэтилстильбэстрола, которые представляют собой желтоватые, прозрачные или слегка опалесцирующие растворы.

Качественный и количественный анализ полученных растворов показал устойчивость их в течение 6 месяцев (срок наблюдения).

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРОВ ФЕНЕСТЕРИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

В. И. КОРОСТИН

Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Наиболее полной оценкой устойчивости лекарственных форм препаратов является подтверждение их терапевтической эффективности через различные сроки хранения, наряду с использованием других методов определения действующего вещества.

Для проведения исследований готовили 5% растворы фенестерина в этилолеате, абрикосовом масле и комбинированном растворителе «абрикосовое масло с 15% этилолеата». Поскольку фенестерин является термолабильным веществом, то все технологические операции проводили в асептических условиях на простерилизованных неводных растворителях. Растворы фенестерина в абрикосовом масле и комбинированном растворителе фильтровали через стерильный стеклянный фильтр № 3, а раствор препарата в этилолеате — через фильтр № 4, так как вязкость этилолеата меньше двух других растворителей, что позволяет использовать фильтры с меньшим размером пор. Профильтрованные растворы фенестерина шприцевым способом разливали в ампулы емкостью 1 и 5 мл из стекла марки НС-1.

Для изучения устойчивости ампулированные растворы фенестерина по трем прописям сохраняли в защищенном от света месте при 4° и 20±2°. В качестве контроля, при этих же условиях опыта, сохраняли неводные растворители без препарата, а также порошок фенестерина. Через определенные промежутки времени хранения на протяжении 24 месяцев проводили качественный и количественный анализ фенестерина в растворах. Качественное определение препарата проводили путем хроматографирования восходящим способом в закрепленном слое сорбента в системе растворителей: гексан — диэтиловый эфир — ледяная уксусная кислота (80:20:1,5). Количественное определение препарата проводилось с использованием спектрофотометрии после предварительного разведения исследуемых образцов хлороформом 1:5000.

Параллельно проводили опыты по сравнению противоопухолевой активности и токсичности экстенпорально приготовленных 5% растворов фенестерина в этилолеате, абрикосовом масле и комбинированном растворителе «абрикосовое масло с 15% этилолеата» с активностью и токсичностью таких же растворов препарата, хранившихся 4, 7 и 12 месяцев. Опыты проводили на 143 белых крысах с перевиваемой саркомой 45. Растворы фенестерина вводили подкожно в дозе равной 180 мг/кг 4 раза с интервалом в 72 часа. Для оценки противоопухолевого действия определяли процент торможения роста опухоли, проводили наблюдение за общим состоянием животных, реакцией тканей в месте введения. Токсическое действие изучаемых лекарственных форм фенестерина определяли по количеству павших животных за время опыта и изменению веса тела крыс в течение опыта. С целью выявления действия 5% неводных растворов фенестерина на кровяное течение определяли общее количество лейкоцитов в периферической крови подопытных животных, а в конце опыта сопоставляли средний вес их тимуса и селезенки, по сравнению с контролем.

Результаты качественного и количественного анализа фенестерина в данных инъекционных формах показали, что препарат стабилен в течение всего срока наблюдения

(2 года), так как незначительные отклонения в концентрации препарата находятся в пределах ошибки опыта. Кроме этого установлено, что фенестерин в этилолеате, абрикосовом масле и комбинированном растворителе «абрикосовое масло с 15% этилолеата» сохраняет свою биологическую активность после различных сроков хранения. При лечении животных этими растворами фенестерина после определенного срока хранения (в этилолеате и комбинированном растворителе — 12 месяцев, в абрикосовом масле — 7 месяцев) были получены высокие проценты торможения роста саркомы 45. Так, при введении фенестерина в этилолеате торможение роста опухоли составляло 78,9%, в комбинированном растворителе 89,9% и в абрикосовом масле — 74,9%. В то время как и после введения экстенпорально приготовленных растворов фенестерина торможение саркомы 45 достигало соответственно: 87,4%, 84,4%, 83,9%. Достоверность результатов торможения роста опухоли при сравнении подопытных групп, леченых фенестерином в разных неводных растворителях, а также между экстенпорально приготовленными и хранившимися растворами было больше 0,05. Токсичность всех трех изучаемых растворов при хранении не повышается. Также выявлена зависимость степени реакции подкожной клетчатки (образование олеогранулем) от состава прописи лекарственных форм и сроков наблюдения за животными после окончания курса введения препарата.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗА СУСПЕНЗИОННОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЦИКЛОЗИЛА САЛИЦИЛАТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

С. А. МИНИНА, Н. К. ЗУБКОВА, Е. З. КЛЕЙНЕР

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В настоящее время широкое применение находят пролонгированные лекарственные формы, одной из которых является суспензия.

Разработка технологии суспензионной лекарственной формы для инъекций проводилась на образцах порошка циклозила салицилата, полученного в Институте токсикологии МЗ СССР.

Первоначально изучались физико-химические свойства и фракционный состав порошка препарата (метод рассеивания на вибросите «Anallysette» фирмы «Fritsch»).

Из литературных данных известно, что существенное значение при изготовлении суспензии имеют технологические аспекты.

Суспензии получали различными методами: смешением в ступке, на «размельчителе тканей», ультразвуковой магнитострикционной установке ИЗН-1,5 и на магнитострикционной установке УЗДН-1.

Качество суспензий оценивали по скорости расслоения фаз. Суспензии готовили на воде с добавлением различных стабилизаторов (карбоксиметилцеллюлоза, твин-80), кровезаменителей (гемодез, полиглюкин), а также на оливковом масле.

Так как вышеуказанными методами приготовить стабильную суспензию не удалось, то в дальнейшем использовали микробный полисахарид аубазидан, полученный на кафедре микробиологии Ленинградского химико-фармацевтического института под руководством профессора Н. П. Елинова и рекомендуемый для стабилизации суспензии сульфата бария, серы и др.

Для изготовления стойких суспензий проводился выбор оптимальной концентрации растворов аубазидана, метода приготовления и стабилизации. В результате проведенных исследований предложен следующий состав суспензии:

циклозила салицилата . . . . .	3,0 г.
трилона Б . . . . .	0,01 г
0,3% раствора аубазидана . . . . .	до 100,0 г

В суспензиях контролировались вязкость и величина частиц.

Для количественного определения циклозила салицилата в суспензии использован экстракционно-фотокolorиметрический метод определения по образованию окрашенного комплекса с раствором бромфенолового синего.



Установлено оптимальное значение рН буферного раствора и концентрация раствора бромфенолового синего, а также проводился выбор светофильтра для определения оптической плотности анализируемого раствора на фотоэлектроколориметре. Параллельно проводился опыт со стандартным раствором. Ошибка анализа не превышала  $\pm 3\%$ .

Наблюдения за стабильностью при хранении в обычных комнатных условиях показали, что указанный состав суспензии стабилен в течение года.

Фармакологические исследования полученной суспензии дали положительный результат. Наблюдения за стабильностью суспензии продолжаются.

## ФИЗИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРА ДИПРАЗИНА

Б. В. НАЗАРОВ, Н. Г. СЕЛЕЗНЕВ

Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Повышение стойкости лекарственных веществ достигается двумя методами: физическим и химическим, часто дополняющими друг друга. В настоящее время физический метод стабилизации, являясь более физиологичным, получает все большее применение. Он основан на защите лекарственных веществ от неблагоприятных факторов внешней среды, а также на использовании высококачественных ингредиентов и аппаратуры.

Нами разрабатывалась технология стабильных инъекционных лекарственных форм дипразина по двум направлениям:

а) собственно стабилизация инъекционного раствора дипразина в ампулах;

б) замена инъекционного раствора дипразина его максимально обезвоженным порошком во флаконах.

Метод получения стабильного при изготовлении и хранении 2,5% раствора дипразина в ампулах заключался в следующем. Исходный препарат подвергали предварительной обработке с целью удаления примесей, ухудшающих качество раствора. Приготовление раствора, фильтрацию, наполнение ампул проводили в аппаратуре из химически стойких материалов. Ампулирование раствора проводили с применением защиты инертным газом и с минимальным добавлением антиокислителя (натрия метабисульфита). Указанная технология ампулирования позволяет полностью защитить действующее вещество от неблагоприятных факторов внешней среды и исключить из прописи ГФ X ряд нецелесообразных в данном случае антиокислителей. Раствор дипразина для инъекций, полученный по данной технологии, в течение наблюдаемого нами срока хранения (3 года) не изменял своих качественных и количественных показателей.

Нами проведено изучение возможности получения «сухих инъекций» дипразина методом сублимирования раствора дипразина. При наличии качественной упаковки данный метод позволяет исключить введение стабилизаторов, нежелательных с физиологической точки зрения, и открывает перспективы длительного стабильного хранения действующих веществ. Такие «сухие инъекции» удобны для использования медицинским персоналом. Процесс сублимированной сушки предусматривает замораживание материала, сублимацию льда, удаление связанной влаги при температуре выше  $0^\circ\text{C}$ . В связи с этим нами изучалось влияние температурных факторов на устойчивость дипразина. Для оценки устойчивости, как в исходных растворах, так и в растворах из сублимированных порошков, измеряли рН, оптическую плотность, проводили количественное определение дипразина. Для полной характеристики препарата использовали метод тонко-слойной хроматографии.

В асептических условиях и газовой защите готовили 2,5% растворы дипразина без стабилизаторов, фильтровали и разливали в инсулиновые флаконы для инъекций. Флаконы выдерживали при  $-35^\circ\text{C}$  24 часа, затем открытые флаконы переносили в сублиматор аппарата К5-6 (завода Фригера). При вакууме около 0,2 мм рт. ст. включали нагреватели кассет. Перепад температур от  $-35^\circ\text{C}$  (5 часов) до  $+38^\circ\text{C}$  (19 часов). После высушивания содержимое флаконов закрывали пробками и обкатывали колпачками. Полученное сухое вещество представляло собой белую, пористую, легкую массу. При резком встряхивании флаконов масса превращалась в порошок, очень легко растворимый в воде.

Результаты качественных и количественных определений растворов до сушки и после нее показывают, что данный режим сушки не влияет на действующее вещество. При хранении сублимированных порошков в течение года (наблюдаемый срок) также не обнаружено каких-либо изменений.

## К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЦИСТЕИНА В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ ВИЦЕИН-2

Н. И. БЕССОНОВА, О. И. БЕЛОВА, М. И. КУЛЕШОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

В глазной практике для лечения передних катаракт применяется вицеин.

В состав вицеина входят девять трудносочетающихся компонентов, что обуславливает нестойкость препарата и необходимость экстремального изготовления его через каждые 3 дня в специализированных аптеках.

Целью нашей работы явилось установление стабильности цистеина в глазных каплях вицеин-2, имеющих сложный состав, предложенный институтом глазных болезней им. Гельмгольца. Стабильность изучали в различных температурных условиях, используя физико-химические методы анализа. Растворы готовили в асептических условиях, строго соблюдая технологию, которая сводилась к следующему. В части свежепрокипяченной дистиллированной воды растворяли препараты цистеина, натрия метабисульфита и глютамина. К полученному раствору добавляли смесь растворов никотиновой кислоты и кокарбоксылазы. Затем растворяли кальция и магния хлорид и добавляли Na—АТФ. Полученный раствор осторожно приливали к основному раствору и доводили водой до метки, фильтровали и разливали по 10 мл в предварительно простерилизованные флаконы из-под антибиотиков, закрывали резиновыми пробками из натурального каучука И-51 и обкатывали металлическими колпачками. Растворы хранили при комнатной температуре ( $18^\circ\text{—}20^\circ$ ), в холодильнике ( $4^\circ$ ) и в термостате ( $30^\circ$ ). В момент приготовления и периодически в процессе хранения проверяли внешний вид растворов, количественное содержание основного действующего вещества — цистеина, рН, стерильность.

Реакцию среды глазных капель устанавливали на потенциометре ЛПУ-01, количество цистеина определяли на спектрофотометре СФ-4А, используя реакцию цистеина с кислым нингидриновым реагентом, в результате которой образуется окрашенное соединение с максимумом поглощения при  $\lambda$  560 нм. Точность метода  $\pm 2\%$ .

Проверка образцов на внешний вид показала, что растворы при температуре  $4^\circ$  остаются прозрачными и бесцветными в течение 6 месяцев. Через 9 месяцев хранения наблюдается появление белого осадка. При комнатной температуре ( $18^\circ\text{—}20^\circ$ ) и в термостате ( $30^\circ$ ) осадок в образцах выпадает соответственно через 6 и 3 месяца. При анализе образцов оказалось, что количество цистеина в них по истечении указанных сроков резко снижается.

Показатели рН растворов глазных капель увеличиваются при хранении, особенно при температуре  $20^\circ$  и  $30^\circ$ , что, по-видимому, связано с превращением цистеина в цистин и выпадением осадка.

Установлено, что температура хранения оказывает существенное влияние на стабильность цистеина. При  $4^\circ$  препарат наиболее устойчив.



## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ КОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Т. С. КОНДРАТЬЕВА, Т. В. ДЕНИСОВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

В настоящее время установлено, что наиболее эффективными консервантами для глазных растворов являются поверхностно-активные вещества (ПАВ), в частности, соль четвертичного аммониевого основания — диметилдодecilбензиламмония хлорид (ДМДБАХ) в 0,01% концентрации. С позиций современной технологии лекарств является необходимым изучение влияния различных добавок на полноту и скорость высвобождения препарата из лекарственной формы, а также наличия взаимодействия между компонентами лекарства. В данном случае проблема представляет интерес, т. к. используемый консервант относится к поверхностно-активным веществам.

В качестве модели были изучены глазные капли гидрохлорида пилокарпина (1%), широко используемые в офтальмологии, приготовленные на воде и пролонгированные 2,5% поливинилового спирта (ПВС), 1% полиакриламида (ПАА), 1% метилцеллюлозы (МЦ). Ранее нами была доказана химическая и противомикробная стабильность приведенных композиций с использованием фотометрических и микробиологических (тест-культуры: кишечная палочка, золотистый стафилококк и споры антракоида) методов.

Для доказательства отсутствия взаимодействия между компонентами лекарств нами использован метод хроматографии в тонком слое силикагеля КСК в системе *n*-бутанол — ледяная уксусная кислота — вода в соотношении 100:5:10 при детектировании реактивом Драгендорфа. Значения гидрохлорида пилокарпина и ДМДБАХ в различных растворах сведены в таблицу.

Отсутствие дополнительных пятен на хроматограммах и при использовании других систем растворителей (хлороформ — метанол 9:1, хлороформ — ацетон 1:1), а также форма пятен, интенсивность их окраски и соответствие значений со стандартными веществами позволяет судить об отсутствии взаимодействия между компонентами лекарств как свежеприготовленных глазных капель, так и после их длительного хранения (более года).

В качестве другого метода для доказательства отсутствия взаимодействия ДМДБАХ с пролонгаторами использовали диализ через целлофановые мембраны со средним диаметром 12,98 мм. Концентрацию пилокарпина гидрохлорида в диализате определяли по гидроксамовой реакции с помощью ФЭК-56 ПМ.

Исследования показали, что динамика процесса диффузии гидрохлорида пилокарпина для каждого отличается специфичностью. Наиболее эффективно идет высвобождение препарата из растворов, пролонгированных ПВС и ПАА.

Во всех исследуемых образцах, в том числе и непролонгированных, ДМДБАХ несколько усиливает процесс диффузии пилокарпина гидрохлорида.

Пролонгатор	Значения $R_f$			
	Пилокарпина гидрохлорид		ДМДБАХ	
	свежеприготовленный	после хранения	свежеприготовленный	после хранения
П В С	0,17	0,16	0,41	0,40
ПАА	0,18	0,19	0,45	0,46
М Ц	0,17	0,16	0,40	0,39
Контроль (вода)	0,18	0,20	0,41	0,42

## СОРБИНОВАЯ КИСЛОТА — ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНСЕРВАНТ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВ

Т. С. КОНДРАТЬЕВА, В. А. БЕЛОГУРОВА, Н. И. НИКУЛЬШИНА, Т. В. ДЕНИСОВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Необходимость предохранения лекарств от микробного загрязнения в настоящее время превращается в науку. Особенно большое значение консервирование имеет для жидких лекарств, которые составляют до 75% экстенпоральной рецептуры нашей страны, и в то же время являются наиболее подверженными микробной порче. Общеизвестно, что консерванты предохраняют лекарства от микробной порчи, а не подменяют высокого санитарного уровня технологического процесса. Консерванты должны ингибировать рост тех микроорганизмов, которые попадают при использовании лекарства.

При включении консерванта в жидкие лекарства необходимо учитывать следующие факторы: отсутствие токсичности для организма, эффективность в отношении специфичной микрофлоры, стабильность, отсутствие взаимодействия с лекарственными препаратами и вспомогательными веществами, а также отрицательного влияния на фармакодинамику препарата. В этом аспекте была исследована сорбиновая кислота (0,1%).

Сорбиновая кислота (транс-транс-2-4-гексадиеновая)  $C_6H_8O_6$  М.В. 112,13 является физиологически безвредным соединением.

Разлагаясь в организме до воды и углекислоты, она широко применяется в пищевой промышленности нашей страны и ряда зарубежных стран. Исследованиями установлено, что у сорбиновой кислоты не снижается фунгицидная активность в присутствии растворов хлорида кальция, бромиды натрия, укропной и мятной ароматных вод, микстуры Павлова, жидкого экстракта (концентрата) валерианы 1:2 и др.

С использованием разработанной нами УФ-спектрофотометрической методики количественного определения сорбиновой кислоты в жидких лекарствах при максимуме поглощения 252 нм (относительная ошибка составляет от 1,6 до 2,0%) установлена стабильность ее в течение 6—12 месяцев, что также подтверждено и исследованиями с использованием микробиологических тестов: кишечной палочки, золотистого стафилококка, пенициллов и кандиды. Тест-культуры при искусственном заражении консервированных лекарств гибли в интервале времени (3—5 часов), при котором больные обычно принимают микстуру. По данным зарубежной литературы такая активность соответствует высокому уровню и равна 100%.

Отсутствие взаимодействия сорбиновой кислоты с компонентами лекарств в процессе хранения подтверждено методами хроматографии в тонком слое сорбента. Экспериментально установлено, что лучшим сорбентом в данном случае является отечественный силикагель марки КСК, система растворителей: *n*-бутанол — аммиак (1:1), проявитель — 0,5% раствор тиобарбитуровой кислоты после предварительной обработки раствором бихромата калия и серной кислотой. В этих условиях сорбиновая кислота дает компактные пятна ярко-розового цвета с  $R_f$  0,34—0,36 консерванта в свежеприготовленных и длительно хранившихся лекарствах одинаковы.

Методом диализа через целлофановые мембраны с диаметром 12,98 мм (среднее значение) и последующими количественными определениями препаратов, доказано отсутствие влияния сорбиновой кислоты на фармакодинамику лекарственных веществ консервированных микстур.

На основании проведенных микробиологических, химических и физико-химических исследований можно заключить, что сорбиновую кислоту можно использовать в качестве консерванта для жидких лекарств, применяемых внутрь.

Следует добавить, что 1% спиртовой раствор сорбиновой кислоты можно использовать для стерилизации полимерных пробок.

Метод является более эффективным и наиболее удобным по сравнению с обработкой пробок 10% раствором перекиси водорода при 2-х часовом нагревании.



## К ВОПРОСУ О СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКАХ ГОДНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЛУАТАЦИИ ЛЕТАТЕЛЬНЫХ АППАРАТОВ

И. С. ГУРИН

Официальными положениями предусмотрены нормативные условия (в аптеке, складе), применительно к которым установлены сроки годности и хранения медицинских средств. Однако они не учитывают условий хранения этих средств на летательных аппаратах и поэтому установленные сроки на них не распространяются. В то же время эксплуатационные условия авиационных и космических летательных аппаратов характеризуются наличием: 1) механических факторов полета (вибрация, ускорения, ударные перегрузки); 2) искусственным микроклиматом кабин летательных аппаратов и условиями воздушно-космического пространства при их разгерметизации (вакуум, резкие перепады температуры, радиация, свет) и 3) невесомостью, влияющей на состояние аэрозолей.

Сведения о влиянии эксплуатационных условий авиационных и космических аппаратов на медицинские средства к началу исследований (1966 г.) в литературе отсутствовали, а данные о воздействии факторов внешней среды наземного транспорта, адекватных условиям летательных аппаратов — не изучались.

Все это обусловило необходимость разработки эксплуатационных сроков годности фармацевтических препаратов на основе изучения устойчивости их в условиях эксплуатации и хранения на летательных аппаратах.

Исследование стабильности и определение эксплуатационных сроков годности фармацевтических препаратов проводилось:

- теоретическим путем на основе анализа литературных данных о неблагоприятном влиянии приближенных факторов авиационного и космического полета;
- лабораторные испытания на стендовом оборудовании (барокамера, вибростенд, гамма-установка, ударный стенд и центрифуга);
- летные испытания (авиационные и космические летательные аппараты).

При этом изучался характер влияния на фармацевтические препараты как отдельных, так и комплексных факторов внешней среды: вибрации; ударных и транспортных перегрузок; ускорений; газового состава воздуха и его циркуляции; температуры, влаги, света, радиации, вакуума, микроорганизмов, укупочных и упаковочных средств.

Теоретические исследования показали, что:

1. Ряд факторов (газовый состав воздуха, температура, свет) оказывают положительное и отрицательное влияние на стабильность фармацевтических препаратов.

2. В литературе отсутствует четкое нормирование температуры для сбережения медицинских средств.

Крайние колебания температуры оказывают на большинство фармацевтических препаратов в различных лекарственных формах (растворы для инъекций, порошки, таблетки, настойки, эмульсии, мази) неблагоприятное влияние. В них происходят физико-химические процессы, ведущие к изменению цвета, прозрачности, удельного вращения, прочности и времени распадаемости таблеток, окислению, разложению, расслоению веществ, нарушению коллоиднодисперсных систем эмульсий, выпадению осадка, потере количественного содержания лекарственных веществ, образованию новых веществ, инактивации, повышению токсичности. Например, после воздействия холодной температуры на инъекционные растворы (глюкоза, морфин, уротропин) снижается концентрация препарата, изменяется удельное вращение глюкозы, повышается рН морфина (В. Г. Ушпик, 1957 г.).

Стерилизация или замораживание на стабильность некоторых фармацевтических препаратов не оказывает сразу неблагоприятного влияния. Однако отрицательное последствие их проявляется при длительном хранении, причем процесс этот ускоряется при неблагоприятном воздействии какого-либо фактора внешней среды.

3. Под влиянием адсорбции влаги некоторыми фармацевтическими препаратами может изменяться их агрегатное состояние: происходит превращение одного вещества в другое; в препаратах растительного происхождения развиваются процессы брожения и плесневения, способствующие разложению и их действующих веществ; изменяется распадаемость, внешний вид таблеток и содержание лекарственных веществ, а также усиливается запах пахучих веществ, входящих в состав таблеток.

При потере кристаллизационной воды ряд препаратов усыхает, теряет в весе, изменяется агрегатное состояние, в результате чего значительно усиливается терапевтическое действие.

4. У некоторых фармацевтических препаратов свет улучшает стабильность, светочувствительных — вызывает изменение цвета, окисление, образование токсических веществ, у антибиотиков — инактивирование.

5. Под влиянием радиации в фармацевтических препаратах происходят сложные физико-химические процессы, ведущие к изменению внешнего вида, утрате терапевтической активности, возникновению наведенной радиоактивности. Характер этих процессов зависит от природы препарата, энергии частиц, дозы поглощенной энергии, температуры, лекарственной формы, концентрации препарата в растворе и условий облучения.

Некоторые результаты экспериментальных исследований (лабораторные, летные испытания) приведены в табл. 1.

Таким образом, в результате экспериментальных исследований установлена нестабильность большинства фармацевтических препаратов в таблетках и драже (более 50% по номенклатуре и до 10% от общего количества) в условиях воздействия факторов эксплуатации летательных аппаратов. При этом фармацевтические препараты не отвечают заданным свойствам:

- по внешнему виду (изменяют цвет, разрушаются, раскисают, разбухают);
- по количественному содержанию лекарственных веществ;
- по функциональным свойствам (утрата адсорбционной способности у активированного угля).

Следовательно, условия эксплуатации авиационной и космической техники неблагоприятно влияют на качество фармацевтических препаратов, в связи с чем они приходят в негодность раньше установленного срока годности.

Рекомендации по повышению стабильности фармацевтических препаратов реализованы приказами Министра Медицинской промышленности СССР, а эксплуатационные сроки годности применительно к авиационной технике — утверждены начальником Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники Министерства здравоохранения СССР.

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАСТОЕВ И ОТВАРОВ ПРИ ХРАНЕНИИ ИХ В ОТДЕЛЕНИЯХ БОЛЬНИЦ

К. Д. СЕДОВА, Н. Д. СИМОНОВА, Л. А. БОРИСОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Приказ по Министерству здравоохранения СССР № 768 от 29 октября 1968 года определяет срок хранения в аптеке настоев, отваров, слизей — 2 суток — и оставляет открытым вопрос о сроках их хранения в отделениях больниц или у больного на дому. Этот вопрос не освещен и в руководствах по технологии лекарственных форм.

С целью изучения стабильности настоев и отваров и установления сроков их годности при хранении в отделениях больниц и проводилась наша работа.

При проведении исследований мы принимали во внимание основные факторы, влияющие на стабильность лекарств. К таким факторам относятся: воздействие света, температуры воздуха, упаковки и укупорки, степень микробной загрязненности и микрофлора. Поэтому образцы изучаемых настоев и отваров хранили на рассеянном свете и в защищенном от света месте, в аптечных склянках светлого и оранжевого стекла, при температуре 18—22° и 3—5°. Особенно обращали внимание на требования, которые предъявляются в настоящее время к нестерильным лекарственным формам по бактериальной чистоте.

В ряде статей зарубежных авторов отмечается, что вещества природного происхождения, а также полученные синтетическим путем, обладают антибактериальными свойствами и содержат незначительное количество микробных загрязнений. Вещества животного или растительного происхождения имеют в основном среднюю или высокую степень микробной обсемененности. Находящиеся в лекарствах микроорганизмы могут



быть причиной разложения действующих веществ, изменения вкуса, запаха и вида лекарств. Различные мероприятия (личная гигиена, дезинфекция, фильтрация и др.) не всегда бывают достаточными, если работа ведется с сильно загрязненным сырьем. В связи с этим ставится задача о необходимости проведения микробиологического контроля фармацевтического сырья и установления общих требований по микробиологической чистоте исходного сырья и вспомогательных веществ.

В 1973 г. постоянная комиссия по химической промышленности СЭВ рассмотрела и рекомендовала основные требования, которым должны соответствовать нестерильные лекарственные вещества и лекарственные формы. Допустимый предел сапрофитных бактерий не более 1000, плесневых и дрожжевых грибов не более 100 микробных клеток в 1 г или в 1 мл. Исключается присутствие энтеробактерий, синегнойной палочки, золотистого стафилококка.

При изучении стабильности настоев и отваров мы руководствовались указанными требованиями по микробиологической чистоте.

В качестве объектов исследований выбрали настои и отвары наиболее часто отпускаемые из аптек по требованиям отделений больниц. Изучены следующие настои и отвары: настои травы термописа, травы горичвета, травы пустырника, корневищ с корнями валерианы; отвары листьев толокнянки, коры крушины, ягод жостера; настой или слизь алтейного корня. Настои и отвары приготавливали из лекарственного растительного сырья, а также из соответствующих жидких и сухих экстрактов.

Для получения сопоставимых результатов приготавливали 4 серии каждого лекарства. Приготовленные серии лекарств расфасовывали в аптечные склянки АБ-1 емкостью 250 мл светлого стекла с навинчивающейся пробкой и оранжевого стекла с пробкой-колпачком из полиэтилена высокого давления. Равное количество образцов в склянках светлого и оранжевого стекла хранили на рассеянном свете и в защищенном от света месте при температуре 18—22°, а также при температуре 3—5° в защищенном от света месте. В целях приближения условий эксперимента к стационарным условиям хранения и приема лекарств все исследуемые образцы ежедневно открывали на 1 минуту 3 раза в день через 3,5—4 часа. Этого времени бывает достаточно для отмеривания лекарства больному.

Критерием оценки стабильности изучаемых лекарств служили: количественное содержание действующих веществ, величина рН, степень микробной загрязненности, микрофлора микроорганизмов и визуальная оценка водных извлечений (цвет, вкус, запах).

Количественное содержание действующих веществ в настоях и отварах определяли по ГФ X и по методикам, разработанным в ЦАНИИ. Величину рН измеряли на потенциометре со стеклянным электродом (ЛПУ-01). Микробную обсемененность определяли в соответствии с методическими указаниями по микробиологическому контролю в аптеках. За предельно допустимую норму микробной обсемененности принимали 1000 непатогенных микроорганизмов в 1 мл, плесневых и дрожжевых грибов не более 100 микробных клеток в 1 мл.

Проводился также микробиологический контроль исходного сырья и вспомогательных веществ. Определяли степень микробной обсемененности растительного лекарственного сырья, жидких и сухих экстрактов, дистиллированной воды и др. веществ, используемых при приготовлении водных извлечений.

В результате проведенных исследований изучена стабильность настоев и отваров, приготовленных как из растительного лекарственного сырья, так и из соответствующих жидких или сухих экстрактов. Установлены сроки их хранения в отделениях больниц при температуре 18—22° и 3—5°.

В указанные сроки хранения количественное содержание действующих веществ, величина рН, внешний вид, цвет, запах настоев и отваров оставались стабильными. Микрофлора состояла из непатогенных микроорганизмов. Степень микробной обсемененности не превышала указанной нормы.

При температуре 18—22° условия хранения (на рассеянном свете или в защищенном от света месте, в склянках светлого или оранжевого стекла) не оказывают влияния на стабильность настоев и отваров в определенные нами сроки хранения.

## ИЗУЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ РАСТВОРОВ СТРЕПТОЦИДА РАСТВОРИМОГО

Л. П. ВОЛЬНАЯ, Е. И. РАСПОПОВ

Пятигорский фармацевтический институт

Одним из условий эффективности жидких лекарств является устойчивость их при хранении. Поэтому установление сроков хранения растворов является важным и актуальным вопросом фармации.

Современные способы исследования качества лекарств основаны на изучении кинетики реакций разрушения действующих веществ. Применение классических уравнений кинетики реакции разложения позволило разработать способ ускоренного определения стабильности целого ряда лекарственных препаратов. Мы применили этот метод для исследования кинетики гидролиза и установления сроков хранения водного раствора стрептоцида растворимого, т. к. в литературе нет сведений о сроках хранения 1% водного раствора стрептоцида растворимого и о влиянии рН среды на его устойчивость.

Для изучения 1% водные растворы стрептоцида растворимого с рН 4,1 и растворы в буферных смесях от рН 1,5 до 10,5 термостатировали при 40°, 60°, 100° С в запаянных стеклянных ампулах. Периодически определяли количественное содержание стрептоцида, растворимого методом УФ-спектрофотометрии с помощью спектрофотометра СФ-4А при  $\lambda_{\text{макс}}$  210 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Исследования показали минимальный процент разрушения стрептоцида при термостатировании до 80 часов при рН 4,5 и 6,5. Следовательно данные значения рН соответствуют наиболее оптимальным условиям устойчивости 1% раствора стрептоцида растворимого. Максимальный процент разрушения при рН 1,5; 5,5; 9,5 свидетельствует о наименьшей устойчивости препарата.

Результаты исследований интерпретировали по уравнениям химической кинетики. Линейная зависимость логарифма текущей концентрации от времени, а также неизменность значений констант скоростей реакции при соответствующих температурах свидетельствуют о том, что разрушение стрептоцида растворимого в водном растворе происходит по реакции 1-го порядка. Графически, используя прямолинейную зависимость между  $\log K$  и обратной величиной абсолютной температуры

$$\log K = \frac{A}{T} + B,$$

$A$  и  $B$  — константы, нашли константы скоростей реакции при 20° С. Используя полученное значение констант, согласно формуле

$$\tau = \frac{2,303}{K} \log \frac{C_0}{C},$$

$\tau$  — время, за которое степень разложения препарата достигнет допустимого предела, рассчитали время, необходимое для разрушения препарата на 10% при всех значениях рН. Данные таблицы 1 показывают, что если при рН 1,5 разрушение на 10% происходит за 5 месяцев, такое же разрушение наблюдается в течение 5 лет при рН 6; 5 и в течение 9 месяцев при рН 4,1 (1% водный раствор стрептоцида растворимого).



Таблица 1

Время (в часах) гидролизного разрушения стерптоцида растворимого в 1% водном растворе на 2%, 5%, 10% при температуре 20°

Степень разрушения в %	Значение pH среды											
	1,5	2,5	3,5	4,1	4,5	5,5	6,5	7,5	8,5	9,5	10,5	
2	701	788	1764	1114	2222	884	8543	1402	2026	947	1169	
5	1796	2015	4510	2842	5678	2260	21830	3582	5178	2367	2981	
10	3737	4192	9385	5923	11810	4596	45440	7452	10770	5040	6201	

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНОГО РАСТВОРА ЛЕВОРИНА И МЕТОД ЕГО ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ

М. Б. РЕЗНИК, Н. А. ПЕШКОВА, В. П. НАМЕСТНИКОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В фармацевтической практике нередко встречаются препараты плохо растворимые в воде, чем снижается их лечебное действие и ограничиваются методы применения. Одним из таких веществ является леворин.

В 1970 году группой сотрудников ЛХФИ (М. Б. Резником, А. В. Лоновым, Н. П. Елиновым, И. Я. Гуревичем) был предложен способ растворения леворина в гидротропной среде. Гидротропный эффект заключается в том, что водонерастворимое вещество становится растворимым в присутствии третьего компонента. Обычно это органическое вещество с небольшим молекулярным весом, имеющее в своем составе полярные радикалы, обеспечивающие хорошую растворимость его в воде. В качестве гидротропного вещества авторами был предложен салицилат натрия. Оказалось, что леворин приобретает способность растворяться при комнатной температуре без нагревания в 40% растворе салицилата натрия в количестве 5% и более.

При растворении происходит понижение pH раствора с 7,1—7,2 до 6,1—6,2. Это указывает на то, что леворин в данной среде ведет себя как кислота. Последнее дало основание к использованию фосфатного буферного раствора с pH 8,6 для разведения концентрированного раствора до лечебной концентрации.

Раствор леворина в салицилате натрия обнаруживает ярко выраженный эффект Тиндалля, что свидетельствует о коллоидном характере раствора. Определен коэффициент поверхностного натяжения, который резко отличается от коэффициента поверхностного натяжения воды и равен 40,9.

С изменением концентрации леворина в 40% растворе салицилата натрия показатель преломления изменяется аддитивно в пределах точности метода. На границе светотени при этом наблюдается полихроматичность в виде радуги, которая не устраняется монохроматором прибора. Это может указывать на полидисперсность системы. При разбавлении 5% раствора леворина в салицилате натрия водой показатель преломления резко изменяется, не подчиняясь законам аддитивности. На кривой показателя преломления появляются точки перелома. Это может указывать на коллоидный характер раствора, величина кинетических отделиностей которого меняется с разбавлением гидротропного раствора водой.

Раствор при осторожном выпаривании (лиофильным путем) обратим, т. е. вновь растворим в воде.

Проведено количественное определение леворина двумя методами: спектрофотометрическим и биологическим. Правомочность спектрофотометрического метода доказана тем, что УФ-спектр леворина не изменяется в присутствии салицилата натрия, а имен-

но: максимумы поглощения имеются в трех основных точках при длинах волн 358—360; 378—380; 400—403 нм. При длине волны  $379 \pm 1$  нм наблюдается наибольший максимум поглощения, поэтому именно этот участок кривой нами использован для количественного определения леворина. ИК-спектр сухого остатка леворина в салицилате натрия при сравнении с исходными компонентами существенно не изменяется.

Биологическое определение, сделанное совместно с В. П. Наместниковой, проводили методом диффузии в агар. В качестве тест-культуры брали *Toxigla utilis*.

Изучение устойчивости препарата в растворе обоими методами показало, что при растворении леворина практических потерь активности нет. При последующем хранении разбавленных растворов при температуре 20°С активность падает на 20—30% в сутки, что несколько ниже падения активности такого же раствора леворина натрия. При 5°С активность 5% раствора леворина в гидротропной среде практически не изменяется в течение 4—5 дней. Активность разбавленного раствора в буферной среде сохраняется в течение 2—3 дней при 5°С.

Способ приготовления исходного раствора прост. Сначала готовят 40% раствор салицилата натрия в дистиллированной воде весообъемным способом. Затем добавляют порошок леворина, рассыпая по поверхности жидкости тонким слоем из расчета 5 г на 100 мл приготовленного раствора, по типу приготовления протаргола. Растворение происходит в течение 10—15 минут, в результате получается прозрачный раствор вишнево-красного цвета. Для разведения исходного раствора до лечебных концентраций (1 мг/мл) нами использован фосфатный буферный раствор с pH 8,6, который представляет смесь 1/15 М раствора двузамещенного фосфата натрия и однозамещенного фосфата калия. Нами разработаны и предложены лекарственные формы леворина в виде мази. Ее готовили на вазелино-лаанолиновой основе из расчета в 1 г мази 1 000 000 ед. леворина. Изготовлены глазные капли из расчета 25 000 ед./мл.

Раствор, разбавленный до лечебных концентраций (1 мг/мл) может быть предложен для лечения грибковых заболеваний слизистых оболочек путем инстилляций, органов дыхания путем ингаляций. Разрабатывается лекарственная форма для лечения аденомы предстательной железы.

Таким образом, предложенный способ изготовления раствора леворина в салицилате натрия оказался весьма удобным. Такой раствор может быть изготовлен в любой аптеке по рецепту врача.

### ПОЛУЧЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ СУЛЬФАМОНОМЕТОКСИНА

Н. А. КУПРИНА, Ю. А. БЛАГОВИДОВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Целью данной работы было получение устойчивых суспензий сульфамонетоксина для педиатрии. Определение дисперсности исходного препарата проводили микроскопическим методом, плотности — пикнометрическим способом. Исследование сульфамонетоксина на смачиваемость проводили по методике, основанной на определении скорости пропитывания порошка водой и жидкостью, полностью смачивающей порошок (деканом). Было установлено, что сульфамонетоксин представляет собой полидисперсную смесь тонких игольчатых кристаллов размером от 5 до 46 мкм, с плотностью 1,451 г/см<sup>3</sup>, плохо смачивается водой, краевой угол смачивания  $\theta = 81^\circ 09'$ .

В качестве стабилизаторов были исследованы растворы поливинилового спирта (ПВС), поливинилпирролидона (ПВП), метилцеллюлозы (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) и твина 80. Вязкость и плотность растворов стабилизаторов определяли по ГФ X, поверхностное натяжение с помощью стагамометра. Исследование показало, что наиболее вязкие растворы образуют МЦ и NaКМЦ. Наибольшей поверхностной активностью, судя по величине поверхностного натяжения, обладают растворы твина 80. Ни один из полимеров, взятый в отдельности, не обеспечивал получение устойчивой суспензии сульфамонетоксина. Именно поэтому было приготовлено большое количество различных смесей стабилизаторов, куда постоянным компонентом был введен твин 80 (от 0,02% до 0,25%), а вторым являлся один из полимеров. Результаты исследований показали целесообразность таких комбинаций. Все смеси стабилизаторов,



сохранив вязкость исходных полимеров, приобрели значительную поверхностную активность. Причем, поверхностная активность смесей стабилизаторов была выше, чем исходных ПАВ. Например, поверхностное натяжение 2% раствора ПВС равно 64,08 дин/см, а 0,2% раствора твина 80 — 42,35 дин/см, в смеси же они понижают поверхностное натяжение до 38,86 дин/см.

Подбор оптимальных составов стабилизаторов для суспензий сульфамонетоксина проводили методом скрининга. На первой стадии отбора определяли седиментационную устойчивость суспензий в течение часа. На второй стадии исследовали устойчивость отобранных суспензий при более длительном хранении, а также их способность к ресуспендированию. Суспензии, выдержавшие обе стадии отбора, были в дальнейшем подвергнуты более детальному исследованию.

Учитывая физико-химические свойства исходного препарата, первичное диспергирование сульфамонетоксина при изготовлении суспензий, проводили в присутствии твина 80.

Было установлено, что 2% суспензии сульфамонетоксина, содержащие ПВС от 0,5 до 3%, ПВП от 1% до 3%, МЦ от 0,05 до 0,2%, твин 80 от 0,02 до 0,15%, а также комбинированные стабилизаторы: твин 80 от 0,02 до 0,15% в сочетании с 0,5% ПВС, с 1 и 2% ПВП, с 0,05% МЦ седиментационно неустойчивы. Увеличение концентрации стабилизаторов незначительно увеличивало седиментационную устойчивость суспензий, но образующиеся осадки были плотными и трудно ресуспендировались. Именно по этой причине для дальнейших исследований были выбраны две суспензии сульфамонетоксина, условно названные суспензией № 1 и № 2.

Суспензия № 1		Суспензия № 2	
Сульфамонетоксин . . . . .	2,0	Сульфамонетоксин . . . . .	2,0
Твин 80 . . . . .	0,05	Твин 80 . . . . .	0,05
ПВС . . . . .	1,0	МЦ . . . . .	0,1
Вода дистиллированная . . . . .	100,0	Вода дистиллированная . . . . .	100,0

Готовые суспензии — жидкости белого цвета, на вид однородны, очень медленно отстаиваются. Незначительный осадок появляется только через 50—60 минут после приготовления. После 24 часов хранения суспензии восстанавливают свою однородность при взбалтывании в течение 20 сек., после 3-х суток хранения — за 2 минуты, после 1—3-х месяцев хранения — за 4—5 минут. При более длительном хранении осадок в суспензиях уплотняется еще больше и ресуспендирование его становится невозможным. Поэтому суспензии должны готовиться extempore, со сроком хранения не более 3-х месяцев.

Суспензии оценивали по точности дозирования и стабильности сульфамонетоксина. Исследование точности дозирования суспензий, проведенное по методике Д. П. Сало и З. Т. Чигрин показало, что отклонения отдельных доз от рассчитанной лежат в интервале от 0,66% до 3,93%, т. е. находятся в пределах норм отклонений (приказ МЗ СССР № 382).

Количественное определение сульфамонетоксина в исследуемых суспензиях проводим методом хроматографии в тонких слоях сорбента в сочетании с денситометрией.

Т а б л и ц а  
Содержание сульфамонетоксина в 2% суспензиях, при хранении

Суспензии	Срок хранения в месяц	II	V	Интервальные значения концентрации
№ 1	0	5	1,94	1,94 ± 0,044
	1	5	1,93	1,93 ± 0,036
	3	5	1,93	1,93 ± 0,047
№ 2	0	5	1,95	1,95 ± 0,031
	1	5	1,94	1,94 ± 0,033
	3	5	1,92	1,92 ± 0,024

Результаты определения, представленные в таблице показывают, что сульфамонетоксин стабилен в исследуемых суспензиях в течение трех месяцев. Незначительные отклонения в концентрации препарата находятся в пределах ошибки опыта.

## УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА НЕКОТОРЫХ СУСПЕНЗИОННЫХ ЛИНИМЕНТОВ ПУТЕМ ИХ СТАБИЛИЗАЦИИ

М. М. АСТРАХАНОВА, А. А. ФЕТИСЛЯМОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт  
Калининское аптечное управление

В фармацевтической практике в качестве наружных лекарственных средств находят широкое применение водно-спиртовые и водно-спиртово-глицериновые суспензионные линименты. В состав этих линиментов обычно входят лекарственные вещества: цинка окись, тальк, крахмал, сера, борная кислота, салициловая кислота, стрептоцид, спирт этиловый, глицерин и т. д. Указанные лекарственные вещества часто выписываются в разных соотношениях в виде суспензионных линиментов при различных кожных заболеваниях.

Суспензии как гетерогенные, дисперсные системы характеризуются термодинамической неустойчивостью, связанной с большой поверхностью твердой фазы и высоким уровнем свободной поверхностной энергии. Поэтому основным требованием, предъявляемым к фармацевтическим суспензиям, является их устойчивость. Чем устойчивее система, тем легче достигается равномерное распределение составных частей при дозировке и лучший терапевтический эффект. В фармацевтической практике суспензии часто встречаются как в официальных препаратах, так и при экстремпоральном изготовлении лекарств. Водно-спиртовые и водно-спиртово-глицериновые суспензионные линименты обычно изготавливаются экстремпорально в аптеках. Однако, согласно приказу № 675 от 16/IX—1969 г. аптекам запрещается производить внутриаптечную заготовку спиртовых жидкостей.

Нами была изучена экстремпоральная рецептура опытно-показательной аптеки ЦАНИИ и аптек Калининской области. В результате были отобраны следующие часто-повторяющиеся прописи.

Пропись № 1.	Серы осажженной . . . . .	
	Стрептоцида белого по . . . . .	7,0
	Раствора кислоты борной 2% . . . . .	50,0
	Раствора кислоты салициловой спиртового 2% . . . . .	50,0
Пропись № 2.	Цинка окиси . . . . .	30,0
	Талька . . . . .	
	Крахмала . . . . .	
	Глицерина по . . . . .	10,0
	Раствора жидкости Бурова 2% . . . . .	197,0
Спирта этилового 90% . . . . .	20,0	
Пропись № 3.	Серы осажженной . . . . .	5,0
	Кислоты салициловой . . . . .	1,0
	Спирта этилового 70% . . . . .	100,0

В качестве стабилизаторов были использованы аэросил марки А-380 (ГОСТ 14922—69) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (МРТУ 42 № 3262—64). Так, прописи № 1 и № 3, содержащие серу, стрептоцид, кислоту борную и салициловую в водно-спиртовой среде, предложено стабилизировать 2% раствором натрий-карбоксиметилцеллюлозы. При этом вместо необходимого количества воды, выписанного в рецепте, используется 2% раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Пропись № 2, содержащая цинка окись, тальк, крахмал, глицерин, спирт этиловый и раствор жидкости Бурова, которая широко применяется в фармацевтической практике, была стабилизирована введением в ее состав 3% аэросила.



Количественную характеристику устойчивости стабилизированных линиментов выражали седиментационным отношением, представляющим отношение нерасслоившейся части линимента к высоте столба всего линимента. Линименты готовились с использованием диспергатора — микророзмельчителя РТ-2 со скоростью вращения 5000 об/мин. Время диспергирования — 3 мин. Наблюдение за стабилизированными линиментами показало, что расслоение этих систем происходит значительно медленнее, чем нестабилизированные, а образующиеся осадки легко ресуспендируются.

Стабилизация вышеперечисленных водно-спиртово-глицериновых линиментов позволила не только сделать эти прописи стандартными, но и продлить их сроки годности (от 1 до 6 месяцев). Стабилизированные линименты удобны в применении и хорошо фиксируются на коже.

В настоящее время на эти линименты разработана документация, по которой, согласно приказу № 431 от 12/X—1960 г., фармацевтическая фабрика Калининского областного аптекоуправления приступила к выпуску стабилизированных водно-спиртовых и водно-спиртово-глицериновых суспензионных линиментов.

### ПРИГОТОВЛЕНИЕ МАЗЕЙ ТИПА СУСПЕНЗИИ НА 15% ГЕЛЕ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

О. И. РЯПОСОВА, О. Н. УСТЮЖАНИНА

Пермский фармацевтический институт

Высвобождение лекарственных веществ из мазей и их всасывание через кожу зависит от ряда факторов: вида применяемой основы, наличия в основе поверхностно-активных веществ, структурно-механических свойств мазей, а также и от степени дисперсности твердых, нерастворимых в основе веществ. И. А. Муравьев и В. Д. Козьмин указывают, что величина частиц в мазях не должна превышать 50 мкм, так как более крупные частички раздражают слизистую оболочку и раневые поверхности.

Объектом данного исследования служили суспензионные мази, приготовленные с применением 15% геля поливинилового спирта (ПВС) в качестве основы. Все использованные медикаменты отвечали требованиям ГОСТ 10779—69, 15% гель ПВС приготавливали по методике, принятой для высокомолекулярных соединений данного типа: навеску ПВС заливали водой (рассчитанное количество) и оставляли для набухания на 6—12 часов. По истечении этого времени массу нагревали на водяной бане при температуре 70—80° до полного растворения набухших частиц.

Как известно, величина частиц в суспензионных мазях зависит от физико-химических свойств препаратов, величины частиц исходных лекарственных веществ, способа измельчения медикаментов при введении их в мазь и т. п.

Проверка измельченности медикаментов (по методике И. А. Муравьева, В. Д. Козьмина), полученных с Пермского ЦАСа, показала, что некоторые из них имеют большое количество крупных частиц порядка 100—150 мкм. Установленный факт вызвал необходимость дополнительного измельчения медикаментов, вводимых в мазь.

Препараты были измельчены с помощью аппаратов, имеющихся в каждой аптеке: а) вручную в ступке, б) в кофемолке КМ-2, в) с помощью бытового электромиксера «Метеор». Измельченные препараты были просеяны через сито № 61 с диаметром отверстий 0,1 мм (ГОСТ 4403—67).

Анализ полученных результатов показывает, что большинство препаратов, образующих суспензионные мази, нуждается в дополнительном измельчении, что наибольшая измельченность медикаментов достигается при применении аппаратов «малой механизации» в аптеках — кофемолки и электромиксера.

Далее из 18 исследуемых препаратов были приготовлены 10%-е мази. Большая часть мазей (11 из 18) была приготовлена без применения вспомогательных веществ.

Методика приготовления мазей очень проста: 1,0 препарата растирали с равным количеством основы 30 секунд, затем добавляли оставшуюся часть основы. Общее время растирания 2 минуты.

В приготовленных мазях было подсчитано количество частиц крупнее 50 мкм с помощью окулярного микрометра марки МОВ 1—15<sup>x</sup> при увеличении окуляра 15<sup>x</sup> и объектива 8<sup>x</sup> по методике, предложенной И. А. Муравьевым и В. Д. Козьминым.

Все изученные мази (за исключением серной) практически не содержали частиц крупнее 50 мкм.

10% мази: ксероформную, левомицетиновую, камфорную, анестезиновую, фенолсалицилата, бензойной кислоты и салициловой кислоты не удалось получить доброкачественными (по величине частиц) непосредственным растиранием с основой. Для выбора оптимального способа приготовления, мази были приготовлены пятью вариантами, отличающимися видом вспомогательной жидкости, используемой для измельчения твердого вещества. Жидкость вводилась в количестве равном количеству измельчаемого препарата перед добавлением основы — 15% геля ПВС.

По первому варианту изготовления мази препарат непосредственно смешивали с основой; по второму препарат предварительно растирали с глицерином; в третьем варианте изготовления мазей диспергирующей жидкостью служит твин-80; в четвертом — спирт этиловый 96%; в пятом — вазелиновое масло. Необходимость добавления жидкостей объясняется их диспергирующим влиянием, благодаря которому проявляется эффект понижения прочности твердого тела под влиянием жидкости, смачивающей его поверхность.

Результаты проведенного эксперимента показали, что мази: ксероформную, левомицетиновую, камфорную нужно готовить, растирая препараты с равным количеством спирта этилового и затем добавляя 15% гель ПВС.

Мази фенолсалицилата и салициловой кислоты наиболее мелкодисперсными получаются при растирании медикаментов с твином-80. Для получения доброкачественных мазей бензойной кислоты и анестезина лекарственные вещества рекомендуется растирать с равным количеством вазелинового масла, после этого вводить основу.

В заключение следует отметить, что гель ПВС обладает определенным действием: большая часть исследованных мазей получена непосредственным растиранием лекарственных веществ с 15% гелем ПВС; только труднопорозуемые, не смачивающиеся водой препараты требуют дополнительного растирания со вспомогательными жидкостями.

### ПОЛУЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВЫХ ПЛЕНОК С МЕТИЛУРАЦИЛОМ

Е. В. БАТАШЕВА, Л. А. ИВАНОВА, Л. П. ИСТРАНОВ

1 Московский ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени  
медицинский институт имени И. М. Сеченова

В последние годы ускоренными темпами развиваются исследования в области полимеров медицинского назначения, что в основном связано с успехами химии высокомолекулярных соединений. Большие успехи достигнуты в исследовании структуры и свойств биополимеров. Одним из наиболее часто встречающихся и широко исследуемых в настоящее время биополимеров является коллаген.

Коллаген также широко распространен в животном мире как целлюлоза в растительном, и составляет около 30% всех белков организма.

С химической точки зрения коллаген — биополимер с молекулярным весом 400—500 тысяч, аминокислотный состав которого довольно хорошо изучен и является до некоторой степени одинаковым для всех животных. В построении молекулы коллагена принимают участие 19 аминокислот, причем около 50% из них составляют глицин, пролин, оксипролин, и характерно почти полное отсутствие ароматических аминокислот.

Широкое применение коллагена в медицине стало возможным после того, как были разработаны методы его полного принудительного растворения. Коллаген используют в практической медицине в качестве шовного материала, при трансплантации органов и тканей, в пластической хирургии в виде пленок и губок, как плазмозаменитель и вспомогательное вещество в лекарствах и т. д.

Мы поставили перед собой задачу приготовить и изучить пленки на основе коллагена с метилурацилом для использования их в лечении ран и ожогов.

Для приготовления пленок использовали 1% раствор коллагена в 0,1 М уксусной кислоте, прошедшего предварительно щелочно-солевою обработку. В раствор коллагена вводили 5% метилурацила в пересчете на сухой остаток (концентрация выбрана на основании предела растворимости метилурацила в коллагене и применения его в лечебной практике). Полученный раствор заливали в стандартные кюветы с целью полу-



чения пленки толщиной 0,04—0,06 мм. Сушку проводили при температуре 20° С до остаточной влажности 10%.

Полученные, таким образом, пленки при их использовании могут рассасываться в очень короткие сроки, что не всегда бывает желательно при лечении ран и ожогов. С целью удлинения рассасываемости пленок под действием ферментов часть пленок подвергали дублению парами формалина в течение 24 часов. Все полученные пленки в сравнении с чистыми коллагеновыми пленками изучали без лекарственного препарата.

В пленках определяли ряд показателей, характеризующих их качество: содержание метилурацила, влажность, степень набухания в воде, паропроницаемость, механическую прочность на разрыв, температуру гидротермического сокращения, устойчивость к действию ферментов.

Количественное определение метилурацила проводили по методике, предложенной Л. И. Рапопорт и модифицированной нами для пленок, с использованием в качестве растворителя метанола.

Влажность определяли путем высушивания пленки в сушильном шкафу при температуре 100° С до постоянного веса.

Весовое набухание в воде фиксировали на торсионных весах до равновесного состояния и определяли степень набухания  $d = \frac{W - W_0}{W_0} \cdot 100$ , где  $W_0$  — вес сухого образца,  $W$  — вес набухшего образца.

Проницаемость рассчитывали по количеству испарившейся воды через 1 см<sup>2</sup> пленки за 1 час при температуре 30° С.

Механическая прочность на разрыв изучалась с помощью динамометра Поляни в воздушно-сухом состоянии пленки.

Определяли устойчивость пленок к действию двух ферментов — пепсина и трипсина. В работе использовали 1% раствор пепсина в 0,01 М соляной кислоте и 1% раствор трипсина в фосфатном буфере. Исследование проводили при температуре 37° С.

Температурой гидротермического сокращения считали ту температуру, при которой пленка начинала заметно сокращаться.

Исследованные таким образом пленки герметически упаковывали в полиэтиленовые пакеты и ставили на хранение. Через 3, 6, 12 месяцев хранения определяли все перечисленные показатели.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что коллагеновые пленки с метилурацилом не изменяют свойств при хранении и могут быть рекомендованы для клинического изучения.

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЗЕЙ НА КРАХМАЛЬНО-ГЛИЦЕРИНОВОЙ ОСНОВЕ

МОХАМЕД САЛАМА МОХАМЕД, И. Я. ГУРЕВИЧ, А. А. АБРАМЗОН

*Ленинградский химико-фармацевтический институт*

Реологические свойства являются важным фактором, влияющим на фармакодинамические свойства мазей. Известно, что мазевые основы и мази, так же как и другие дисперсные системы, обладают определенными структурно-механическими свойствами. Эти свойства позволяют судить о качестве исследуемых систем, характеризуют способность мазевых основ и мазей оказывать некоторое сопротивление при размазывании и выдавливаться из тубы. В связи с этим определение структурно-механических свойств мазевых основ и мазей имеет большое практическое значение.

Крахмально-глицериновая основа часто применяется в фармации для приготовления различных мазей. Однако реологические свойства этих мазей изучены недостаточно.

Объектом нашего исследования служили мази на крахмально-глицериновой основе, содержащие окись цинка, ихтиол и салициловую кислоту.

Крахмально-глицериновую основу готовили по прописи ГФ 1Х.

Реологические свойства мазей определяли методом тангенциального смещения пластинки по Вейлеру — Ребиндеру. Постоянную температуру для измерения поддерживали с помощью ультратермостата типа И-10 с точностью  $\pm 0,1^\circ \text{C}$ .

Проведенными исследованиями установлено, что величины модуля упругости ( $E_1$ ), модуля эластичности ( $E_2$ ) и пластической вязкости ( $\eta$ ) крахмально-глицериновой основы понижаются при температуре в пределах от 20 до 40° С. Вместе с тем, основа сохраняет достаточную упругость при указанных температурах и возможность размазывания.

Добавление к основе окиси цинка, ихтиола и салициловой кислоты (10%) понижает величины реологических показателей.

Значение величин реологических констант ( $E_1$ ,  $E_2$  и  $\eta$ ) в мазях, содержащих 10% ихтиола или салициловой кислоты более чем в два раза ниже этих величин в чистой крахмально-глицериновой основе. При этом мази сохраняют свою однородность и хорошо размазываются по коже.

В мазях с содержанием 10% окиси цинка понижение величин  $E_1$ ,  $E_2$  и  $\eta$  даже более значительное. Однако мазь теряет при этом свою однородность.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЛОИДНОЙ СТАБИЛЬНОСТИ МАЗЕЙ И ИХ ОСНОВ

Г. В. МИХАЙЛОВА, Н. К. ВОЛОБУЕВ, В. Н. ЛИ

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова  
Всесоюзный научно-исследовательский институт нефтяной промышленности  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт*

В связи со значительным расширением ассортимента новых мазевых основ, рекомендованных для промышленного получения мазей с препаратами самых разнообразных фармакологических групп, в последние годы чрезвычайно важным стал вопрос стандартизации вязко-пластичных свойств основ и мазей и оценки их устойчивости в зависимости от сроков хранения. Для этого могут быть использованы различные методы анализа. Одним из них является метод определения коллоидной стабильности.

Коллоидная стабильность характеризует потенциальную возможность вязко-пластичной системы выделять некоторое количество жидкой фазы в процессе хранения. Обычно исходная величина коллоидной стабильности определяется свойствами дисперсионной среды, дисперсной фазы, соотношением компонентов, технологией изготовления. При строгом соблюдении технологического режима наиболее устойчивые композиции будут обладать определенной величиной коллоидной стабильности, не изменяющейся в процессе хранения. Изменение величины коллоидной стабильности является показателем не только физических, но и химических превращений, происходящих в системе под воздействием самых различных факторов и вызывающих значительные изменения структуры вязко-пластичных систем.

Определение коллоидной стабильности проводили по методике ГОСТа 7142—54. Основу или мазь загружали в чашку с поршнем, которую горловиной вниз устанавливали на стопку фильтров, лежащих на специальном столике. Кружочек фильтровальной бумаги, непосредственно прилегающий к исследуемой системе, смачивали родственной жидкостью.

При исследовании вазелинсодержащих основ фильтр смачивали вазелиновым маслом, для основ, содержащих гидрогенизированные масла — подсолнечным маслом, в случае основ, в состав которых входят органические производные кремния — жидкостью «силон-5», при оценке основы с олигоэфирами фильтровальную бумагу смачивали насыщенным раствором олигоэфира № 42 в воде.

При помощи поршня осуществляли давление на систему. Экспериментально была подобрана нагрузка в 300 г, позволяющая дать сравнительную оценку всех исследуемых систем. Испытание вели при комнатной температуре в течение 30 мин., после чего определяли количество жидкой фазы (в %), перешедшее на фильтровальную бумагу по формуле:

$$x = \frac{(q_1 - q_2) 100}{q},$$

где  $q_1$  — вес чашки;  
 $q$  — навеска;  
 $q_2$  — вес чашки через 30 мин.



Определения повторяли дважды. Расхождения между параллельными определениями не превышали 5%. Исследованию были подвергнуты 12 основ, мази с хелепином и алпизарином на этих основах. Результаты эксперимента приведены в таблицах № 1 и № 2.

Коллоидная стабильность основ для мазей

Таблица 1

№№ п/п	Основы	% отпрессованной жидкой фазы		№№ п/п	Основы	% отпрессованной жидкой фазы	
		свежеприготовленной	через год хранения			свежеприготовленной	через год хранения
1	№ 1	17,74	18,61	7	№ 7	2,94	2,49
2	№ 2	19,72	21,23	8	№ 8	17,13	16,29
3	№ 3	13,87	15,07	9	№ 9	3,47	3,56
4	№ 4	8,92	9,02	10	№ 10	5,97	5,63
5	№ 5	4,61	4,88	11	№ 11	11,74	12,06
6	№ 6	2,70	2,58	12	№ 12	15,52	15,64

Коллоидная стабильность мазей

Таблица 2

№№ п/п	Мази	% отпрессованной жидкой фазы	
		свежеприготовленной	через год хранения
1	1% мазь хелепина на основе № 1	17,03	16,92
2	5% « «	18,99	19,30
3	1% мазь алпизарина на основе № 1	17,58	18,71
4	5% « «	17,27	19,09
5	1% мазь хелепина на основе № 2	22,26	23,04
6	1% « алпизарина «	22,89	23,17
7	1% мазь хелепина на основе № 3	11,55	12,01
8	1% мазь алпизарина на основе № 3	15,43	
9	1% « хелепина на основе № 4	9,45	
10	1% « алпизарина «	12,10	
11	1% « хелепина на основе № 5	3,99	3,70
12	1% « алпизарина «	4,78	5,06
13	1% мазь хелепина на основе № 6	2,32	2,22
14	1% « алпизарина «	2,82	3,08
15	5% мазь хелепина «	2,17	2,06
16	5% мазь алпизарина «	3,04	3,25
17	1% мазь хелепина на основе № 7	2,50	2,33
18	1% мазь алпизарина «	2,98	2,59
19	1% мазь хелепина на основе № 8	16,14	14,50
20	5% « «	17,23	16,56
21	1% мазь алпизарина «	15,67	15,24
22	5% « «	15,42	14,31
23	1% мазь хелепина на основе № 9	4,18	4,58
24	1% мазь алпизарина «	5,67	6,47
25	1% мазь хелепина на основе № 10	5,17	4,87
26	1% « алпизарина «	4,73	5,03
27	1% мазь хелепина на основе № 11	11,15	9,91
28	1% « алпизарина «	10,02	10,81
29	1% мазь хелепина на основе № 12	14,95	14,80
30	1% « алпизарина «	13,97	14,07

Как видно из данных таблиц 1 и 2 значения коллоидной стабильности большинства изученных нами основ и мазей находятся в пределах 10—17%. Основы № 1, 2, 8 и мази, приготовленные на них, содержащие гидрогенизированное подсолнечное масло дают более высокий процент отпрессованной жидкой фазы. Более устойчивыми оказались основы № 6 и № 7, содержащие кремнийорганические соединения, загущенные аэросилом, а также гидролин, воду, ПЭО. Их коллоидная стабильность составляет 2—3%. Коллоидная стабильность гидрофильной основы № 7, содержащей олигоэфир № 42, эмульгатор № 1, воду, находится в пределах 4—5%, вазелина 3,5—6,5%, сплава вазелин : ланолин (9:1) — 4,5—5%, сплава вазелин : гидролин (9:1) — 9—11%. В процессе исследования установлено, что добавление хелепина и алпизарина не оказывает существенного влияния на коллоидную стабильность основ.

Из приведенных в таблицах 1 и 2 данных видно, что на коллоидную стабильность основ и мазей влияют: химическая природа и свойства эмульгатора, соотношение компонентов, наличие воды в системе, условия диспергирования и хранения.

## О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАСТВОРОВ И МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

М. А. БАЛАБУДКИН, В. М. ФРОЛЕНКО, С. Н. СУШКОВ, Г. Н. БОРИСОВ

Ленинградский химико-фармацевтический институт  
Ленинградская фармацевтическая фабрика

Существующая как аптечная, так и заводская технология приготовления мягких лекарственных форм и медицинских растворов не отличается высокой интенсивностью, требует больших затрат ручного труда и зачастую не обеспечивает требуемого качества получаемой продукции по степени дисперсности.

Совместными работами, выполненными на кафедре процессов и аппаратов химической технологии Ленинградского химико-фармацевтического института и на Ленинградской фармацевтической фабрике, установлено, что одним из путей совершенствования технологии приготовления указанных лекарственных форм является применение роторно-пульсационных аппаратов, состоящих из чередующихся неподвижных и вращающихся элементов с различной геометрией рабочих органов (авторские свидетельства 230090, 279589, 286973, 371960). Такие устройства сочетают в себе принципы работы различных машин и аппаратов (коллоидных мельниц, дисмембраторов, сирен, смесителей, насосов и др.), отличаются малыми габаритами и простотой конструкции, могут быть изготовлены собственными силами фармацевтических фабрик и позволяют резко повысить скорость приготовления различных растворов и гетерогенных систем (эмульсий, суспензий) с высокой степенью дисперсности. При этом в периодических процессах роторно-пульсационные аппараты могут быть установлены в циркуляционный контур, замкнутый на емкость, в которую загружают исходные компоненты.

Применение роторно-пульсационного аппарата, разработанного в ЛХФИ, на Ленинградской фармацевтической фабрике для приготовления масла камфарного позволило примерно в 50 раз сократить продолжительность растворения камфары в масле и значительно снизить затраты электроэнергии и ручного труда по сравнению с существующей технологией, согласно которой растворение камфары осуществляется в аппарате с мешалкой. Использование этого аппарата в условиях фабрики позволило также значительно повысить эффективность производства и сократить длительность приготовления мягких лекарственных форм эмульсионного типа, например, мазей ихтиоловой, скипидарной на эмульсионной основе и линимента аммиачного. Как показывают результаты микроскопического анализа, степень дисперсности эмульсий, полученных в роторно-пульсационном аппарате значительно выше, чем эмульсий приготовленных по существующей технологии.

Значительный технологический эффект дает применение аппарата для приготовления мягких лекарственных форм суспензионного типа (цинковой мази, борного вазелина) и смешанного эмульсионно-суспензионного типа, например, линимента бальзамического (по Вишневному). В этом случае, наряду с сокращением длительности процесса и энергозатрат, удается исключить предварительное измельчение порошкообраз-



ных компонентов, приготовление концентрата и обработку смеси на мазетерках. При этом также достигается более высокая дисперсность получаемых лекарственных форм. Сопоставление затрат времени и энергии на приготовление некоторых лекарственных форм, получаемых на Ленинградской фармацевтической фабрике по ранее существовавшей технологии (СТ) и с применением роторно-пульсационного аппарата (РПА) приведено в следующей таблице.

Наименование продукции	Общие затраты времени на 100 кг продукции, час		Общие затраты электроэнергии на 100 кг продукции, квт·час	
	СТ	с применением РПА	СТ	с применением РПА
Масло камфарное (10% камфары) . . . . .	8,7±0,9	0,17±0,19	14—16	0,7±0,9
Мазь ихтиоловая (10% ихтиола) . . . . .	2,2±2,7	0,07±0,12	2,9±3,8	0,5±0,9
Мазь скипидарная на эмульсионной основе . . . . .	3,2±4,3	0,05±0,07	9,5±13,4	0,3±0,5
10%-ая цинковая мазь на вазелиновой основе . . . . .	1,1±1,7	0,07±0,12	3,5±5	0,5±0,9
Вазелин борный (5%) . . . . .	1,9±2,5	0,3±0,4	4,5±6,2	2,4±2,6

Представленные данные показывают высокую эффективность применения роторно-пульсационных аппаратов в заводской технологии приготовления медицинских растворов и мягких лекарственных форм.

Следует отметить, что малогабаритные конструкции аппаратов роторно-пульсационного типа могут быть с успехом применены и в аптечной технологии лекарств.

## ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО АППАРАТА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Г. И. МОЛЧАНОВ, В. М. ЛУБЭ

Пятигорский фармацевтический институт  
Ростовский медицинский институт

В аптечное производство все еще недостаточно внедряются механизмы и аппараты, интенсифицирующие отдельные стадии приготовления лекарств. Учитывая насущную потребность аптек в портативном аппарате многоцелевого назначения, нами была изучена возможность использования малогабаритного универсального ультразвукового аптечного аппарата, разработанного авторами для получения отдельных лекарственных форм: суспензий, эмульсий, мазей разной консистенции, растворов, настоев, отваров, экстрактов и других.

Аппарат представляет сетевую колебательную систему из резонансного стержневого преобразователя и стержневого концентратора волновода — усилителя амплитуды, изготовленного из титанового сплава. Рабочая частота 44 кгц, амплитуда колебаний 10—40 мкм, площадь излучающей поверхности 3—10 мм<sup>2</sup>.

Изменяя геометрию наконечника и площадь излучающей поверхности, возможно добиться необходимого эффекта воздействия ультразвуковой энергии. Для приготовления определенного типа лекарственной формы рекомендованы различные виды волноводов.

Установка компактна и проста в эксплуатации. Она занимает 0,5 м<sup>2</sup> и может быть расположена на ассистентском столе. С помощью легкоменяемого волновода, который держится в руках, или же укреплен на штативе, ультразвук вводится в жидкую систему-фазу, находящуюся в склянке, флаконе для отпуска, ступке.

Проведены всесторонние испытания аппарата, в том числе была определена его диспергирующая способность. Используя в качестве звукопроводящей фазы воду, спирт, жидкие масла, мы получали в течение 30—120 сек. высокодисперсные микстуры—

суспензии; пульпу — концентрат для приготовления мазей, паст, суппозиториев, содержащую сульфаниламиды, соединения висмута, магния, цинка, ртути; серу, тальк, дерматол, салициловую кислоту, ксероформ, нафталин, метацил — свыше 50 наименований. Получены концентрированные 50—70% суспензии рентгеноконтрастных веществ, используемых для тонких вазографических исследований.

Дисперсологический состав полученных суспензий достаточно однороден. Частицы, размером 0,5—1 мкм составляют до 80%, 2 мкм — 17%, 4 мкм — 3%.

Как правило, озвученные суспензии устойчивы без предварительной стабилизации, за исключением суспензий тяжелых металлов. Тем не менее, введение ПАВ, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, твинов, желатозы в минимальном количестве стабилизирует суспензии до 7—14 суток.

При диспергировании взаимонерастворимых жидкостей были получены жидкие, густые эмульсии, мази-эмульсии. За 30 сек. были приготовлены 30—45% эмульсии — концентраты эфирных масел: мяты, укропа, эвкалипта, чабреца, гвоздики, розы, которые могут быть использованы как исходный полуфабрикат для получения ароматных вод. Получены концентрированные 50% эмульсии рыбьего жира, касторового, персикового, подсолнечного, вазелинового масел. Такие эмульсии устойчивы в течение 5—6 месяцев, полностью корректируют вкус и запах масел.

Отмечается, что в результате воздействия ультразвука медицинский вазелин при небольшой добавке поливинилового спирта способен инкорпорировать от 60 до 120% воды (против 5% в норме), образуя тонкую, приятную на ощупь, сметанообразную мазь — эмульсию. Меняются некоторые реологические константы вазелина.

Изучение кинетики образования дисперсной фазы эмульсий в процессе озвучивания показывает существенное изменение их состава во времени. Так, в течение первой минуты озвучивания образуется весьма однородная дисперсная фаза с основным количеством частиц, приходящимся на средний диаметр 0,5 мкм, равным 95%. В последующие: 5, 15, 30, 60 мин. происходит изменение дисперсного состава в сторону роста полидисперсности, связанное, как показал микроскопический дисперсионный анализ, с коалесценцией отдельных частиц. Соответственно времени количество частиц, например, со средним диаметром 2 мкм составляет 6%, 9%, 14%, 18%. Такая полидисперсность носит дискретный характер и зависит от многих причин: интенсивности ультразвука, природы фаз и компонентов, состава граничных поверхностей и т. д.

Учитывая, что определяющим показателем в вопросах применимости любого способа диспергирования является высокая степень дисперсности и однородности, наши исследования говорят, что в аптечных условиях ультразвуковое диспергирование перспективно.

Было доказано, что предложенный аппарат может быть использован для быстрого (5—10 мин.) получения лекарственных форм типа настоев, отваров, настоек. Им возможно гомогенизировать мази, пасты, интенсифицировать стадию растворения лекарственных веществ, а также осветления различных растительных вытяжек.

## РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ РАСЧЕТА ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОТИВОТОЧНОГО ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОМ АППАРАТУРНОМ ОФОРМЛЕНИИ

И. А. МУРАВЬЕВ, Ю. Г. ПШУКОВ

Пятигорский фармацевтический институт

Характерной особенностью современного производства является поиск и внедрение оптимальных условий процесса на различных участках.

В процессах производства суммарных галеновых и др. препаратов из всего многообразия способов экстрагирования наиболее производительным является непрерывное противоточное экстрагирование. Осуществляется экстрагирование противотоком чаще всего в шнековых экстракторах или в батарее диффузоров, причем метод в последнем случае получил название быстротекущей реперколяции. Как экстрагирование в шнековых экстракторах, так и экстрагирование в батарее диффузоров нуждается в расчетах, обеспечивающих рациональную технологию.



Для противоточного экстрагирования быстротекущей реперколяцией важно установить взаимосвязь между производительностью батареи, временем, необходимым для истощения сырья на заданную величину, числом диффузоров в батарее и их геометрическими параметрами.

Для противоточного экстрагирования в батарее диффузоров эта установленная взаимосвязь выражается следующим уравнением:

$$n = \frac{4W\tau}{f\pi D^2 h}; \quad (1)$$

$n$  — число диффузоров в батарее,  
 $W$  — производительность батареи ( $M^3/\text{час}$ ),  
 $\tau$  — время, необходимое для истощения сырья на заданную величину (час).

$f$  — коэффициент наполнения ( $f = \frac{Q}{B}$ ).

$D$  — диаметр диффузора (м.),

$h$  — высота диффузора (м.).

$Q$  — объем жидкости в диффузоре с сырьем ( $M^3$ ),

$B$  — объем пустого диффузора ( $M^3$ ).

Уравнение дает возможность при известных геометрических параметрах диффузора и экспериментально установленной экспозиции, необходимой для истощения сырья на заданную величину, установить при заданной производительности число диффузоров в батарее или по известным  $f, D, h, n$  определить производительность батареи.

Для работы на оптимальном напоре  $N \left( \frac{M^3}{M^2/\text{час}} \right)$  уравнение позволяет установить соотношение между  $D$  и  $h$ .

Уравнение справедливо при  $W \geq \frac{2Bf}{\tau}$ ;

Уравнение (1) при  $n=1$  дает возможность установить взаимосвязь между основными параметрами шнекового экстрактора.

$$l = \frac{4W\tau}{j\pi D^2} \quad (2)$$

В уравнении (2) время ( $\tau$ ) можно заменить числом оборотов шнека ( $P$ ), обеспечивающих необходимую экспозицию контакта сырья с экстрактом для истощения его на заданную величину

$$P = \frac{m}{\tau}; \quad (\text{об/час}).$$

Тогда после некоторых преобразований уравнение (2) примет вид:

$$l = \frac{4Mm}{\pi D^2 \gamma \tau \eta}; \quad (3)$$

где  $l$  — длина шнекового экстрактора (м),

$m$  — число витков шнека (об.),

$\eta$  — коэффициент проскальзывания сырья,

$P, r$  — теоретическое и практическое соответственно число оборотов шнека необходимое для перемещения сырья по всей длине экстрактора (об/час),  $P=m, r$  — определяется экспериментально,

$\gamma$  — насыпной вес экстрагируемого сырья ( $\tau/M^3$ ),

$M$  — производительность экстрактора ( $\tau/\text{час}$ );  $M = \frac{G}{\tau}$ ;

$G$  — вес сырья ( $\tau$ ).

Полученное уравнение дает возможность определить производительность экстрактора при известных  $f, m, D, \gamma, \tau, \eta$ , или число оборотов экстрактора при известных  $l, f, D, M$ . Уравнение дает возможность определять  $D$  и  $l$  при заданной производительности.

Полученные зависимости проверены экспериментально, данные опыта удовлетворительно совпадают с расчетными.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ПЕРВОЦВЕТА КРУПНОЧАЩЕЧНОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

О. В. МИЧНИК

Пятигорский фармацевтический институт

Проведенными нами исследованиями показано, что корневища с корнями первоцвета крупночашечного — *Primula macracalux* Berg. содержат 8—9,5% примуловой кислоты, обладающей ценными фармакологическими свойствами. Высокое процентное содержание последней представляет интерес для получения эффективных сапониносодержащих лекарственных препаратов. Целью настоящей работы являлась разработка оптимальных условий извлечения примуловой кислоты.

Для получения объективных результатов и сокращения количества опытов было использовано математическое планирование эксперимента. План ставился по схеме  $4 \times 4$ , что позволило провести сравнительную оценку степени влияния различных факторов, имеющих дискретный характер. При проведении эксперимента изучали влияние концентрации экстрагента ( $A_1$  — 40% этанол,  $A_2$  — 50% этанол,  $A_3$  — 60% этанол,  $A_4$  — 70% этанол); время однократного настаивания ( $B_1$  — 90 мин,  $B_2$  — 180 мин,  $B_3$  — 270 мин,  $B_4$  — 360 мин); соотношение сырья и экстрагента ( $C_1$  — 1:3,  $C_2$  — 1:4;  $C_3$  — 1:5,  $C_4$  — 1:6). Экстракция велась методом ремацерации, количество сливов для всех уровней было одинаковым и равнялось пяти, так как при пяти сливах происходит извлечение сапонина на 88% (см. таблицу 1).

Критерием оптимизации служило содержание нативного сапонина в вытяжке. Количественное определение сапонина велось весовым методом. Промышленное выделение сапонина можно проводить аналогично методике количественного определения.

Таблица 1

Динамика извлечения экстрактивных веществ и сапонинов по стадиям процесса ремацерации в %

Вещества	Содержание в сырье	Стадии										Выход после 5 сливов
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Экстрактивные	100%	49	22,7	11,7	6,0	4,5	1,8	1,0	1,0	0,9	0,8	94
Сапонины	100%	23,1	21,1	17,7	15,4	9,9	5,2	2,4	2,0	1,3	1,3	88

План эксперимента, приведенный в таблице 2, показывает, что каждый уровень каждого фактора встречается только один раз в горизонтальном и вертикальном столбце, что позволяет устранить неоднородность условий эксперимента и усреднить результаты опытов при суммировании по каждому уровню каждого фактора.

Реализовав 16 опытов, мы получили достаточную информацию для выбора оптимальных условий экстракции нативного сапонина. Обработку результатов эксперимента проводили методами дисперсионного анализа. На основании полученных данных установили оптимальные условия получения сапонина: концентрация спирта — 60%, со-



Таблица 2

План эксперимента				
C/B/A	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>
C <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>
C <sub>4</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>4</sub>

отношение сырья и экстрагента 1:5, время однократного настаивания 270 минут. Таким образом, на основании 16 опытов можно сделать вывод о степени влияния 12 уровней трех групп факторов, чтобы сделать аналогичный вывод с помощью однофакторного эксперимента с такой же достоверностью потребовалось бы провести 48 опытов.

В выбранных оптимальных условиях были поставлены опыты, подтвердившие максимальный выход сапонина (88%).

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ТКАНЕЙ ДУРМАНА ИНДЕЙСКОГО

И. А. МУРАВЬЕВ, Б. Н. ЯДРОВ  
Пятигорский фармацевтический институт  
Томский медицинский институт

Алкалоиды тропанового ряда имеют широкое применение в медицине. Поэтому изыскание дополнительных сырьевых источников и, в том числе, возможности использования культуры тканей растений, является актуальным вопросом. Этот путь тем более заманчив, что по данным многих исследователей культивируемые ткани алкало-

Таблица 1  
Зависимость выхода экстрактивных веществ и алкалоидов от концентрации спирта

Концентрация спирта	Выход в %	
	экстрактивные вещества	алкалоиды в пересчете на гиосциамин
30%	11,70	0,050
40%	9,40	0,063
50%	8,90	0,074
60%	8,30	0,077
70%	8,00	0,126
80%	5,55	0,129
90%	3,55	0,078
95%	1,50	0,081

идоносных растений, полученные в условиях *in vitro*, обладают тем же составом в химическом отношении, что и интактное растение.

Процессы экстрагирования из лекарственного растительного сырья занимают основное место среди других технологических операций при получении суммарных препаратов. При этом большое влияние на процесс экстракции оказывают: подбор оптимального экстрагента, измельчение сырья, его анатомические особенности и т. д. При-

менительно к культивируемым тканям как суспендиальных культур, так и культур с агаровых сред процесс экстракции еще никем не изучался.

Целью настоящей работы являются: установление оптимального экстрагента (спирта), а также изучение влияния измельченности сырья и длительности настаивания на эффективность экстракции алкалоидов из выращенного на агаровой среде тканевой массы дурмана индийского (*Datura innoxia* Mill).

В результате проведенных исследований нами было установлено, что оптимальной концентрацией спирта при экстракции тканевой массы дурмана индийского является 80% этанол. (Табл. 1).

В последующих опытах использовалось сырье, высушенное при температуре 50° с содержанием суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин 0,38% и степенью измельченности 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 5; 7 и 10 мм, которое экстрагировалось 80% спиртом методом перколяции в течение 1, 3, 5, 9 и 24 часов. Данные исследования сведены в табл. 2.

Таблица 2  
Зависимость выхода суммы алкалоидов от степени измельченности сырья и времени экстракции (в %)

Степень измельчения мм	Время настаивания (часов)				
	1	3	5	9	24
0,25—0,5	0,185	0,192	0,219	0,221	0,219
0,5—1	0,181	0,193	0,198	0,201	0,197
1—2	0,132	0,140	0,175	0,177	0,170
2—3	0,115	0,121	0,159	0,169	0,166
3—6	0,068	0,089	0,158	0,158	0,149
6—10	0,055	0,062	0,070	0,071	0,096
более 10	0,045	0,049	0,052	0,056	0,090

Из табл. 2 следует, что экстракция протекает наиболее интенсивно при измельчении сырья 0,25—0,5 и 0,5—1 мм в первые часы настаивания. В дальнейшем процесс экстракции затухает и, наконец, останавливается, что характерно для мацерации. Для сырья крупного измельчения на выход алкалоидов влияет время контакта фаз. Зависимость выхода алкалоидов от степени измельченности каллусов и времени настаивания может быть представлена графически.

Для этих кривых подбираем подходящую зависимость

$$y = \frac{1}{a + bx},$$

где  $x$  — степень измельченности каллусов.

Неизвестные параметры  $a$  и  $b$  для этой функции определяем предварительно выравняв экспериментальные данные. Расчет коэффициентов  $a$  и  $b$  для этих кривых проводили способом средних (Батунер, Позин, 1971). Решая систему уравнений, получили

$$a = 4,42, b = 1,86 \text{ и } a = 6,86, b = 1,49,$$

$$a = 4,39, b = 0,718 \text{ и } a = 0,40, b = 1,76$$

Задавая определенное значение  $X$  в уравнении, находим теоретическое количество алкалоидов в извлечении. Данные сведены в табл. 3.



Таблица 3

Экспериментальные и теоретические данные выхода суммы алкалоидов (в %)

Измельчение мм	1 час		Ошибка %	9 часов		Ошибка %
	эксперимент	теоретически		эксперимент	теоретически	
0,25	0,200	0,205	0,005	0,207	0,219	0,017
0,25—0,5	0,185	0,200	0,015	0,221	0,194	0,027
0,50	—	0,187	—	—	0,211	—
0,5—1,0	0,181	0,156	0,015	0,201	0,206	0,005
1	—	0,159	—	—	0,195	—
1,0—2,0	0,132	0,139	0,007	0,177	0,183	0,009
2	—	0,123	—	—	0,171	—
2,0—3,0	0,115	0,110	0,005	0,160	0,162	0,007
3	—	0,100	—	—	0,153	—
3,0—6,0	0,068	0,091	0,023	0,158	0,145	0,013
6	0,060	0,064	0,004	0,082	0,082	—
6,0—10,0	0,055	0,062	0,007	0,071	0,072	0,001
10	0,045	0,049	0,004	0,053	0,056	0,003

Из данных таблицы 3 видно, что экспериментальные и теоретические данные почти совпадают, т. е. зависимость выхода алкалоидов от степени измельченности и времени настаивания подчиняется определенному закону.

#### ОПЫТ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ БЕРБЕРИНА БИСУЛЬФАТА ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Д. А. МУРАВЬЕВА, С. П. ЛУКАШУК  
Пятигорский фармацевтический институт

Берберин  $C_{20}H_{18}O_4N$  — высокоактивный алкалоид с большой широтой терапевтического действия. Он обладает антимикробным, сосудосуживающим, желчегонным и отхаркивающим действием. Берберин действует как горькое желудочное средство, стимулирует функцию печени и является специфическим средством при лейшманиозе; кроме того, он тонизирует и возбуждает гладкую мускулатуру матки. По данным японских ученых, берберин активен как противоопухолевое средство. С 1962 г. берберин бисульфат в СССР разрешен к применению в качестве желчегонного средства.

Берберин — четвертичное основание — в растении находится в виде солей в сопрождении 7—11 алкалоидов той же диизохинолиновой природы. Промышленным сырьем являются корни барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), в которых сумма алкалоидов может достигать 8%; на долю берберина приходится обычно более 50% суммы алкалоидов.

В настоящее время для получения берберина бисульфата в промышленных условиях измельченное сырье многократно экстрагируется горячим 95% этиловым спиртом. На первый залив берется 10-кратное количество экстрагента, на последующие — объемы, равные сливаемой вытяжке; всего заливок пять, причем, пятый слив, как содержащий уже малое количество алкалоидов, расходуется на первый залив новой партии сырья. Объединенные четыре вытяжки фильтруются и из них отгоняется спирт (под вакуумом). Оставшийся в кубе смолообразный остаток растворяется в минимальном количестве 10% серной кислоты. Далее следует кристаллизация их охлажденного раствора. Выпавший технический берберин собирают на нуч-фильтре и далее он подвергается очистке путем нескольких перекристаллизаций из ацетона и спирта. Выход чистого берберина бисульфата обычно не превышает 0,3—0,4%.

В связи с весьма малым выходом берберина по описанному выше способу, мы, после получения суммы алкалоидов в виде смолообразного остатка, применили далее хроматографический метод отделения берберина от сопутствующих алкалоидов. Для этого была использована колонка, заполненная в определенных условиях окисью алюминия II степени активности, промытая и заполненная хлороформом. Смолообразная сумма алкалоидов предварительно растирается с окисью алюминия до получения однообразной мучнистой массы. Эта масса количественно переносится в колонку. В качестве подвижной фазы используется спирто-хлороформная смесь вначале в соотношении 1:10, а затем (после стабилизации зон) — 1:4. Первые 2—3 фракции (оранжевого и розово-красного цвета) отбрасываются как не содержащие берберин, а затем вымывают берберин, контролируя этот процесс на тонком незакрепленном слое сорбента восходящим методом в системе хлороформ—спирт (5:2). Вымывание занимает обычно около 6 часов.

Далее после отгонки экстрагента остаток (сырой берберин) подкисляют концентрированной серной кислотой и образовавшийся берберин бисульфат переводят в раствор в минимальном количестве 95% спирта. Кристаллизация идет при охлаждении: осадок собирают на фильтре и промывают холодным спиртом. Выход берберина бисульфата в наших опытах достигал 1,5%. Полученный препарат имел температуру плавления, типичную для берберина бисульфата (262—264°).

Таким образом, разработанный нами экстракционно-хроматографический метод получения берберина бисульфата имеет несомненные преимущества перед ныне применяемым в промышленности.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ПРОЦЕСС ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ КРУШИНЫ

Н. А. ГРОМОВА, Б. К. КОТОВСКИЙ, Н. А. ФИЛИПИН,  
Т. Н. ТЮКИНА

Ленинградский химико-фармацевтический институт  
Специальное проектно-конструкторское бюро Министерства медицинской промышленности СССР

Использовали товарную кору, влажность которой составляла 13%. Измельчали кору на измельчителе типа Эксельсиор. При ситовом анализе измельченного сырья установлено, что основную массу частиц составляют кусочки размером 2—1 мм, что допустимо для указанного сырья.

Количественное определение гликозидов в коре крушины проведено фотоколориметрическим методом.

Кора крушины удовлетворяла требованиям ГФ X издания.

При оптимизации математико-статистическим методом процесса экстрагирования коры крушины на макете № 3 в качестве параметра оптимизации был выбран выход (У) оксиметилантрахинонов в процентах. Изучались следующие факторы, определяющие процесс:

- $X_0$  — фиктивная переменная,
- $X_1$  — время предварительного настаивания,
- $X_2$  — количество настаиваний,
- $X_3$  — промежуток между настаиваниями.

Матрица планирования эксперимента представлена в таблице 1.

$$F_{\text{расч}} = \frac{0,22}{0,182} = 1,21.$$

$F_{\text{табл.}} = 4,12$  при уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и числе степеней свободы

$$f_1 = N - 1 = 8 - 1 = 7$$



$$f_2 = n + 1 = 3 + 1 = 4$$

$F_{\text{табл.}} > F_{\text{расч.}}$ , следовательно, уравнение адекватно и возможно движение к оптимуму

Таблица 1

Факторы, определяющие процесс		Верхний уровень	Средний уровень	Нижний уровень	Интервал	Размерность
$x_1$ — время предварительного настаивания . . . . .		60	35	10	25	минута
$x_2$ — количество настаиваний . . . . .		9	5	1	4	—
$x_3$ — промежутки между настаиваниями . . . . .		11	6	1	5	минута

№. № опыта	Порядок выполнения	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_0$	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y$	$\Delta_1$	$\Delta_2$	$\Delta_3$	$\Sigma \Delta_1^2$	$\frac{\Sigma \Delta_1^2}{\gamma - 1}$	$y_{\text{расч}}$	$(y_3 - y_p)^2$
1	7	+	+	+	+	95,8	95,8	97,0	96,2	0,4	0,4	0,8	0,96	0,48	96,7	0,25
2	6	+	+	—	+	64,5	64,5	64	64,3	0,2	0,2	0,3	0,17	0,09	64,1	0,04
3	8	+	—	+	+	48,7	47,7	48,9	48,4	0,3	0,7	0,5	0,83	0,41	47,9	0,25
4	5	—	+	+	+	70	68,6	69,2	69,3	0,7	0,7	0,1	0,99	0,49	68,9	0,16
5	1	+	—	—	+	41,0	41,6	41,0	41,2	0,2	0,4	0,2	0,24	0,12	41,3	0,01
6	2	—	—	—	+	35	35	36	35,3	0,7	0,7	0,3	1,07	0,58	35,7	0,16
7	3	—	+	—	+	36	36,4	36,4	36,3	0,3	0,1	0,1	0,11	0,06	36,3	0,00
8	4	—	—	—	+	31	27,3	29,3	29,2	0,8	1,9	0,1	4,27	2,14	29,1	0,01

$B_i$	10,0	14,0	9,8	52,5
-------	------	------	-----	------

$$\sum \frac{\Sigma \Delta_1^2}{\gamma - 1} = 4,37$$

$$\sum_{\gamma=1}^N = 0,88$$

Находим произведения  $b_i \lambda_i$ :

$$b_1 \lambda_1 = 10,25 = 250$$

$$b_2 \lambda_2 = 14,4 = 56$$

$$b_3 \lambda_3 = 9,8 \cdot 5 = 49$$

$$b_1 \lambda_1 > b_2 \lambda_2 > b_3 \lambda_3$$

Наибольшее влияние на процесс, таким образом, оказывает время предварительного настаивания. Приняв новый интервал варьирования  $\lambda_{\text{нов.}} = 10$  мин. и определив

$$\lambda_{2\text{нов.}} = \frac{\text{нов. ст. } b_2}{\text{ст. } b_1} = \frac{10,56}{250} = 2,24$$

$$\lambda_{3\text{нов.}} = \frac{\text{нов. ст. } b_3}{\text{ст. } b_1} = \frac{10,49}{250} = 1,96$$

осуществляем движение к оптимуму.

На основании проведенных исследований найден оптимальный режим: время предварительного настаивания равно 11 часам, количество настаиваний — 13 с промежутками между настаиваниями по 18 минут. При этом выход составляет 97,8%

## ВЛИЯНИЕ ПОДОГРЕВА НА СКОРОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ СТАБИЛЬНОСТЬ

В. В. ДЮКОВА, О. И. БЕЛОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Интенсификация процесса является одним из основных вопросов экстракции лекарственного растительного сырья. Такие способы экстрагирования как вихревая, вибро-экстракция, диспергирование в среде экстрагента, а также с применением поверхностно-активных веществ пока не нашли практического применения. Поэтому большой интерес представляют способы интенсификации процесса, предложенные и используемые производственными предприятиями. Одним из них является экстракция с подогревом, применяемая Каунасской фармацевтической фабрикой «Санитас».

Нами изучено влияние подогрева на качество получаемых настоек. Моделями исследования служили корни валерианы и листья красавки.

Подбор оптимальных условий проводили с помощью математического планирования по методу Бокса—Уилсона. Так как основное влияние на выход экстрагируемых веществ оказывают температура и время настаивания, то были поставлены опыты, где изучались граничные условия: выход алкалоидов и экстрактивных веществ при температурах 20 и 40° через 1 и 7 часов настаивания. В результате статистической обработки экспериментальных данных были получены следующие уравнения регрессии:

Для экстрактивных веществ красавки

$$\hat{Y} = 34,2400 + 5,4300x_1 + 1,3400x_2 \quad (I)$$

Для алкалоидов красавки

$$\hat{Y} = 0,8400 + 0,0600x_1 + 0,0900x_2 \quad (II)$$

Для экстрактивных веществ валерианы

$$\hat{Y} = 2,8800 + 0,0675x_1 + 0,0173x_2 \quad (III)$$

Проверка адекватности линейной модели по критерию Фишера дала положительный результат, следовательно, уравнения адекватно описывают опытные данные.

Как видно из величин коэффициентов регрессии при экстракции корня валерианы (уравнение I) время оказывает более существенное влияние на выход экстрактивных веществ, чем температура.

Согласно уравнению II температура и время оказывают примерно одинаковое влияние на скорость извлечения алкалоидов красавки.

При извлечении экстрактивных веществ из листьев (уравнение III) температура действует в два раза эффективнее, чем время настаивания.

Сопоставление влияния изучаемых факторов на процесс извлечения алкалоидов и экстрактивных веществ (уравнения II и III) показывает, что время примерно одинаково действует на выход экстрагируемых веществ. Температура более существенно интенсифицирует скорость извлечения сопутствующих веществ по сравнению с алкалоидами.

Фармакологическую активность настойки валерианы обуславливают алкалоиды, гликозиды и эфирное масло, настойки красавки — алкалоиды. Поэтому для более объективной оценки влияния подогрева на стабильность действующих веществ была использована хроматография в тонком слое сорбента.

Как показали исследования, экстракция с подогревом не оказывает отрицательного влияния на качество получаемых препаратов.



# К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ К ЭКСТРАКЦИИ ВАЛЕРИАНОВОГО КОРНЯ

Ю. И. СМЕТАНИН

Пермский фармацевтический институт

В соответствии с современными теоретическими представлениями основные задачи подготовки растительного сырья к экстракции должны заключаться в придании частицам сырья определенной внешней и внутренней структуры, благоприятной для осуществления диффузионных процессов. Под внешней структурой при этом принято понимать оптимальный размер и форму частиц, под внутренней — максимальную деформацию и разрушенность клеток. Названные характеристики формируются на стадии измельчения сырья и в значительной мере предопределяют течение экстракционного процесса.

Целью настоящей работы является изучение зависимости технологических параметров валерианового корня от способов его предэкстракционной подготовки. Исследовались два способа подготовки сырья. По первому способу исходный валериановый корень измельчали на мельнице «Эксельсиор». Полученное сырье имело вид крупки с размерами частиц от 0,5 до 3 мм. Второй способ заключался в дополнительном раздавливании сырья на валках при одинаковой скорости их вращения. В процессе плющения частицы валерианового корня приобретали вид пластинок толщиной 0,86 мм. Подготовленное сырье оценивали по основным технологическим показателям — количеству разрушенных клеток и скорости внутренней диффузии экстрагируемых веществ.

Степень разрушения клеточной структуры сырья определяли методом одномоментного взбалтывания. 5 г сырья соответствующей подготовки заливали 50 мл 70% спирта и экстрагировали при интенсивном взбалтывании в течение 1 мин, после чего извлечение анализировали на содержание экстрактивных веществ. Расчет вели на весь объем взятого экстрагента. Количество разрушенных клеток вычисляли по формуле:

$$n = \frac{q_0 - q_i}{q_0} \cdot 100, \quad (1)$$

где  $n$  — количество разрушенных клеток;

$q_0$  — первоначальное содержание веществ в сырье;

$q_i$  — остаточное содержание веществ после экстрагирования.

Результаты опытов отражены в таблице 1.

Для количественной оценки скорости диффузии веществ внутри частиц валерианового корня определяли коэффициент внутренней диффузии. Как известно, эта величина является постоянной и характеризует состояние внутренней структуры сырья. Опыты проводили в следующих условиях. Навеску сырья (5 г) экстрагировали при 20° 10-кратным объемом 70% спирта при скорости вращения мешалки 1000 об/мин. По истечении определенного времени вытяжку сливали, а сырье повторно обрабатывали свежим экстрагентом при различных экспозициях времени. Полученные извлечения анализировали на содержание экстрактивных веществ. Коэффициент внутренней диффузии рассчитывали графо-аналитическим способом с использованием уравнения:

$$\lg \frac{q_i}{q_0} = \lg a - 0,434b \frac{D}{h^2} \tau, \quad (2)$$

где  $a$  и  $b$  — константы, имеющие определенные значения;  $h$  — геометрический параметр частиц сырья;  $D$  — коэффициент внутренней диффузии;  $\tau$  — время экстракции. Для этого по экспериментальным данным строили экстракционные кривые функции  $\frac{q_i}{q_0} = f(\tau)$ , на основании которых определяли значение  $D$ . В расчетах сырье первого способа подготовки принималось за бесконечный цилиндр (диаметр 2,5 мм), второго — за бесконечную пластинку (толщина 0,86 мм). В таблице 1 приведены результаты определения.

Таблица 1

Технологические характеристики валерианового корня различного способа подготовки

Характеристики	Способ подготовки	
	измельчение	измельчение и раздавливание
Количество разрушенных клеток (%) . . . . .	28,27	42,69
Коэффициент внутренней диффузии (см <sup>2</sup> /сек) . . . . .	2.76.10 <sup>-7</sup>	5.01.10 <sup>-7</sup>

Анализ результатов исследования показывает, что раздавливание является эффективным фактором формирования внешней и внутренней структуры валерианового корня. Увеличение количества разрушенных клеток, а также возрастание скорости внутренней диффузии свидетельствует о том, что раздавливание сопровождается значительной деформацией и разрывом клеток, причем, не только на поверхности, но и внутри частиц материала.

Для выявления эффективности этого способа подготовки валерианового корня в реальных условиях ведение процесса экстракции, были проведены опыты по приготовлению настоек валерианы. Настойки почали по регламенту ЦАНИИ. Результаты экспериментов (табл. 2) подтвердили интенсифицирующую роль раздавливания на экстракционный процесс.

Таблица 2

Характеристика настоек валерианы, полученных из сырья различной подготовки

Вид сырья	Сухой остаток		Валериановая кислота	
	в настойке (%)	истощение сырья (%)	в настойке (%)	истощение сырья (%)
Резаное (ГФХ) . . . . .	4,42	73,41	0,27	74,11
Измельченное на «Эксельсиоре» . . . . .	4,91	81,64	0,30	81,95
Измельченное и раздавленное . . . . .	5,53	91,92	0,34	92,13

К названным выше достоинствам раздавливания как способа подготовки следует отнести то, что разрушение структуры сырья при нем не сопровождается образованием мелких, пылеобразных фракций. К этому необходимо добавить, что раздавленное сырье представляется более однородным и по фракционному составу, т. к. все частицы его приобретают форму лепестка одинаковой толщины.

## ПОЛУЧЕНИЕ НАТИВНОГО ЭКСТРАКТА КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ С ПОМОЩЬЮ СЖИЖЕННОГО УГЛЕКИСЛОГО ГАЗА

Н. А. КЕЧАТОВА, А. В. ПЕХОВ, Н. Ф. ДЮБАНЬКОВА

Пятигорский фармацевтический институт

Краснодарский научно-исследовательский институт пищевой промышленности

В последние годы в нашей стране все шире используется сжиженный углекислый газ в качестве экстрагента биологически активных веществ из растительного сырья. В настоящем сообщении приводим результаты нашей работы по исследованию экстракции листьев крапивы двудомной сжиженной углекислотой.

В листьях крапивы содержится комплекс веществ, относящийся к группе витаминов. По своей фармакологической значимости наибольший интерес представляют каро-



тин и витамин К<sub>1</sub>, обуславливающие ранозаживляющее и гемостатическое действие препаратов крапивы.

Исходное сырье — листья крапивы анализировалось в соответствии с требованиями ГОСТ 5528—11 и ГФ IX. Кроме того, определялось содержание каротина и витамина К<sub>1</sub>. Для исследования экстракции с помощью сжиженного углекислого газа, измельченное сырье (2,4 кг) экстрагировалось на установке полупромышленного типа, описание которой уже приводилось А. В. Пеховым.

Экстракцию проводили при температуре 20°.

В результате нами был получен нативный экстракт листьев крапивы, представляющий собой вязкую массу буровато-желтого цвета. Выход экстракта по отношению к сырью составил 2,4%.

Данные химического и хроматографического анализа полученного препарата показали, что сжиженный углекислый газ извлекает каротин, витамин К<sub>1</sub>, смолистые вещества и незначительное количество хлорофилла. Выход каротина и витамина К<sub>1</sub> составили соответственно 85 и 92% по отношению к их содержанию в сырье.

На следующем этапе работы мы исследовали влияние степени измельчения сырья на эффективность экстракции. Для исследования были выбраны четыре степени мелкости 0,25, 0,5, 1 и 3 мм. Процесс экстракции осуществляли в лабораторном экстракторе при постоянной скорости протекания растворителя и температуре 20°. Контроль экстракции осуществляли по выходу экстрактивных веществ, извлекаемых сжиженной углекислотой, через заданные интервалы времени. Навеска сырья степеню мелкости 0,25 мм экстрагировалась двумя циклами (12 наполнений), сырье других степеней мелкости — одним циклом (7 наполнений). Полученные данные представлены в табл. 1.

Анализ результатов показывает, что максимальные выходы экстрактивных веществ получены из сырья, измельченного до размера частиц 0,25 мм. В этом случае при экстракции сырья даже одним циклом (7 наполнений) достигается значительно больший процент истощения сырья (87,79%), чем при других степенях мелкости.

Таким образом и на этом растительном объекте подтверждается наблюдаемая ранее зависимость, что степень мелкости сырья в пределах 0,25—0,5 мм способствует увеличению выхода экстрактивных веществ.

Таблица 1  
Выход экстрактивных веществ в зависимости от степени измельчения сырья

№№ цикла	Степень измельчения							
	0,25 мм		0,5 мм		1 мм		3 мм	
	выход в г	истощение сырья, %	выход в г	истощение сырья, %	выход в г	истощение сырья, %	выход в г	истощение сырья, %
1	0,1029	21,35	0,0714	15,55	0,0554	11,51	0,0256	6,69
2	0,0608	33,96	0,0369	29,35	0,0292	17,57	0,0215	11,15
3	0,0567	45,72	0,0338	41,95	0,0264	23,05	0,0173	14,74
4	0,0534	56,80	0,0316	53,75	0,0275	23,76	0,0123	17,24
5	0,0512	67,42	0,0288	64,50	0,0230	33,56	0,0125	19,03
6	0,0501	77,80	0,0265	74,39	0,0189	37,45	0,0079	21,47
7	0,0482	87,79	0,0250	83,72	0,0207	41,75	0,0069	23,01
8	0,0236	92,68						
9	0,0111	94,98						
10	0,0090	96,84						
11	0,0083	98,56						
12	0,0079	99,89						
Всего	0,4832	99,89	0,2240	83,72	0,2011	41,75	0,1040	23,01

Результатом работы явилось получение нового суммарного препарата, отличающегося от полученного классическим методом повышенным содержанием витамина К<sub>1</sub> и каротина.

## ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ОТХОДОВ ГАЛЕНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

В. А. БАНДЮКОВА, Н. В. СЕРГЕЕВА, Г. И. МОЛЧАНОВ

Пятигорский фармацевтический институт

Пятилетний план развития народного хозяйства СССР на 1971—75 гг. предусматривает значительное увеличение выпуска лекарственных препаратов. Такое увеличение невозможно без интенсификации технологических процессов и замены дорогостоящего сырья дешевыми источниками биологически активных веществ.

В этом отношении заслуживают внимание отходы галено-фармацевтического производства, которые образуются после приготовления настоек и экстрактов.

В настоящем сообщении мы приводим результаты исследования химического состава отработанного шрота календулы, пассифлоры, эвкалипта, полыни, аралии и софоры японской и использование ультразвука для экстракции биологически активных соединений.

Ультразвук является одним из перспективных средств интенсификации процесса. При помощи его успешно получают некоторые алкалоиды, флавоноиды, фурухромы и сердечные гликозиды. В работе был применен ультразвуковой генератор ПСД-0,25 частотой 250 кгц, интенсивность 10 вт/см<sup>2</sup> с пьезокерамическим преобразователем из титаната бария с поверхностью излучения 20 см<sup>2</sup>, работающим в режиме толщинных колебаний. Озвучивание проводили в закрывающихся плексигласовых кюветках.

Изучение качественного состава отходов осуществляли при помощи хроматографических методов анализа на бумаге и в тонких слоях адсорбента. Во всех отходах обнаружены флавоноиды, в отходах пассифлоры, аралии, эвкалипта, календулы — тритерпеновые кислоты и их гликозиды, в отходах календулы и полыни — различные каротиноиды.

Для выделения индивидуальных соединений использовали колоночную хроматографию на полиамиде (флавоноиды) и препаративную тонкослойную хроматографию на окиси алюминия (каротиноиды) и силикагеле (тритерпеноиды).

## О ВОЗМОЖНОСТИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПУТЕМ РАЗРЫВА В СРЕДЕ УГЛЕКИСЛОТЫ

З. Г. ЗАДЕРЯКИНА

Пятигорский фармацевтический институт

В основе всех известных методов измельчения (раздавливание, истирание, удар, раскалывание и др.) лежит приложение механической силы. Расход энергии при этом весьма значителен при относительно невысоком КПД.

В настоящем сообщении приводятся результаты измельчения растительного сырья, которое основывается на совершенно новом принципе. Заключается он в пропитке сырья сжиженным газом под давлением и последующим его резким сбросе до атмосферного. В результате интенсивного испарения жидкого газа из сырья и образующейся разности давления внутри последнего и на его поверхности, кусочки сырья «взрываются». Поры и трещины в материале образуются также за счет превращения воды, содержащейся в нем и жидкого газа в лед и увеличения удельного объема.

Метод измельчения растительного сырья «Взрывом» начал испытываться в смежных областях промышленности (пищевой и др.). В фармацевтической промышленности он еще не проверялся. Перспективность нового метода измельчения побудила нас испытать его на измельчении крупнотоннажного лекарственно-технического сырья — морской капусты (*Laminaria digitata* L.).

В настоящее время морской капусты готовится ежегодно около 300 тыс. т. Из изготавливаемого сырья вырабатывают порошок морской капусты, при этом измельчение проводят с помощью молотковых и вибрационных мельниц. В процессе измельчения на указанных аппаратах в качестве отходов образуется много пыли, которую трудно



улавливать и которая затрудняет технологический процесс. Кроме того, дробилки нужно периодически останавливать, так как водоросли при измельчении самовозгораются и обугливаются. Измельченная таким способом морская капуста состоит из частиц размером 2—3 мм (50—60%) — это стандартная и применяемая для медицинских целей фракция; 30—40% составляют пылевые частицы и прочие остатки 10—20%, которые идут на переработку для других нужд. Кроме всего прочего, порошок измельченный таким образом и применяемый в медицинской практике имеет частицы с острыми краями, которые ранят слизистые рта и пищевода.

Помимо всего, такой порошок морской капусты имеет неприятный вкус и запах, что вызывает затруднения при его приеме.

Исследования по измельчению мы проводили на опытной установке для взрывного разрушения растительного сырья в сравнении с измельчением на миксере ПТ-1. В качестве сжиженного газа использовалась жидкая углекислота.

Морскую капусту предварительно измельченную до кусочков размером 2—3 см и высушенную до 2% помещали в герметическую камеру с температурой до 18—25° в которую подавали сжиженную жидкую углекислоту под давлением 55—65 атм. в таком количестве, чтобы в камере создалось такое же давление. После пропитывания сырья жидким газом по прошествии 3—4 мин резко снижали давление в камере до атмосферного. При этом жидкость, находящаяся внутри сырья переходила в пар за счет резкого изменения удельных объемов жидкости и пара в 4260 раз.

Измельченный таким образом порошок самовыгружается в систему пневмоциклонов, где он отделяется от газообразной углекислоты. Углекислота низкого давления собирается в газгольдере, далее она компрессируется и сжигается. На практике в процессе разрушения сырья, наблюдается существенное понижение температуры выгруженного измельченного сырья за счет превращения некоторого количества углекислоты в сухой лед.

В табл. 1 приводятся результаты ситового анализа порошка морской капусты полученного «Взрывом», в миксере и по заводскому регламенту.

Таблица 1  
Ситовый анализ сырья, измельченного в миксере, заводским и «взрывным» способами при заданном времени

Размер отверстий	Размер частиц, проходящих через сито, в мм	Количество фракции		
		ВТУ завод	ПТ-1 лаборат.	„взрыв“
0,25	менее 0,25	5,0	8,0	9,0
0,5	0,25—0,5	25,6	8,0	48,0
1,0	0,5—1,0	10,0	40,0	42,0
2,0	1,0—2,0	20,2	41,0	—
3,0	2,0—3,0	29,2	1,0	1,0
Потери		10	2	нет

Из таблицы видно, что содержание частиц размером от 1 до 3 мм в сырье, измельченном заводским способом, достигает 49,4%; количество таких же частиц, полученных на миксере ПТ-1—42%, а при измельчении «взрывом» получают 90% частиц более тонкой степени измельчения (0,5—1,0 мм).

По внешнему виду порошок заводского измельчения имеет темно-бурый и черный цвет, в изломе кусочки серого цвета. При измельчении взрывом — порошок светло-бурого цвета с серыми прожилками.

Под микроскопом порошок, полученный «взрывом» состоит из частиц с округленными краями и не содержит частиц с рваными или острыми краями, которые имеют место при измельчении механическим путем.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о несомненном преимуществе измельчения морской капусты, (а нужно предполагать и других видов растительного сырья) методом разрыва в углекислоте по сравнению с механическими способами. Степень измельчения можно регулировать режимом пропитки и скорости сброса давления. Измельчение идет в условиях низких температур, что позволило сохра-

нить извлекаемые вещества в сырье в нативной форме. Мало того, использование углекислоты предохранит эти вещества от окисления кислородом воздуха.

И, наконец, энергозатраты значительно ниже, чем при измельчении механическими способами (нет потерь на трение). Деформация сдвига, среда заменены деформациями на расстояние и разрыв.

## О ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ЧАЕВ АНАЛОГИЧНЫМИ ПО СОСТАВУ СУММАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Н. В. КРАВЧЕНКО

Пятигорский фармацевтический институт

Применение лекарств растительного происхождения в современной медицине не только остается стабильным, но имеет определенную тенденцию к увеличению. Наряду с лекарственными препаратами, представляющими собой выделенные из растения индивидуальные вещества, продолжают широко использоваться суммарные препараты разной степени очистки от сопровождающих веществ. Весьма популярны такие сложные растительные смеси известные под названием сборов или «чаев».

Однако, эта старинная лекарственная форма далеко не совершенна. Прежде всего, изготовление лекарства (настоя, отвара) передоверяется самому больному. Далее, неясен вопрос в какой степени рекомендации об изготовлении на дому извлечений (помещенные на этикетках или вкладышах в упаковку) правильны в технологическом отношении и не выбрасывается ли ценное лекарственное сырье недостаточно истощенным.

Для проверки этого вопроса нами были отобраны прописи двух желудочных сборов — сбор вяжущий бинарного состава (ольховых шишек 2 ч, корневища змеевика 1 ч) и сбор слабительный из пяти компонентов (листьев сенны 3 ч, коры крушины 2 ч, плодов жостера 2 ч, корня солодки 1 ч, плодов аниса 1 ч).

В домашних условиях «чай» из сборов приготавливают обычно однократным настаиванием растительной смеси в горячей воде. В соответствии с указанием на этикетке или вкладыше мы точно продублировали эти указания — по которым затем получили из сборов однократные извлечения, проанализировали на содержание основных фармакологических активных веществ (антрагликозиды, дубильные вещества, эфирное масло) по методикам ГФ—Х.

Результаты анализа показывают, что традиционные способы приготовления извлечений не обеспечивают полноты экстракции ни одной из групп действующих веществ. Один из компонентов слабительного сбора, эфирное масло, извлекается совершенно в незначительном количестве, антрагликозидов извлекается лишь 37%, дубильных веществ из вяжущего сбора 52%.

В связи с этим мы изучили оптимальные факторы водной экстракции. Оптимальная мелкость сырья для большинства компонентов уже была изучена другими авторами и известна из литературных данных, что касается таких факторов как время настаивания и соотношение сырья и экстрагента, то они изучались в различных пределах.

Так по нашим данным, 1 часть вяжущего сбора требует 66 частей кипящей воды, вместо 33 частей по инструкции. Это соотношение оказалось справедливым при использовании различных количеств сбора. Желаемая степень истощения наступает за 35 мин. По слабительному сбору были проведены аналогичные исследования, которые позволили разработать условия получения полноценного по химическому составу извлечения: соотношение сырья и экстрагента 1:50 и время экспозиции 40 мин. Эти условия позволяют вдвое уменьшить расход сырья на одну экспозицию без ущерба для качества извлечения.

Поставленная задача по переводу сборов в суммарные препараты предполагает получение более современной лекарственной формы как с точки зрения ее применения, так и с точки зрения более рационального использования сырья. Совершенно очевидно, что извлечения полученные при оптимальных условиях экстрагирования еще не представляют собой совершенной лекарственной формы. Повидимому, наиболее целесообразным было бы получение сухого суммарного экстракта, который при сохране-



нии универсальности сбора, обеспечил бы полноценность фармакологического действия в соответствии с традиционным применением лекарства, а также удобство применения, возможность точного дозирования, портативность.

В связи с этим, полученное в оптимальных условиях извлечение из вяжущего сбора, подвергли вакуум-выпариванию и дальнейшему высушиванию при 50—60°. Эта операция позволяет перейти к сложному препарату, которому можно, в дальнейшем, придать рациональную лекарственную форму. Полученный сухой экстракт представляет собой мелкий порошок бурого цвета, своеобразного запаха и вкуса. Качественная и количественная оценка препарата позволяют сделать заключение о том, что вещества, содержащиеся в сырье, практически полностью сохраняются в препарате в указанных условиях получения и что существует принципиальная возможность перевода сборов в суммарные препараты.

Таблица 1  
Влияние факторов экстракции на выход действующих веществ из сборов  
(в % их содержанию в абс. сух. сырье)

Наименование сбора	Соотношение сырья и экстрагента						Время экспозиции при оптимальном соотношении сырья и экстрагента (в мин)					
	1:20	1:30	1:40	1:50	1:66	1:70	20	25	30	35	40	50
Действующие вещества . . . . .												
Сбор вяжущий												
Дубильные вещ-ва	51,8	56,6	68,5	71,5	73,0	73,2	66,7	68,9	69,7	73,2	73,5	—
Сбор слабительный												
Антрагликозиды	35,6	44,1	52,3	60,6	62,1	63,3	48,5	51,4	54,7	56,3	60,6	61,5

### ПЕНООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ И СОЛЕЙ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Т. Г. КРАСОВА

Пятигорский фармацевтический институт

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) — одно из самых древнейших лекарственных растений, которое сохранило свое значение и по настоящее время.

Особый интерес стал проявляться к солодке в последние годы, когда был раскрыт ее химический состав и установлена дезоксикортикоподобная, антиаллергическая, противовоспалительная, спазмолитическая, эстрогенная и противовирусная активность ее препаратов.

Однако несмотря на то, что в настоящее время широко известны лечебные свойства препаратов солодки, нельзя не обратить внимания и на другие замечательные ее качества, а именно: пенообразующие свойства, которые к сожалению, до последнего времени использовались лишь в фармацевтических отраслях промышленности.

Так, например, солодку широко применяют в пищевой промышленности при изготовлении пива, квасов, щипучих напитков.

Пенообразующие свойства препаратов солодки нашли применение в металлургической промышленности. Экстракты солодки используются в химической промышленности, как пенные стабилизаторы и неотъемлемые компоненты огнетушителей.

Учитывая этот факт, мы поставили перед собой задачу исследовать пенообразующие свойства некоторых препаратов солодкового корня с целью использования их в фармацевтической технологии, в частности для приготовления пенных аэрозолей.

В качестве объектов исследования нами были выбраны: густой и сухой экстракты, моно и тризамещенные соли аммония и калия, а также глицирризинат кальция.

Определение пенообразующих свойств экстрактов солодки и солей глицирризиновой кислоты проводили в динамических и статических условиях.

В первом случае через пористый фильтр с определенным объемом раствора пенообразователя известной концентрации пропускали воздух до достижения постоянного значения высоты столба пены. Исследованию подвергали водные растворы экстрактов и солей глицирризиновой кислоты в концентрациях от 0,01% до 30%. В каждом случае брали 5 мл раствора пенообразователя.

В статических условиях нами определялось время существования определенного объема (5 см<sup>3</sup>) монодисперсной пены, полученной из водных растворов исследуемых препаратов солодки различных концентраций.

Сравнительная характеристика пенообразующей способности 7 исследуемых препаратов солодкового корня показана в табл. 1.

Таблица 1  
Характеристика пенообразующей способности препаратов солодкового корня

Препараты солодкового корня	Концентрация водных растворов препаратов солодкового корня (%)	Максимальный объем образующейся монодисперсной пены (см <sup>3</sup> )	Устойчивость пены (мин)
Монозамещенный глицирризинат аммония (глицирам) . . . . .	0,08	49,2	50
Монозамещенный глицирризинат калия . . . . .	0,08	55,3	60
Кальция глицирризинат . . . . .	0,08	30,7	38
Тризамещенный глицирризинат аммония . . . . .	1,5	100,4	50
Тризамещенный глицирризинат калия . . . . .	1,7	101,4	50
Густой экстракт солодкового корня . . . . .	5,0	86,1	72
Сухой экстракт солодкового корня . . . . .	2,0	79,9	64

Из таблицы видно, что лучшими пенообразующими свойствами обладают монозамещенные глицирризинаты аммония и калия, поскольку при использовании сравнительно низких концентраций их растворов могут быть получены достаточно устойчивые пены. Тризамещенные глицирризинаты и экстракты обладают хорошей пенообразующей способностью, но свои максимальные показатели они проявляют при сравнительно высоких концентрациях. Самой низкой пенообразующей способностью обладает глицирризинат кальция.

Кроме того результаты исследования пенообразующих свойств солодковых препаратов в статических условиях показали отсутствие экстремальной зависимости устойчивости пены от концентрации. Падения устойчивости пены при увеличении концентрации растворов препаратов нами не наблюдалось. Устойчивость пены монотонно возрастала с ростом концентрации. Данное явление можно объяснить тем, что экстракты солодкового корня и производные глицирризиновой кислоты относятся к высокомолекулярным поверхностно-активным веществам и природа стабилизирующего фактора устойчивости их пены связана с образованием гелеобразных структурированных защитных слоев на поверхности пузырька газа. Эти защитные слои и обеспечивают значительную устойчивость пен, полученных на основе водных растворов препаратов солодки.

Результаты определения пенообразующих свойств экстрактов солодкового корня и солей глицирризиновой кислоты, показали, что данные препараты открывают перед фармакотехнологами широкую перспективу их использования в качестве природных пенообразователей. Важное значение на наш взгляд будет иметь и тот факт, что при создании пенных аэрозольных лекарственных форм солодковые препараты смогут одновременно выступать в роли вспомогательных веществ — пенообразователей и активизирующих лекарственных веществ.



## ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ДЕСОРБЦИИ ЭФЕДРИНА С КАТИОНИТА КУ-2 ОБЫЧНОГО И ТОНКОГО ЗЕРНЕНИЯ

Т. Л. КУСТОВА, П. А. ЯВИЧ

Иркутский медицинский институт  
Институт фармакохимии им. И. Г. Кутателадзе АН ГССР

Предпринимаемые в последнее время попытки интенсифицировать процесс десорбции крупных органических ионов сводятся в основном к увеличению скорости подачи элюента, к повышению его агрессивности или применению аппаратов с перемешиванием или многократным прокачиванием элюента через слой ионита. Однако, подача элюента с большой скоростью не всегда обеспечивает формирование фронта десорбции, а повышение агрессивности десорбента, например, путем увеличения концентрации щелочи усиливает опасность разрушения вещества.

В последних работах Г. В. Самсонова, Н. Н. Момота и др. разрабатывается на примере антибиотиков принципиально новый путь интенсификации процессов сорбция—десорбция — использование тонкодисперсных сорбентов. В данном случае наблюдается возрастание кинетических характеристик процесса, а также повышение концентрации вещества в элюате.

Наши эксперименты по изучению процесса десорбции эфедрина с катионита КУ-2 преследовали двойную цель: во-первых, подобрать оптимальный режим десорбции эфедрина и во-вторых, исследовать характер десорбции этого алкалоида с катионита различного зернения.

Выбор оптимальных условий десорбции был проведен на катионите КУ-2 с диаметром зерна 0,5—0,8 мм в статических условиях. Температура процесса поддерживалась при помощи ультратермостата в интервале  $20 \pm 0,3^\circ \text{C}$ . Навеска ионита с сорбированным веществом составляла 0,3 г, насыщение сорбента алкалоидом — 0,58 г/г. Объем десорбента во всех случаях составлял 50 мл. Изучалось влияние следующих факторов: характера элюента, его концентрации, концентрации щелочи и характера щелочного агента.

При подборе элюента были использованы 4 спирта: метанол, этанол, пропанол и изопропанол в виде их 50% растворов с добавлением 0,1% NaOH. По результатам эксперимента рассматривали степень десорбции в процентах и коэффициенты диффузии по уравнению Паттерсона. В предыдущих работах по изучению возможности ионообменного выделения алкалоидов эфедры из растительного сырья в качестве десорбента использовались подщелоченные растворы этанола. Наши эксперименты показали, что этот выбор не совсем оправдан, т. к. в кинетическом отношении этанол в 3 раза менее активен, чем изопропанол (коэффициент диффузии при использовании этанола  $0,752 \times 10^{-9} \text{ см}^2/\text{сек}$ , а в случае изопропанола —  $2,333 \cdot 10^{-9} \text{ см}^2/\text{сек}$ ), причем при использовании изопропанола уже за первые 5 мин. удается десорбировать 65% алкалоида, тогда как применение метанола и этанола за то же время позволяет десорбировать лишь 45% вещества.

Для определения оптимальной концентрации изопропанола были испробованы его водные растворы, содержащие от 20 до 90% спирта. Зависимость степени десорбции и коэффициента диффузии от концентрации изопропанола приведена в таблице 1.

Таблица 1  
Зависимость степени десорбции эфедрина и коэффициентов диффузии от концентрации изопропанола

Концентрация изопропанола	Десорбировано вещества в %	$D \cdot 10^{-9} \text{ см}^2/\text{сек}$ .
20%	50,0	0,464
40%	65,0	0,621
50%	100,0	2,333
60%	100,0	2,490
90%	100,0	2,744

Как следует из таблицы 1 увеличение концентрации изопропанола от 20 до 50% вызывает резкое возрастание коэффициента диффузии, что в конечном счете и обуславливает значительное ускорение процесса десорбции. В то же время очевидно, что повышение концентрации изопропанола выше 60% нерационально, т. к. не вызывает заметного изменения скорости процесса.

При сравнении десорбирующих свойств различных щелочей (растворы аммиака, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия и едкого натра в 60% изопропаноле) наилучшие результаты получены в случае применения едкого натра ( $K_{\text{диф.}} = 4,64 \times 10^{-9} \text{ см}^2/\text{сек}$ ).

При выборе концентрации раствора едкого натра мы ставили задачу найти минимальную концентрацию его, достаточную для достижения полной десорбции, поэтому для сравнения были взяты 0,05, 0,1, 0,5 и 1% растворы в 60% изопропаноле. Установлено, что оптимальной концентрацией едкого натра можно считать 0,5% раствор, т. к. в этом случае скорость десорбции значительно выше, чем при использовании более слабых растворов, а увеличение концентрации NaOH до 1% практически не оказывает влияния на скорость десорбции.

В описанных выше условиях с использованием подобранного нами элюента было проведено сравнение кинетики процесса десорбции эфедрина с обычной и тонкодисперсной фракций катионита КУ-2. В результате эксперимента установлено, что время, необходимое для полной десорбции алкалоида из навески ионита в случае использования сорбента обычного зернения составляет 510 сек., тогда как применение тонкодисперсного ионита ( $d=0,06-0,10 \text{ мм}$ ) заканчивается за 15 сек. Значение коэффициентов диффузии при этом возрастает от  $4,464 \cdot 10^{-9} \text{ см}^2/\text{сек}$  (обычное зерно) до  $3,378 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{сек}$  (тонкодисперсная фракция).

Наряду с изучением процесса десорбции в статических условиях нас интересовало влияние мелкости ионита на течение процесса в динамических условиях.

В таблице 2 показано влияние размера частиц ионита на выход веществ по фракциям элюата. Очевидно, что применение тонкодисперсных сорбентов позволяет не только повысить концентрацию вещества в элюате, но и уменьшить количество «хвостовых» фракций, увеличив концентрацию эфедрина в пике.

Таблица 2  
Выход эфедрина по фракциям при десорбции с катионита КУ-2 различного зернения

Объем элюата, мл	Десорбировано вещества в %		
	Диаметр зерна катионита		
	0,06—0,10 мм	0,10—0,16 мм	0,8—1,00 мм
10	46,4	44,5	9,7
20	69,9	67,8	36,0
30	76,9	76,4	49,4
70	88,5	87,2	87,3
100	100,0	100,0	97,2
130			100,0

Таким образом, проведенный нами эксперимент позволяет сделать вывод о том, что оптимальным десорбентом для элюирования эфедрина можно считать 0,5% раствор NaOH в 60% изопропаноле. Сравнительное изучение десорбции эфедрина с катионита различного зернения в статических и динамических условиях подтвердило наше предположение о том, что применение тонкодисперсных ионитов и в случае ионообменного выделения алкалоидов является эффективным средством интенсификации процесса десорбции.



## СОРБЦИЯ ГЛИЦИРРИЗАТ-ИОНА АНИОНИТАМИ

В. А. МАНЯК, Т. П. ЗЮБР, И. А. МУРАВЬЕВ

Иркутский медицинский институт

В группе индивидуальных веществ, получаемых из солодкового корня, важнейшее место занимает глицирризиновая кислота.

В настоящей работе приводятся данные по изучению сорбции глицирризиат-иона на анионитах отечественных марок. Необходимость такого исследования обусловлена тем, что методы получения глицирризиновой кислоты в чистом виде по ряду причин нельзя назвать совершенными. В этой связи разработка способа выделения глицирризиновой кислоты, приемлемого для заводского производства представляется актуальной задачей, решению которой может способствовать применение ионообменных смол.

Для работы были взяты товарные образцы анионитов отечественного производства: высокоосновные — АВ-17-8, АН-16Г, АВ-16 ГС, низкоосновные — АН-1, АН-2ФН и АН-31, ММГ-1, промежуточно-основные — ЭДЭ-10П. Подготовку анионитов проводили общепринятыми методами и получили аниониты в ОН- и Cl-формах. Полная обменная емкость определялась в статических условиях по 0,1 н раствору натрия хлорида.

В качестве раствора, содержащего глицирризиат-ион, использовали водный раствор глицирама (моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты), полученного по методу И. А. Муравьева и В. Д. Пономарева с дополнительной очисткой активированным углем СКТ перед кристаллизацией из спирта.

Анализ проводили ранее разработанным нами спектрофотометрическим методом.

На основании экспериментальных данных по сорбции глицирризиат-иона в динамических условиях установлено, что наибольшей обменной емкостью обладают высокоосновные аниониты АВ-16 ГС, АВ-16 Г, АВ-17-8 и промежуточно-основной анионит ЭДЭ-10П. Сорбция на анионите АВ-16 ГС в Cl-форме достигает 0,485 мг/экв/г абсолютно сухого анионита. Низкоосновные аниониты АН-1, АН-2ФН и АН-31 характеризуются сравнительно невысокой обменной емкостью. Сопоставление емкости анионитов в зависимости от обмениваемого иона показало, что все аниониты в Cl-форме имели емкость выше чем в ОН-форме.

В статических опытах было определено, что с увеличением равновесной концентрации глицирризиат-иона в растворе сорбция его на высокоосновных анионитах возрастает и достигает предельной величины, соответствующей насыщению анионитов. Это позволяет предположить, что молекулы сорбируются плоско и сорбционное насыщение ограничивается заполнением активных центров анионитов с образованием мономолекулярного слоя и отсутствием межмолекулярных взаимодействий. Такое положение соответствует теории Ленгмюра. На основании опытных данных были вычислены константы уравнения изотермы адсорбции по Ленгмюру и установлено, что уравнение описывает восходящий участок экспериментальной изотермы. Обменная емкость анионита АВ-17-8 при насыщении глицирризиат-ионом составляла 6,4%, а для анионита АВ-16 ГС — 14,7% от полной обменной емкости анионита по иону хлора. Малое использование обменной емкости анионитов можно объяснить тем, что глицирризиат-ионы ввиду своих больших размеров блокируют незаполненные активные центры анионита, препятствуя сорбции других глицирризиат-ионов.

Для низкоосновных анионитов характерна линейная зависимость сорбции от равновесной концентрации глицирризиат-иона в растворе, что свидетельствует о зависимости сорбции от ионной силы раствора.

Далее была установлена зависимость сорбции глицирризиат-иона от pH исходного раствора аммония глицирризиата. По опытным данным увеличение pH исходных растворов от 7 до 10 приводило к потере обменной емкости анионита АВ-17-8 более чем на 40%, анионита АВ-16 ГС на 35%, сорбция на низкоосновных анионитах при pH 10,0 была незначительной. При отыскании оптимальных условий сорбции глицирризиат-иона из водных растворов его солей это следует учитывать.

Проведенное определение скорости обмена глицирризиат-иона раствора на гидроксил-ион анионита в зависимости от pH раствора показало, что как для анионита АВ-17-8, так и для анионита АВ-16 ГС, увеличение pH раствора приводило к замедлению реакции обмена. При этом снижение скорости обмена проходило неравномерно, что вполне объяснимо из общих теоретических положений.

В результате проведенных экспериментов установлено, что сорбция глицирризиат-иона из водных растворов аммонийной соли глицирризиновой кислоты зависит от марки и ионной формы анионита и pH исходных растворов. Для выделения глицирризиат-иона из водных растворов аммонийной соли глицирризиновой кислоты целесообразно применять высокоосновной анионит — АВ-16 ГС.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ АЛКАЛОИДОВ, ВЫДЕЛЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НЕИДЕНТИФИЦИРОВАННОГО ОСНОВАНИЯ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СКОПОЛИИ ТАНГУТСКОЙ

Т. В. АСТАХОВА, С. А. МИНИНА, Н. М. КУЗЬМИНА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Надземная часть скополии тангутской является перспективным сырьем для получения тропановых алкалоидов — скополамина и гиосциаминина. Суммарное содержание алкалоидов в ней достигает 0,60—0,80%. Содержание основных алкалоидов также достаточно велико: около 30% от суммы составляет скополамин и около 40% — гиосциамин.

В нашу задачу входило изыскание возможностей интенсификации экстракции надземной части скополии тангутской методом мацерации, а также оптимизация экстракции того же сырья методом перколяции. В том и другом случае экстракцию проводили хлороформом, предварительно алкалоиды переводили в основания, смачивая сырье раствором аммиака. В качестве параметра оптимизации выбрали суммарный выход алкалоидов, выраженный в процентах от теоретического. Количественное определение проводили объемным методом.

Надземную часть скополии тангутской заготавливали на научно-опытной станции Ботанического института им. В. Л. Комарова АН СССР в июне 1967 года в фазе массового цветения. Суммарное содержание алкалоидов в ней составляет 0,61%. Качественный состав и содержание отдельных алкалоидов в смеси определяли методом хроматографии в тонком незакрепленном слое окиси алюминия IV степени активности, предварительно обработанной щелочью, в системе хлороформ-метанол 20:1 (проявитель — пары йода). Как показали результаты анализа, основными алкалоидами смеси являются гиосциамин ( $R_f=0,48-0,50$ , содержание  $41,4 \pm 4,1\%$  от суммы), скополамин ( $R_f=0,59-0,62$ , содержание  $32,0 \pm 4,2\%$ ), а также неидентифицированный алкалоид ( $R_f=0,44-0,45$ , и  $21,7 \pm 4,9\%$  от суммы), содержание которого в надземной части скополии тангутской определено нами впервые.

Для интенсификации экстракции методом мацерации нами испытан пробоприготовитель вибрационный ПВ-1 (опытная партия), сконструированный в ЛФВНИИМП, который позволяет поддерживать следующие параметры: время экспозиции, частоту колебаний, при вибрации, температуру экстракции. Поскольку решающим фактором, влияющим на скорость перехода алкалоидов из твердой фазы в жидкую в данном случае является механическое перемешивание, высокий выход наблюдается только в опытах, осуществляемых при резонансной частоте вибрации — 40 гц. Выход алкалоидов повышается с увеличением времени экспозиции и температуры. Оптимальными условиями являются: время экстракции 1 час, частота колебаний 40 гц, поддерживаемая температура  $40^\circ (\pm 1^\circ)$  и отсутствие поролоновой прокладки. Выход алкалоидов в этом случае составляет 92,2%.

Опыты, проведенные с помощью ПВ-1, по экстракции жидкости жидкостью (экстракция алкалоидов осуществлялась 5% раствором кислоты из хлороформной вытяжки), показали, что в этом случае применение прибора нецелесообразно — равновесие достигается быстро и при ручном взбалтывании (5 мин.).

Оптимизация экстракции надземной части скополии тангутской методом перколяции проводилась при помощи математико-статистического планирования эксперимента. Выясняли зависимость выхода алкалоидов от следующих факторов: времени настаивания, скорости вытеснения, крупности измельчения сырья, насыпной плотности и объема вытяжки. Были определены уровни указанных факторов и составлена четверть-реплика



ка типа  $2^{5-2}=8$ . Исходя из этого, реализовано 8 опытов из 32 полного факторного эксперимента. Составлено (ориентировочно) уравнение регрессии:

$$y = 69,4 + 1,7x_1 + 1,3x_2 + 2,1x_3 - 0,5x_4 + 9,6x_5$$

Доказана его адекватность реальному процессу. Анализ коэффициентов уравнения регрессии показал, что на выход алкалоидов влияет в основном объем вытяжки, а также скорость вытеснения. Определены оптимальные условия экстракции: время настаивания 3 часа, скорость вытеснения 70 мл/час, крупность измельчения сырья — основная фракция 1—2 мм, насыпная плотность 0,36 г/см<sup>3</sup>.

Из полученной хлороформной вытяжки адсорбционным методом выделяли неидентифицированный алкалоид. Для этого вытяжку пропускали через колонку ( $d=2,4$  см,  $l=33$  см), заполненную окисью алюминия IV степени активности, обработанной щелочью. Элюирование алкалоидов осуществляли смесью хлороформ — метанол 20:1. В результате получали две основные фракции: первую — содержащую гиосциамин и скополамин, и вторую — содержащую один исследуемый алкалоид. Выход его составляет 68,5% от теоретического.

Дальнейшее изучение выделенного алкалоида и продуктов его щелочного гидролиза показало, что он состоит из аминок спирта скопина (скопина) и кислоты неустановленного строения, имеющей формулу брутто  $C_9H_{11}O_4$ .

#### РАЗРАБОТКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

*О. Н. ПОНОМАРЕВА, Л. А. СДОБНИКОВА, Л. М. МОСКВИНА,  
Р. Д. ПРОХОРЕНКОВА, Т. А. СМАГИНА, Е. А. ФУРИНА, В. В. ШАТИЛО*

*Тюменский государственный медицинский институт  
Аптечное управление Тюменского облисполкома*

В настоящей работе приводятся результаты исследований кафедры технологии лекарств ТГМИ, проводимой в течение ряда лет.

Научная работа кафедры направлена, главным образом, на решение вопросов по разработке рациональных лекарственных форм с учетом краевой патологии. Получены индивидуальные природные соединения, соки, экстракты, солибулизированные препараты, таблетки, мази, суппозитории и др.

Представляют определенный интерес исследования по технологии индивидуальных веществ природного происхождения, перспективных для медицины и фармации. В этом плане весьма заманчивы пентациклические тритерпеноиды, структурная и генетическая, близость которых к стероидам, позволяет рассматривать их как ценный и сравнительно дешевый источник лекарств с минерал-и-глюкокортикоидным действием. Проведены технологические исследования тритерпеноидов клюквы на базе полученного ранее из отходов ее переработки технического препарата. Изучен процесс его очистки посредством получения урсоловой кислоты (калиевой, натриевой и др.); установлено, что кристаллизацию урсоловой кислоты рациональнее проводить из 96% спирта с добавлением 1 части ацетона. На содержание урсоловой кислоты изучены также листья толокнянки, в которых количество этого тритерпеноида составило 1,45%. При этом показана перспектива комплексного использования сырья, в случае получения из листьев толокнянки галеновых препаратов (крепость спирта менее 70%). На основе урсоловой кислоты в настоящее время разрабатываются отдельные лекарственные формы для внутреннего применения (таблетки) и наружного применения (мази).

На кафедре разрабатывается технология препаратов из травы чистотела, произрастающей в окрестностях г. Тюмени. Получен свежий сок чистотела, изучены способы его консервирования (спирт, серебряная вода, уротропин, кислота борная) и сроки хранения (в течение 4—12 месяцев). Разработана технология суппозиториев с соком и исследовано его влияние на реологические свойства основы. Если время деформации «плацебо» — 3 мин. 54 сек, то у суппозиториев с высушенным соком — 7 мин. 2 сек.

Интервал температуры плавления у «плацебо» — 0,9°, тогда как у суппозиториев с высушенным соком, введенным по типу суспензии — 1,7°. Также получены спиртовые и масляные экстракционные препараты, которые исследованы на содержание алкалоидов. Масляный экстракт содержит алкалоидов — 0,2%, а спиртовый — 1,1%.

Исследования, проводимые в области совершенствования технологии таблеток направлены на изыскание новых вспомогательных веществ, обладающих хорошими технологическими характеристиками и безвредных для организма. В качестве скользящих веществ, заменителей талька в таблетках, были предложены обезжиренный молочный порошок и крахмальная пудра. Крахмальная пудра как скользящее вещество оказалась полноценным заменителем талька. В процессе исследования распадаемости таблеток обнаружилось желирующие свойства крахмальной пудры в концентрации 3% и более. В связи с этим в дальнейшем исследовались дюранные свойства таблеток с крахмальной пудрой. Исследования проводились путем количественного определения лекарственных веществ в воде в процессе распадаемости таблеток. Результаты исследования показали, что при содержании крахмальной пудры 10% освобождение нерастворимых в воде лекарственных веществ из таблеток значительно замедляется (на 90% по сравнению с чистыми лекарственными веществами); в таблетках с растворимыми в воде лекарственными веществами замедление освобождения их выражено слабее (на 16%).

Особый интерес представляет разработка лекарственных форм хлосила, который является единственным препаратом для лечения описторхоза. В качестве поверхностно-активных веществ использовались следующие: твин-60, твин-80, оксигетилированное касторовое масло, полиэтиленгликоли с молекулярным весом 400, 6000, 15000, 4000. В результате исследования удалось получить растворимый препарат хлосила с концентрацией поверхностно-активных веществ: твин-40 (40%), твин-80 (20%), оксигетилированное касторовое масло (40%). Кроме того, были получены эмульсии с хлосилом с такими эмульгаторами как крахмал, яичный желток, сухое молоко, гуммиарабик.

Получены новые эмульсионные основы, где в качестве компонента (масляной фазы) использован жир сурка. Основы мазеобразной консистенции белого цвета; хорошо впитываются кожей, очень легко смываются с кожных покровов. Определены физико-химические свойства основ. Установлено, что основы хорошо сохраняются в тубах в течение года. В опытах на животных (крысы) установлено, что при нанесении на кожу основы не оказывают местного раздражающего, сенсибилизирующего и общетоксического действия. Изучена скорость освобождения лекарственных веществ из мазей, приготовленных на этих основах. Определение проведено методом диффузии в агаровый гель. О результатах судили по зонам окрашивания. Установлено, что скорость освобождения зависит от количественного состава жирных компонентов основ и степени дисперсности входящих лекарственных веществ.

Совместно с контрольно-аналитической лабораторией АПУ проведены исследования по технологии затруднительных и несовместимых прописей, встречающихся в рецептуре аптек Тюменской области (с тубазидом, витаминами и др.). На основании полученных результатов даны конкретные рекомендации.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА

*Л. С. ЕФИМОВА, Л. И. ГРОМОВА, А. П. ГАЛКИНА,  
Н. А. САФРОНОВА, В. Д. РАЙСЯН*

*Ленинградский химико-фармацевтический институт*

В Ленинградском химико-фармацевтическом институте получены препараты: ксантобин (8-бромкофеин), проксифеин (эфир кофеина), этаден (8-) β-оксиэтиламино (аденина моногидробромид), мепраден (аналог этадена), которые являются производными пурина и различаются по фармакологическому действию. Ксантобин рекомендован Ленинградским радио-рентгенологическим институтом в качестве сенсибилизатора при лучевой терапии, проксифеин обладает цитостатическим действием, а этаден и мепра-



ден стимулируют репаративные процессы. Фармакологический комитет МЗ СССР решил провести клиническое изучение этих препаратов.

Согласно результатам фармакологических исследований ксантобин и проксифеин следует применять в виде пероральных лекарственных форм — таблеток. При этом таблетки проксифеина должны иметь кишечнорастворимое покрытие, т. к. в кислой среде препарат разлагается и теряет активность. Препараты этаден, мепраден и проксифеин целесообразно вводить парентерально и для них разработаны инъекционные лекарственные формы в виде растворов в ампулах.

Для приготовления таблеток ксантобина 0,5 г и проксифеина 0,25 г в качестве склеивающих агентов использовали: сахарный сироп, крахмальный клейстер, растворы поливинилового спирта и метилцеллюлозы различной концентрации и др.; в качестве разрыхляющего вещества — крахмал. Определяли физико-механические параметры гранулятов различных серий и фракционный состав. Исследована зависимость распадаемости и прочности таблеток от удельного давления прессования.

Таблетки ксантобина хорошего качества получены при использовании в качестве связующего агента — 3% раствора метилцеллюлозы, а в качестве разрыхлителя — 7% крахмала. Опудривание гранулята производили смесью, состоящей из 3% сухого крахмала и 1% стеарата кальция.

Таблетки проксифеина изготавливали путем увлажнения препарата для грануляции водой, сушки гранул до остаточной влажности в пределах 0,8—2,0%, опудривания кальция стеаратом (1%) и таблетирования при удельном давлении прессования 700—900 кг/см<sup>2</sup>. Таблетки весом 0,25 г, диаметром 9 мм, двояковыпуклые получали прессованием на таблеточной машине ударного типа.

Покрытие таблеток проксифеина производили в дражировочном котле 10% спиртовым раствором сополимера винилацетата с акриловой кислотой (90:10) при добавлении 11,5% касторового масла в качестве пластификатора до получения оболочки толщиной 70 мкм. Покрытые таблетки выдерживали 2-х часовое пребывание в искусственном желудочном соке и за 25 минут распадались в искусственном кишечном соке.

Для таблеток ксантобина и проксифеина разработан спектрофотометрический метод анализа препаратов. Ошибка определения не превышала  $\pm 1,4\%$ .

Исследования различных производных этадена и мепрадена (гидрохлоридов, оснований, гидробромидов) показали, что для инъекционных растворов целесообразно использовать моногидробромиды препаратов. Так, 1% раствор этадена дигидрохлорида в воде имеет значение pH в пределах 1,4—1,5, что недопустимо для внутримышечных инъекций и несовместим с 0,5% раствором новокаина. Растворы оснований мепрадена и этадена легко разлагаются.

Предложенный для инъекций 1% водный раствор этадена моногидробромидом имеет значение pH=3,2—3,3 и не требует стабилизации.

Мепраден рекомендуем выпускать в виде 2% водного раствора, pH раствора 3,1—3,3; проксифеин — в виде 5% водного раствора.

Растворы этадена, мепрадена и проксифеина разливали в ампулы по 5 мл и стерилизовали при температуре 100° С в течение 30 минут.

Для количественного определения препаратов в растворах предложены спектрофотометрические методы. Определение проксифеина в растворе рекомендуем проводить дифференциальным методом. Проведена статистическая обработка результатов анализа.

Установлены сроки годности предлагаемых лекарственных форм методом «ускоренного старения».

## ВЛИЯНИЕ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЕЙ НА ГИГРОСКОПИЧНОСТЬ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

А. М. САВКИН, И. Г. ШВАГЕР

Курский медицинский институт

Выпускаемые химико-фармацевтической промышленностью сухие экстракты в процессе хранения отсыревают, что затрудняет работу с ними в аптечных условиях. Отсыревание приводит к изменению физико-химических свойств сухих экстрактов и частичной или полной потере терапевтической активности.

В последнее время для стабилизации неустойчивых фармацевтических препаратов широко применяется микрокапсулирование с использованием в качестве оболочек различных пленкообразующих веществ. Исключительно ценными пленкообразователями являются эфиры целлюлозы, которые безвредны для организма, дешевы и их растворы после испарения образуют пленки высокой прочности.

Изучение устойчивости требует длительного хранения препаратов, что значительно удлинняет время исследования и поэтому все большее значение приобретают методы так называемого «ускоренного» хранения и прогнозирования. Необходимость прогнозирования сроков годности лекарств вызывается «ускорением» срока их реальной жизни, резким расширением географического ареала, следствием чего являются непредвиденные условия хранения препаратов (влажные тропики, сухой и жаркий климат полупустынь и т. д.), а также громоздкостью наблюдения за свойствами лекарств в течение длительного времени их хранения.

Целью нашей работы явилось изучение влияния некоторых пленкообразователей (ацетилцеллюлозы, этилцеллюлозы, шеллак и ГКЖ-94) на гигроскопичность сухих экстрактов красавки и теропсиса. Оценку эффективности снижения гигроскопичности проводили на основании определения капиллярной ( $W_{к.в}$ ) и максимальной молекулярной ( $W_{м.м.в}$ ) влагоемостей и расчета коэффициента комкуемости ( $K_k$ ) по их значениям. Введение данных физико-химических показателей позволит расширить возможности прогнозирования поведения лекарственных препаратов в процессе длительного хранения, особенно при установлении их склонности к отсыреванию.

Нанесение пленочных покрытий производили на гранулированные сухие экстракты в псевдооживленном слое. В качестве растворителя для пленкообразующих веществ использовали этанол, четыреххлористый углерод, смеси ацетон-этанол, 3:2 и толуол-этанол 4:1.

Полученные гранулированные сухие экстракты, покрытые различными пленкообразователями подвергали испытанию на распадаемость по методике ГФ-Х, рекомендуемой для определения распадаемости таблеток, в навеске 0,5 г гранулята.

Определение капиллярной влагоемкости проводили методом капиллярного насыщения колонок материала и вычисляли по формуле:

$$K. в. = \frac{P_3 - P_2 - P_0}{P_2 - P_1} \cdot 100\%, \text{ где}$$

$P_1$  — вес стеклянной колонки;

$P_2$  — вес стеклянной колонки с материалом (сухим);

$P_3$  — вес стеклянной колонки с увлажненным материалом;

$P_0$  — поправка на съемное дно (в данном случае  $\neq 0,4817$ ).

Коэффициент комкуемости рассчитывали на основании значений капиллярной и максимальной влагоемостей по формуле:

$$K_k = \frac{W_{м.м.в}}{W_{к.в} - W_{м.м.в}},$$

$W_{к.в}$  — капиллярная влагоемкость;

$W_{м.м.в}$  — максимальная молекулярная влагоемкость;



Сыпучесть грануляров определяли с помощью прибора для определения сыпучести порошков и насыпного веса. Сыпучесть материала характеризовали коэффициентом сыпучести ( $K_c$ ), который рассчитывали по уравнению:

$$K_c = \frac{tr}{F}, \text{ где}$$

$t$  — период истечения материала в сек.;  
 $r$  — радиус отверстия воронки в см.;  
 $F$  — навеска грануляра в г;  
 $n$  — 2,58 (постоянная величина).

В результате проведения исследований нами изучено влияние пленкообразователей на устойчивость к отсыреванию сухих экстрактов красавки и термопсиса и установлено, что пленочное покрытие снижает их гигроскопичность.

Капиллярная и максимальная влагоемкость и коэффициент комкуемости позволяет установить склонность к отсыреванию сухих экстрактов в процессе длительного хранения.

Разработана технология пленочных покрытий в псевдооживленном слое сухих экстрактов красавки и термопсиса.

### ТЕРМОРАДИАЦИОННЫЕ И ОПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРАНУЛЯТОРОВ

В. И. ЛЕУС, П. П. ДЕРКО

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Для решения задач по инфракрасной обработке лекарственных материалов необходимо изучить процесс переноса излучения в обрабатываемых материалах. Этот процесс определяется оптическими и терморadiационными характеристиками исследуемых объектов.

Нами проведены экспериментальные исследования спектральных терморadiационных характеристик лекарственных гранулятов метниона, дибазола, димедрола, глюконата кальция, глютаминовой кислоты, амидопирин, корня ревеня и порошка фурацилина при различном влагосодержании и дисперсном составе в диапазоне длин волн от 0,75 до 15 мкм.

Исследования проводили с помощью оптической приставки с зеркальной полусферой, рефлексионной оптической приставки и однолучевого инфракрасного спектрометра.

Определяли направленно-полусферические спектральные отражательные, пропускательные и поглощательные способности указанных материалов.

Установлено, что исследованные продукты имеют близкие спектральные терморadiационные характеристики. Выявлены три характерные области спектра:

1) область с длиной волны меньше 1,8 мкм, в которой наблюдается слабое поглощение;

2) область с длиной волны от 1,8 до 2,7 мкм характерна резким возрастанием поглощения;

3) область с длиной волны более 2,7 мкм является областью сильного поглощения.

Наибольшее поглощение излучения наблюдается в областях длин волн 3 и 6 мкм, в которых расположены полосы резонансного поглощения молекулами воды, гидроксильными группами и некоторыми другими группами атомов.

Отмечено, что для гранулятов с действующими веществами растительного происхождения характерно большое поглощение, особенно в коротковолновой области спектра. Увеличение влагосодержания от 0,15 до 20% во всех случаях приводит к росту спектральной поглотительной способности. Возрастание величины поглощения наблюдается в коротковолновой области и в области резонансного поглощения молекулами воды и гидроксильными группами. Поглотительная способность возрастает также при увеличении размера гранул от 0,1 до 1,25 мм.

Проведенные исследования показали, что изученные лекарственные грануляты обладают малой способностью пропускания. Значения измеренных коэффициентов пропускания не превышают 0,03 для слоя 2,5 мм.

Исходя из экспериментально полученных терморadiационных характеристик найдены осредненные оптические коэффициенты, которые характеризуют лекарственные грануляты как сильно рассеивающие и слабопоглощающие материалы.

Результаты настоящих исследований могут быть использованы для расчета кинетики тепло-массопереноса и выбора источников инфракрасного излучения при сушке лекарственных гранулятов.

### ТЕРМИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ГРАНУЛЯТА АМИДОПИРИНА ИНФРАКРАСНЫМИ ЛУЧАМИ

С. А. ОВЧИННИКОВ, Г. Н. БОРИСОВ, П. П. ДЕРКО

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Проведены экспериментальные исследования, посвященные изучению поля температур в слое гранулята при облучении его поверхности инфракрасными лучами и получению сравнительных данных по сушке гранулята инфракрасными лучами при различных режимах энергоподвода.

Экспериментальные исследования проводили на установке камерного типа, позволяющей изменять расстояние от облучаемой поверхности до источника и напряжение на нем. В качестве «светлого» источника использовали лампу ИКЗ мощностью 500 вт на напряжение 220 в. При снижении напряжения на лампе с 220 до 135 в максимум на спектральной кривой излучения смещался в диапазоне длин волн от 1,1 до 1,4 мкм. «Темным» источником служил стальной, обогреваемый спиралью, лист. Максимум на спектральной кривой излучения соответствовал длине волны 5,5 мкм.

Экспериментальные данные по нагреву гранулята инфракрасными лучами показали, что во всех случаях температура верхних слоев материала превышала температуру нижележащих. В слое гранулята возник температурный градиент, направленный к поверхности. В начале процесса градиент быстро рос и, достигая определенного значения, оставался на этом уровне. Значение температурного градиента зависит от плотности падающего лучистого потока и напряжения на источнике. При одинаковом напряжении температурный градиент растет с увеличением плотности потока. Одновременно уменьшается время нагрева поверхности слоя до допустимой температуры (80° С). При постоянной плотности лучистого потока и различных напряжений температурный градиент увеличивается с уменьшением напряжения, время нагрева при этом не меняется. Таким образом, температурный градиент является функцией плотности потока и напряжения на источнике. Время нагрева зависит только от плотности лучистого потока.

Сушку проводили при трех режимах энергоподвода, условно названных «переменным», «постоянным» и «осциллирующим». В «переменном» режиме температуру поверхности слоя доводили до 75—80° (значений близких к допустимой) и поддерживали на этом уровне в течение всего процесса изменением плотности падающего лучистого потока. В «постоянном» режиме при неизменной плотности лучистого потока температура слоя медленно повышалась и к окончанию сушки достигала допустимой. Аналогичный рост температуры имел место и в режиме с симметричным циклом осциллирования, где общий период был равен 10 секундам. В первом и во втором случае использовали «светлый» и «темный» источники, а в осциллирующем режиме только «светлый».

Из экспериментальных данных следует, что наибольшая скорость процесса обеспечивается при «переменном» режиме энергоподвода. Меньшая скорость сушки наблюдается при «осциллирующем» и слабая интенсивность процесса при «постоянном» режимах. С увеличением интенсивности энергоподвода происходит увеличение скорости сушки в первом периоде и смещение первой критической точки в сторону увеличения влагосодержания. Такая закономерность вытекает из общих представлений о тепло-массопереносе в процессе сушки.



Исследованные режимы энергоподвода оценивали по продолжительности процесса, удельным затратам тепла на испарение влаги и качеству готового продукта. Известно, что для процесса прессования оптимальное влагосодержание гранулята амидопиринна должно быть около 1%. Указанное конечное влагосодержание материала и было принято за основу при сопоставлении различных режимов сушки. Расход тепла на килограмм испаренной влаги определяли по плотности лучистого потока, среднюю скорость сушки — как отношение удаленной влаги в процентах ко времени сушки. Качество высушенного гранулята оценивали визуально.

Опытные данные показали, что в условиях высокой интенсивности энергоподвода, когда температура материала достигает допустимых значений, удовлетворительное качество продукта и достаточную скорость сушки обеспечивает лишь «осциллирующий» режим. При «переменном» режиме, хотя и достигались более высокая скорость процесса и меньший расход тепла, наблюдалась потеря товарного вида продукта. Потеря продуктом товарного вида и значительная продолжительность процесса отмечена при «постоянном» режиме энергоподвода.

### ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРАНУЛЯТОВ

В. И. ЕГОРОВА, Г. М. КУДРЯВЦЕВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Термодинамические характеристики — потенциал массопереноса, истинная удельная изотермическая массоемкость и термоградиентный коэффициент, являются основой для расчета и исследования процессов сушки лекарственных гранулятов. Они характеризуют способность материала к поглощению и отдаче влаги, объясняют происходящие при этом структурно-механические изменения и используются для проведения расчетов аппаратов, связанных с кинетикой тепло- и массообмена с помощью критериальных уравнений.

Движущей силой тепла и массы в коллоидных капиллярно-пористых телах, к которым относятся лекарственные грануляты, является разность потенциалов массопереноса. В области гигроскопического состояния материала потенциалом массопереноса служит химический потенциал. Для расчета термодинамических характеристик лекарственных гранулятов через химический потенциал определяли равновесное влагосодержание гранул при различной относительной влажности воздуха. Изотермы десорбции снимали тензиметрическим методом.

В области влажного состояния химический потенциал равен химическому потенциалу свободной воды и является постоянным. Поэтому целесообразно пользоваться единым потенциалом массопереноса для любого влагосодержания материала, который определяется только экспериментально.

Количественной характеристикой связи влаги в коллоидных капиллярно-пористых телах является удельная изотермическая массоемкость, характеризующая изменение влагосодержания тела, соответствующее единице изменения потенциала переноса массы. Зависимость истинной удельной изотермической массоемкости гранулятов от их влагосодержания носит сложный характер, обусловленный содержанием в гранулах влаги различных форм связи.

Изменение влагосодержания под действием градиента температуры определяется термоградиентным коэффициентом, характеризующим перепад влагосодержания в материале при изменении температуры на единицу. В гигроскопическом состоянии гранул термоградиентный коэффициент может быть определен как произведение удельной изотермической массоемкости и температурного коэффициента химического потенциала. Для определения зависимости между равновесным влагосодержанием гранулята и относительной влажностью воздуха использовали метод А. Е. Пасса. Зависимость влагосодержания гранул от температуры воздуха при постоянной относительной влажности представляет прямые линии и термоградиентный коэффициент определен как тангенс угла наклона прямых с осью абсцисс.

Сравнительный анализ результатов определения термоградиентного коэффициента показывает, что они имеют близкое значение для гранулятов, содержащих синтетические лекарственные вещества.

Полученные в работе данные могут быть использованы для выбора режимов сушки лекарственных гранулятов.

### К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРАНУЛЯТОВ

В. И. ГОРОДНИЧЕВ, Г. Н. БОРИСОВ, В. И. ЕГОРОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Крупность гранул и фракционный состав оказывают существенное влияние на качество таблеток и энергозатраты при их прессовании. В процессе прессования таблеток основную роль играют поверхностно-молекулярные силы. Их действие зависит от суммарной поверхности соприкосновения частиц, которая определяется крупностью и фракционным составом гранул.

Заводы химико-фармацевтической промышленности в настоящее время не имеют приборов для оценки гранулометрического состава лекарственных гранулятов. Имеющиеся на заводах вибраторы различных конструкций работают неудовлетворительно и не разделяют на фракции целый ряд гранулятов (метнионин, салол и др.). Такие грануляты рассевают вручную, что приводит к субъективным ошибкам и не позволяет обрабатывать данные анализов.

Для определения гранулометрического состава лекарственных гранулятов нами исследован ситовой вибрационный анализатор 236 БГР. Прибор представляет собой вибратор со стандартным набором сит от 0,071 до 1,8 мм. Вибрация создается с помощью двух электродвигателей, помещенных в корпусе прибора. Продолжительность опыта контролируется с помощью реле времени. Время отсева для трудно разделяемых гранулятов (метнионина и др.) не превышает 20 мин. Величина пробы для гранулометрического анализа составляет 200 г. Конец анализа определяется по контрольному просеиванию в течение одной минуты.

На основании данных анализа строятся частные и суммарные характеристики по плюсу и по минусу и вычерчивается гистограмма распределения. Средняя крупность смеси различных по размерам гранул определяется величиной среднего диаметра. По его величине можно определить относительную крупность при сравнении различных гранулометрических характеристик. При определении среднего диаметра смеси гранул различных размеров в качестве определяющего свойства мы рекомендуем удельную поверхность гранул как основной фактор в процессе прессования таблеток. По известной гранулометрической характеристике средний диаметр гранул в этом случае рассчитывается как среднее гармоническое:

$$D = \frac{\sum W_0}{\sum \frac{W_0}{d}}$$

где  $W_0$  — вес гранул в отдельных фракциях;  
 $d$  — средний диаметр гранул в узких фракциях (определяется как среднее арифметическое).

Приближенная оценка гранулометрического состава производится по коэффициенту однородности, который вычисляется по формуле:

$$K_0 = \frac{d_{84} - d_{16}}{2d_{50}} \cdot 100\%,$$

где  $d_{16}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{84}$  — диаметры соответствующие сумме выходов классов равной 16, 50 и 84% по суммарной кривой.



Чем меньше коэффициент однородности, тем однороднее состав гранулята. Простота конструкции, надежность в работе, возможность рассеивания любых лекарственных гранулятов позволяют рекомендовать ситовой вибрационный анализатор 236 БГР заводам и лабораториям химико-фармацевтической промышленности.

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА СУШКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРАНУЛЯТОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК

В. И. ГОРОДНИЧЕВ, Г. Н. БОРИСОВ, В. И. ЕГОРОВА

*Ленинградский химико-фармацевтический институт*

В процессе изготовления таблеток получил широкое распространение метод сушки лекарственных гранулятов в псевдоожигенном слое. Сушилки с псевдоожигенным слоем просты по конструкции, компактны и являются наиболее экономичными по сравнению с другими сушильными установками. Однако эффективность процесса сушки в этих аппаратах в значительной степени зависит от температуры и скорости сушильного агента, удельной нагрузки гранул на решетку, а также от характера связи испаряемой влаги с материалом. Настоящая работа посвящена изучению кинетики периодического процесса сушки лекарственных гранулятов салицилата натрия, амидопирина, урсала, асфена, корня ревеня, глюконата кальция, корня солодки и пара — аминсалицилата натрия, которые содержат в своем составе гидрофильные и гидрофобные порошки, продукты растительного происхождения, растворимые в воде вещества и вещества, содержащие кристаллизационную воду. Подлежащие изучению продукты наиболее полно отражают различие коллоидно-физических и структурных характеристик большого многообразия таблетлируемых лекарственных препаратов.

Данные, полученные в опытах, были выражены в виде кривых сушки, кривых скорости сушки и температурных кривых. Многочисленные кинетические кривые периодического процесса сушки лекарственных гранулятов в псевдоожигенном слое показали, что процесс сушки гранул складывается из двух периодов: периода постоянной и периода падающей скорости процесса. Наличие двух периодов сушки объясняется последовательностью удаления влаги различных форм связи с материалом. Анализом температурных кривых установлено, что температура гранул в слое находится в строгой зависимости от их влагосодержания. После непродолжительного периода подогрева слоя гранул температура их принимает постоянное значение, равное температуре мокрого термометра. Эта температура остается постоянной до некоторой критической влажности гранул, начиная с которой повышается вследствие испарения влаги физико-химической формы связи и становится равной температуре сушильного агента при достижении равновесного влагосодержания.

Значения критического влагосодержания гранул практически остаются постоянными при различных температурах сушки и начальной влажности продуктов и соответствуют границам оптимальной остаточной влажности лекарственных гранулятов при прессовании их в таблетки. Поэтому периодический процесс сушки лекарственных гранулятов в псевдоожигенном слое до оптимальной остаточной влажности достаточно проводить только в первом периоде, при котором температура гранул в слое равна температуре мокрого термометра. Эта особенность позволяет осуществлять процесс сушки гранул при более высокой температуре (100—120°С) по сравнению с принятой в настоящее время температурой, равной 40—60°С. Такой температурный режим сушки значительно сокращает продолжительность сушильного процесса без ухудшения качества гранул и полученных из них таблеток. Установленная зависимость между влагосодержанием гранул и их температурой может служить надежным параметром автоматического регулирования технологического процесса сушки в практике таблетирования.

Таблетки из гранул, высушенных до оптимальной остаточной влажности при температуре 100—120°С были подвергнуты химическому анализу.

Установлено, что они содержат лекарственные вещества в количествах, удовлетворяющих требованиям Государственной фармакопеи СССР X издания.

В настоящее время сушку лекарственных гранулятов в аппаратах с псевдоожигенным слоем осуществляют при постоянной скорости сушильного агента. В действительности скорость псевдоожигения сухих и влажных гранул различна, поэтому заданный гидродинамический режим процесса сушки (число псевдоожигения) сохраниться не может. В диапазоне изменения влагосодержания гранул от начального до конечного процесс сушки протекает при повышенном числе псевдоожигения по сравнению с заданным.

В результате этого увеличивается количество гранулята, уносимого из сушильного аппарата, повышается нагрузка на фильтрующие перегородки для очистки отработанного воздуха, возрастают энергозатраты, ухудшается качество продукта (вследствие истирания частиц) и уменьшается степень использования тепла.

Для устранения указанных недостатков и поддержания заданного гидродинамического режима при изменении влажности гранул сушка их в псевдоожигенном слое должна быть организована с регулируемым подводом сушильного агента во времени.

Установлено, что с повышением числа псевдоожигения скорость сушки значительно возрастает, но при этом резко увеличивается количество материала, уносимого из аппарата. Поэтому наиболее целесообразно процесс сушки, с точки зрения предотвращения уноса, проводить при числе псевдоожигения, равном двум. В этом случае имеет место устойчивый гидродинамический режим кипения и наименьшие потери продукта.

Таким образом, из анализа полученных данных следует, что с целью увеличения производительности сушильных установок и повышения качества таблеток сушку лекарственных гранулятов в псевдоожигенном слое до оптимальной остаточной влажности следует проводить только в первом периоде с регулируемым подводом сушильного агента при повышенной температуре и числе псевдоожигения, равном двум.

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТАБЛЕТОК НЕКОТОРЫХ СОСТАВОВ ПРЯМЫМ ПРЕССОВАНИЕМ

Ю. Г. ТРАКМАН, М. П. КОЗЛОВ

*Центральный аптечный научно-исследовательский институт  
Всесоюзный научно-исследовательский институт синтетических смол*

Из существующих методов приготовления таблеток наибольшие преимущества имеет метод прямого прессования. При его использовании процесс производства таблеток упрощается, сокращается и удешевляется, так как исключается такая трудоемкая стадия, как грануляция. Отсутствие в связи с этим в процессе производства увлажнения таблеточной массы (при влажной грануляции) и воздействия повышенной температуры при сушке способствует повышению стабильности лекарственных веществ. Кроме того, в литературе имеются данные и о более быстром и полном освобождении и всасывании ряда лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте из таблеток, приготовленных прямым прессованием. Из этого следует, что метод прямого прессования выгоден не только с экономической точки зрения, но, что особенно важно, он обеспечивает получение таблеток высокого качества.

Однако известно, что получение таблеток прямым прессованием возможно не для всех лекарственных веществ. Одним из приемов, которым пользуются для получения таблеток прямым прессованием, является добавление к лекарственным веществам некоторых вспомогательных средств, придающих таблеточной смеси свойства, необходимые для осуществления прямого прессования.

Как показали проведенные нами исследования для приготовления таблеток прямым прессованием могут быть использованы кристаллиты целлюлозы, полученные во Всесоюзном научно-исследовательском институте синтетических смол путем частичного гидролиза хлопковой целлюлозы. Возможность применения для прямого прессования исследована нами на нескольких образцах кристаллитов целлюлозы. Образцы кристаллитов целлюлозы имели высокую прессуемость, незначительную силу выгаливания, но различались по степени полимеризации, объемной массе, относительной



плотности. В связи с тем, что образцы кристаллитов целлюлозы имели недостаточную сыпучесть, объектами исследований служили сыпучие лекарственные вещества.

Изучали возможность получения таблеток прямым прессованием из гидрофильных и гидрофобных лекарственных веществ с разной прессуемостью. Удовлетворительный ход прессования, а также свойства готовых таблеток показали, что с кристаллитами целлюлозы могут быть приготовлены прямым прессованием таблетки анестезина, ацетилсалициловой кислоты, амидопирин, натрия гидрокарбоната.

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ ЛАКТО- И КОЛИБАКТЕРИНА

Н. Н. ЧУГУНОВА, Л. Л. ПОПОВА, Л. Л. КРАСИК,  
Н. И. ПОДЧАС, В. А. САФИН

Пермский фармацевтический институт  
Пермский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток

В настоящей работе представлены материалы исследования зависимости сыпучести от остаточной влажности лакто- и колибактерина. С этой целью к фракции коли- и лактобактерина — 0,5 + 0,25 мм добавляли соответствующую композицию вспомогательных веществ и определяли сыпучесть методом высыпания материала из стеклянной воронки в свободном, вынужденном режиме и по углу естественного откоса. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сыпучесть лакто- и колибактерина в зависимости от влажности

Наименование препарата	Добавленная композиция		Влажность смеси в %	Массовая скорость истечения в г/см <sup>2</sup> сек (среднее 10 определ.)		Угол естественного откоса в град. (средн 5 определ.)
	состав	% сод-е		в свободном режиме	в вынужден. режиме	
Лактобакте-рин	Лактоза	10	7,01	не сыпал.	7,22	42
	Маннит	1	4,72	» »	9,56	39
	Агаронд	2	4,03	» »	10,10	37
	Поливиниловый спирт	1	1,00	15,02	14,29	29
КолИБакте-рин	Лактоза	9	5,24	5,33	4,91	35
	Маннит	1	4,15	6,41	5,51	33
	Поливиниловый спирт	1	1,06	4,84	4,37	39

Данные показывают, что удовлетворительную сыпучесть имеет колибакте-рин с влажностью 3%. При дальнейшем снижении влажности сыпучесть ухудшается.

Для лактобактерина имеет место другая зависимость: с уменьшением влажности сыпучесть материала улучшается. Удовлетворительная сыпучесть наблюдалась при влажности 1—3%.

С целью уточнения значения оптимального процента остаточной влажности лактобактерина получены таблетки по 0,5 диаметром 11 мм на ручном гидравлическом прессе при разном давлении. Исходный материал имел различную влажность. Полученные таблетки исследовались на прочность на приборе типа ХНИХФИ. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Прочность таблеток лактобактерина в зависимости от влажности таблетированного материала

Остаточная влажность лактобактерина с добавленной композицией, %	Удельное давление прессования в кг/см <sup>2</sup>				
	600	1200	1880	2500	3000
	Прочность таблеток в кг (среднее 5 определений)				
4,23	3,60	6,27	8,00	9,60	9,87
3,25	2,53	3,73	6,13	7,33	8,00
2,04	1,07	2,00	3,33	3,60	4,13
1,43	0,80	1,60	2,93	4,00	4,27

Из таблицы видно, что с увеличением влажности порошковой смеси увеличивает-ся и прочность таблеток.

Учитывая полученные данные по прессуемости и сыпучести лактобактерина, для таблетирования рекомендуется использовать материал с остаточной влажностью 3%.

Удовлетворительная сыпучесть и прессуемость исследуемых препаратов дали возможность получить таблетки прямым прессованием. С этой целью проведено пробное таблетирование лакто- и колибактерина на башмачной машине. К высушенной био-массе с размером — 0,5+0,25 мм добавляли подобранные композиции вспомогательных веществ и прессовали таблетки весом 0,5. Количество жизнеспособных особей в табле-тированном лактобактерине составило в среднем 5 млрд., а в таблетках колибакте-рина — 8—10 млрд., что удовлетворяет требованиям МРТУ—42 № 501—72 на сухой лак-тобакте-рин и временные МРТУ—42 № 380—70 на сухой колибакте-рин в таблетках. Однако, в ряде случаев прессование затруднялось ввиду того, что исследуемый мате-риал сильно увлажнялся еще до прибавления композиции вспомогательных веществ. В связи с этим изучена возможность добавления вспомогательных веществ в суспензию коли- и лактобакте-рин до сушки. В таблетках лактобактерина по 0,5, полученных из высушенного материала, количество жизнеспособных бактерий составило 6,8 млрд. и 11,8 млрд. в таблетках колибакте-рина, что соответствует общепринятым требованиям.

### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК ГЕМОСТИМУЛИНА

С. А. МИНИНА, Л. С. ЕФИМОВА, Д. В. ЧИЖИКОВ, Б. К. КОТОВСКИЙ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Таблетки гемостимулина (железа лактата — 0,246 г, крови сухой пищевой — 0,123 г, глюкозы — 0,101 г, меди сульфата — 0,005 г) широко применяют в медицин-ской практике в качестве средства, стимулирующего кроветворение, при гипохромных анемиях различной этиологии. Недостатком выпускаемых в настоящее время таблеток является плохая распадаемость (более 30 мин.) и неоднородная пятнистая поверх-ность. По просьбе Московского мясокомбината нами проведены исследования по со-вершенствованию технологии таблетирования гемостимулина. На основании ранее уста-новленных закономерностей (Борзунов, 1972; Гандель, 1966; Минина, Ефимова и др., 1964) в качестве увлажняющих агентов использовали воду, крахмальный клейстер, ра-створы метилцеллюлозы и разбавленный спирт. Для улучшения распадаемости табле-ток применяли крахмал, добавляемый в массу перед влажной грануляцией и в процес-се опудривания, сочетание крахмала с твином-80 и эквивалентную смесь натрия гид-рокарбоната с винной кислотой.

Хорошо распадающиеся таблетки с однородной поверхностью получены при ис-пользовании в качестве увлажняющего агента 40%-ного этилового спирта и 3%-ного



раствора твина-80 с добавлением 15% крахмала в качестве разрыхлителя. Однако, с указанными вспомогательными веществами таблетки имели недостаточную прочность и в процессе хранения время распадаемости увеличивалось (цементация).

В случае применения эквивалентной смеси натрия гидрокарбоната с винной кислотой таблеточную массу вместе с винной кислотой увлажняли 30%-ным этиловым спиртом, сухие гранулы опудривали смесью 4% гидрокарбоната натрия с 0,5% кальция стеарата. Свежеприготовленные таблетки этого состава имели удовлетворительную распадаемость, но уже через месяц хранения время распадаемости достигало 50 и более минут.

Нами проведены исследования по определению совместимости компонентов для уточнения, какой из компонентов таблетки влияет на процесс цементации. Проверили стабильность таблеток в условиях ускоренного старения (в термостате при температуре 55°С), и при комнатной температуре. Результаты исследований показали, что цементация таблеток обусловлена совместным присутствием гематогена и глюкозы. Время распадаемости таблеток гематогена с глюкозой через 6 дней хранения в термостате возрастало с 18 минут до 1 часа, а через 12 дней — до 3 часов. В связи с этим из состава таблеток мы исключили глюкозу и разработали технологию таблеток с использованием 10% крахмала при увлажнении массы 1,5% раствором метилцеллюлозы или 30% этиловым спиртом.

Клинические испытания, проведенные во Всесоюзном научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови под руководством проф. Л. Г. Богомоловой, показали, что по эффективности таблетки измененного состава соответствуют применяемому ранее препарату «гемостимулин».

Ввиду того, что цвет таблеток при хранении на свету изменяется и учитывая, что лактат железа влияет на эмаль зубов, а также для придания таблеткам эстетического внешнего вида, возникла необходимость покрытия их оболочкой. Для покрытия таблеток методом дражирования мы использовали в основном операции и вспомогательные вещества в соответствии с регламентами некоторых заводов. Равномерной грунтовки нам удалось достигнуть при использовании смеси пшеничной муки с карбонатом магния в соотношении 5:1. Оболочку хорошего качества получали смачиванием поверхности таблеток сиропом, в состав которого входит желатин, с последующей сухой обсыпкой увлажненных таблеток порошкообразной смесью сахарной пудры и талька (2,5:1) (Sandell, 1968).

Вес оболочки составлял 30—40% от веса ядра. Таблетки распадались в течение 10 минут. По всем показателям они удовлетворяли требованиям ГФ X издания.

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ МЕБИКАРА

В. А. САФИН, Г. П. ВДОВИНА, Н. Н. ЧУГУНОВА, П. В. ЧУГУНОВ,  
Л. Г. ЛАРИН, О. В. ЛЕБЕДЕВ

Пермский фарминститут  
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР

Мебикар — новое бициклическое соединение, синтезированное в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, спирте и хлороформе. Исследования, проведенные кафедрой фармакологии Казанского мединститута, показали, что мебикар обладает адреналитическим действием, сенсibilизирует центральные м.-холинорецепторы и не обладает центральным и периферическим холинолитическим действием.

В связи с клиническими испытаниями возникла необходимость разработать технологию таблетирования. Для этой цели было проведено изучение сыпучести препарата, которое имеет существенное значение при прессовании. Также изучено влияние размера частиц материала, влияние влажности и вспомогательных веществ на сыпучесть.

Сыпучесть материала определяли в стеклянной воронке с выпускным отверстием 9 мм и углом конуса 60°. Наибольшей сыпучестью обладал материал с размером частиц — 1+0,25 мм. Частицы менее 0,25 мм свободной сыпучестью не обладали. Влаж-

ность определяли по методике, приведенной в ГФ СССР X издания. Полученные результаты показали, что даже незначительные изменения влажности влияют на сыпучесть материала, а значит и на точность дозирования.

Влияние вспомогательных веществ на сыпучесть проведено с использованием метода математического планирования эксперимента. В наших исследованиях был использован метод латинских квадратов. Изучено влияние на сыпучесть мебикара следующих факторов: измелченности материала, характера скользящего вещества и его количества (таблица 1).

Эффект определенного уровня фактора равен разнице 2-х величин: среднего значения сыпучести во всех вариантах, где данный фактор находился на этом уровне, и среднего значения выхода для всей серии опытов. Величина эффекта может получиться со знаком плюс или минус, в зависимости от того, улучшает или ухудшает данный уровень фактора сыпучесть по сравнению со средним ее значением.

При статистической обработке результатов эксперимента определена доверительная оценка для любого эффекта при уровне надежности  $P=95\%$ ;  $e = t\sigma \sqrt{\frac{1}{m}}$ , где  $m$  — постоянная величина, равная числу опытов  $n$ , деленному на число уровней каждого фактора.

$t$  — критерий Стьюдента: при  $P=95\% = 2,306$ .

$$\sigma^2 = \frac{\varepsilon''}{n(n-1)}, \text{ где } \Sigma'' \text{ — сумма квадратов отклонений.}$$

Таблица 1

Влияние некоторых факторов на сыпучесть материала

№ опыта	Размер частиц мм	Вспомогательное вещество	Количество вспомогат. вещества %	Сыпучесть г/сек, x	X-X	X-X <sub>ср</sub>
1	2	Стеариновая кислота	1,0	4,655	-1,352	1,828
2	2	Стеарат кальция	0,75	4,753	-1,254	1,573
3	2	Тальк	0,5	3,360	-2,647	7,007
4	1	Тальк	0,75	8,170	+2,163	4,679
5	1	Стеариновая кислота	0,5	4,932	-1,075	1,156
6	1	Стеарат кальция	1,0	5,656	-0,351	0,156
7	0,5	Стеарат кальция	0,5	8,834	+2,827	7,992
8	0,5	Тальк	1,0	6,944	+0,937	0,878
9	0,5	Стеариновая кислота	0,75	6,757	+0,750	0,563

Доверительная оценка в наших опытах была равна 0,800. Если величина эффекта превышает доверительную оценку, он значим и наоборот (табл. 2).

Таблица 2

Определение оптимальных значений изучаемых факторов на сыпучесть материала.

Размер частиц	2 мм	1 мм	0,5 мм
	-1,751	+0,246	+1,505
Вспомогательное вещество	Стеариновая к-та	Стеарат кальция	Тальк
	-0,559	+0,407	+0,453
Количество вспомогательно-го вещества	1%	0,75%	0,5%
	-0,255	+0,553	-0,298



Анализируя влияние степени измельчения на сыпучесть, можно видеть, что оптимальный размер частиц материала 0,5 мм. В этом случае величина эффекта составила 1,505. Эффект наибольший и значительно превышает доверительную оценку. Опыты показали, что скользящие вещества не влияют на сыпучесть мебекара. Величина эффекта ни в одном случае не превышает доверительную оценку.

## К ВОПРОСУ О МИКРОСТРУКТУРЕ ТАБЛЕТОК

В. Д. ШЕВЧЕНКО

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Таблетки обладают сложной и неоднородной пористой структурой, полная характеристика которой невозможна. Однако сведения о микроструктуре таблеток, несмотря на определенную условность, важны, т. к. позволяют делать некоторые практические выводы.

Исследование микроструктуры (общий объем пор, распределение пор по размерам эффективных радиусов, удельная поверхность) и ее связи со свойствами проводилось на таблетках с тиамина бромидом. Для этого на гидравлическом прессе прямым прессованием были приготовлены модельные таблетки, содержащие 1% лекарственного вещества, 68% глюкозы в качестве разбавителя, 30% разрыхлителя (смесь лимонной кислоты с натрия гидрокарбонатом в соотношении 2,5:1) и 1% скользящих веществ. Все компоненты предварительно измельчали в шаровых мельницах и просеивали через капроновое сито № 38.

Таблетки весом 500 мг ( $\pm 0,5\%$ ), диаметром  $10,00 \pm 0,01$  мм прессовали при значениях удельного давления прессования 1660, 3300 и 5000 кг/см<sup>2</sup>.

Физико-механические свойства таблеток (прочность, истираемость и время распада) определяли на приборах фирмы «Эрвека». Для изучения пористой структуры был применен метод ртутной порометрии, который позволил получить ценные сведения об объеме, занимаемом порами, о размерах эффективных радиусов наиболее распространенных пор, а также об объеме отдельных классов пор. Величина удельной поверхности измерена объемным адсорбционным методом по криптону.

В таблице представлены структурно-механические свойства изучаемых таблеток. Таблетки, изготовленные при высоком давлении, обладают наибольшей прочностью, наименьшей пористостью и значительно большим временем распада.

Влияние давления на свойства таблеток

№№ п. п.	Давление прессования	Прочность в кг	Истираемость в %	Время распада в сек.	Удельная поверхность в см <sup>2</sup> /г	Общий объем пор в см <sup>3</sup> /г
1	1660	8,83	0,40	358	860	0,084
2	3300	9,31	0,30	444	930	0,078
3	5000	9,82	0,20	463	1010	0,042

Более полную картину влияния давления прессования на структуру дает распределение пор по размерам эффективных радиусов. Диапазон радиусов пор при первом давлении от 30 Å до 100 000 Å, при втором — 30 Å — 31 500 Å, при третьем — 30 Å — 10 000 Å. Во всех случаях в таблетках обнаружена разнородно-пористая система с тремя группами пор. Наиболее вероятными порами при меньшем давлении являются поры с радиусами  $r_1=36$  Å,  $r_2=500$  Å и  $r_3=18 750$  Å. Причем, на долю самых крупных пор приходится около 50% общего объема, а доля тонких пор составляет 39%.

При повышении давления прессования до 3300 кг/см<sup>2</sup> величина наиболее вероятного радиуса  $r_3$  уменьшается до 17 000 Å, доля этих пор снижается. Доля пор с радиу-

сом  $r_2=500$  Å немного повышается; а доля тонких пор почти не изменяется, происходит лишь смещение  $r_1$  к более крупным порам, т. е. наиболее вероятными порами в этой области являются поры с  $r_1=36-50$  Å. Такое перераспределение отрицательно сказывается на времени распада таблеток и приводит к уменьшению общего объема пор на 10%.

При давлении 5000 кг/см<sup>2</sup> общий объем пор снижается в два раза. Наиболее вероятными радиусами при этом давлении являются:  $r_3=4200$  Å,  $r_2=500$  Å и  $r_1=36-80$  Å, т. е. происходит дальнейшее, значительное уменьшение радиуса в области самых крупных пор, смещение радиуса тонких пор  $r_1$  к более крупным и снижение доли всех пор крупнее 200 Å. Основными порами теперь являются тонкие поры, на их долю приходится 75% всего объема.

Удельная поверхность таблеток имеет малые величины. С увеличением давления удельная поверхность таблеток тиамина бромидом данного состава в небольшой степени увеличивается. Последнее, как и изменение пористой системы, говорит об увеличении числа соприкоснувшихся частиц и их уплотнении при сжатии, которое, видимо, происходит без разрушения и изменения первоначального размера частиц, а повышение прочности — об увеличении сил сцепления между частицами.

## МИКРОТАЛЬК КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ТАБЛЕТОК

П. В. ЛОПАТИН

Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Целью работы явилось изучение возможности использования при таблетировании нового скользящего вещества — микроталька, которое добывается на Онтском месторождении Миасского талькового комбината. Микротальк — порошок белого цвета, без запаха и вкуса, жирный и скользящий на ощупь, пристающий к коже. В сравнении с обычным тальком, микротальк характеризуется большей тониной помола (до 5 мк — 53%, до 10 мк — 84%), меньшим содержанием окислов железа и цветом. Микротальк — порошок белого цвета в то время как тальк белый или слегка сероватый порошок.

Микротальк оценивался в сравнении с рядом известных скользящих веществ, наиболее распространенных в таблеточном производстве, а также ликоподием, который также описан как скользящее вещество. Все вещества исследовали по следующим показателям: текучести (времени высыпания навески из вибрирующей воронки), насыпному весу и углу естественного откоса.

Определение текучести проводилось на приборе «Эрвека». Угол естественного откоса определялся как угол, образованный плоскостью основания горки свободно насыпанного порошка и образующей этой горки, на приборе Московского химико-фармацевтического завода № 1. Насыпной вес определялся методом свободного насыпания со стандартным уплотнением, по методике, описанной С. А. Носовицкой с соавторами. Оказалось, что микротальк характеризуется следующими показателями: насыпной вес около 0,35 г на 1 см<sup>3</sup>, угол естественного откоса 45° в то время, как тальк имеет соответственно — 0,6 г на 1 см<sup>3</sup>, 37°.

Примерно такие же показатели характеризуют ликоподий и стеарат кальция. Только ликоподий хорошо, свободно высыпается из вибрирующей воронки, другие скользящие вещества обладают плохой текучестью.

Влияние микроталька и других скользящих веществ на текучесть смеси для таблетирования изучалось на примере гранулята лактозы (лактозы — 97,4%, крахмал — 2,6%), увлажнитель 10% крахмальный клейстер, средний диаметр гранул 1 мм, влажность 3—4%), мелкокристаллического хлорида натрия, сахарозы и др.

Установлено, что в случае с гранулятом лактозы и сахарозы имеется следующая закономерность: при одинаковой концентрации скользящих компонентов текучесть порошков с микротальком лучше, чем с тальком и стеаратом магния и почти одинакова



с ликоподием и стеаратом кальция. Повышение текучести гранулята лактозы за счет добавления 3% микроталька равноценно добавлению 5% обычного талька. По мере увеличения количества скользящих веществ в смесях их текучесть улучшается. В случае натрия хлорида, наоборот, введение скользящих веществ, ухудшает текучесть смеси.

Установлено, что введение скользящих веществ увеличивает прочность таблеток и уменьшает их стираемость. Так, при введении в пропись микроталька прочность таблеток, определенная на приборе «Эрвека» возрастает почти вдвое при увеличении содержания микроталька от 1 до 5%. Распадаемость таблеток с повышением количества изученных скользящих веществ ухудшается несущественно и практически не зависит от характера примененного агента.

Проведенная работа позволяет рекомендовать использовать микротальк вместо обычного талька. Следует также отметить хорошие технологические характеристики ликоподия.

### ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА УПАКОВКИ «СЕРВАК»

А. И. АРТЕМЬЕВ, З. Н. МАЛАХОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Контурная упаковка «Сервак» на основе поливинилхлорида является перспективной для хранения таблетированных лекарственных средств.

С целью определения области применения упаковки «Сервак» были изучены защитные свойства как полихлорвинилового материала, из которого изготовлена упаковка, так и упаковки в целом.

Кроме того, была получена сравнительная характеристика полихлорвинила с другими полимерными материалами, применяемыми для изготовления аналогичных контурных упаковок для таблеток: лакированного целлофана и полиэтиленовой пленки.

Совместимость медикамента с полимерными материалами характеризуется главным образом поглощаемостью, вымываемостью и массопереносом. Поскольку основным фактором порчи таблеток при хранении являются атмосферные пары воды, то основным показателем сравнения и определения защитных свойств упаковок был выбран массоперенос паров воды через упаковочный материал.

Материалы сравнивали по коэффициенту массопереноса ( $K_1$  г·мм/см<sup>2</sup>·24 час.), который был рассчитан по данным, полученным в опытах с таблетками обезвоженного хлорида кальция.

Однако, для оценки защитных свойств упаковки в целом этой величины недостаточно, т. к. защитные свойства упаковки зависят также от тех параметров (толщина слоя и рабочая поверхность), которые имеет материал в конкретной упаковке. Поэтому была определена также величина массопереноса паров воды ( $K_2$  мг/24 час.) с учетом реальных эксплуатационных параметров контурной упаковки: толщины стенки и рабочей поверхности в 1 ячейке.

Защитные свойства материалов и упаковок могут быть также выражены защитным коэффициентом ( $F$ ), который представляет собой величину обратную коэффициенту массопереноса:  $K_1 = \frac{1}{F_1}$  и  $K_2 = \frac{1}{F_2}$ .

Оказалось, что сравнительные защитные свойства материалов и изделий из них не соответствуют друг другу. Так при сравнении материалов по защитному коэффициенту ( $F_1$ ) получилось, что полихлорвиниловые материалы обеспечивают в 2,1 раза лучшую защиту от паров воды по сравнению с лакированным целлофаном, но уступают полиэтилену высокого давления в 27,7 раза. При сравнении же защитных свойств контурных упаковок по величине массопереноса в расчете на 1 ячейку оказалось, что упаковка «Сервак» защищает гигроскопичные и выветривающиеся таблетированные препараты в 25,4 раза лучше по сравнению с целлофановой контурной упаковкой типа «Аут», но в 1,9 раза хуже по сравнению с контурной упаковкой из бумаги с полиэтиленовым покрытием или полиэтилен-целлофановой комбинированной пленки ПЦ-2.

Таким образом, из сопоставления полученных данных видно, что, если полиэтилен высокого давления, как материал стандартной толщины значительно превосходит полихлорвинил и целлофан, то при сравнении упаковок оказалось, что параметры упаковок из этих материалов таковы, что полихлорвиниловая упаковка «Сервак» значительно превосходит целлофановую упаковку типа «Аут» и приближается к полиэтиленовой упаковке того же типа.

Прогнозирование, осуществленное путем теоретических вычислений по величине массопереноса ( $K_2$ ) показало, что таблетки, содержащие препараты из числа сильно гигроскопичных (превосходящих по этому показателю димедрол), сильно выветривающихся (равных кристаллическому динатрий-фосфату), легко окисляемых кислородом воздуха (например аскорбиновая кислота) или легко гидролизующихся веществ могут храниться в упаковке «Сервак» только при условии применения вторичной упаковки или тары с хорошими влаго- и воздухозащитными свойствами.

### ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗИНОВЫХ СМЕСЕЙ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДЕТАЛЕЙ К БЕЗЫГОЛЬНЫМ ИНЪЕКТОРАМ

Н. С. КОСЫРЕВА, Н. И. ШУМСКАЯ, А. А. СОМИНСКИЙ,

Н. М. КАЛУГИНА, Л. Г. СЕРГЕЕВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт  
Научно-исследовательский институт резиновых и латексных изделий

Работа по изучению совместимости резин, предназначенных для изготовления деталей к безыгольным инъекторам, с растворами лекарственных веществ проводится Центральным аптечным научно-исследовательским институтом и Научно-исследовательским институтом резиновых и латексных изделий по заданию Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР.

В настоящее время разрабатываются 5 типов отечественных инъекторов, в том числе инъекторы для внутривенных, подкожных и внутримышечных инъекций, для больных сахарным диабетом и для иммунизации скота.

Инъекторы комплектуются резиновыми деталями различного назначения — кольцами, прокладками, клапанами и др., к которым предъявляются особые медицинские и технические требования. Резина должна быть не токсична и совместима с лекарственными препаратами более 20 наименований, иметь высокую твердость. Ряд деталей должен иметь высокую износоустойчивость, определенную на специальном стенде и равную 10 тыс. циклов срабатывания инъектора. Резина для деталей должна быть стойка к обеззараживанию и стерилизации кипячением и автоклавированием.

Учитывая это, для разработки рецептуры резины были выбраны те типы каучуков, которые могут обеспечить получение теплостойких резин, в том числе бутилкаучук БК 2045, силоксановый каучук СКТВ-1, бутадиенитрильный каучук СКН-26, направленный противостарителем неозоном «Д», СКН-26М, направленный противостарителем П-23 и этилен-пропилен-диеновый каучук СКЭПТ-40, направленный противостарителем неозоном «Д».

Работа проводилась с целью выявления оптимальной резиновой смеси для изготовления деталей к безыгольным инъекторам.

Испытаниям подвергали пластинки резины толщиной 2 мм, свулканизированные по оптимальному режиму. Пластинки из силоксановых каучуков термообработывали при температуре 200°С в течение 6 часов.

Были исследованы разработанные 6 марок резин, удовлетворяющие требованиям заказчика по работоспособности.

В составе резин № 1, 2, 3 отсутствуют мягчители из-за опасности их вымывания в растворах лекарств, а в качестве наполнителей была использована и менее токсичная ацетиленовая сажа.

Силиконовая резина № 4 в отличие от всех испытанных других резин имеет белый цвет, за счет применения светлых наполнителей: аэросила, белой сажи и титановых белил.



Вулканизирующие группы подбирались с учетом требований санитарно-химического анализа водных вытяжек из этих резин и обеспечения теплостойкости при многократной стерилизации.

Испытаниям подвергались образцы резин, предварительно подвергнутые 30 минутному кипячению-стерилизации, предусмотренной при эксплуатации безыгольных инъекторов.

Как показывают экспериментальные данные, резины стойки к лекарственным средам, обладают удовлетворительной теплостойкостью, требуемой твердостью. Детали из этих резин в составе инъекторов выдержали ресурсные испытания.

Влияние исследуемых марок резин на стабильность растворов для инъекций изучали на примере дистиллированной воды, водных растворов атропина сульфата (0,1%) и новокаина (0,25%).

В связи с тем, что в состав исследуемых резиновых смесей входят вещества, небезразличные для организма человека, а иногда даже вредные (П-23, неозон «Д», тиурам), переход их в растворы лекарственных веществ может представлять опасность для здоровья человека, поэтому исследуемые растворы проверяли не только на соответствие их требованиям ГФ X, но и на присутствие веществ, мигрирующих из резин в дистиллированную воду. После проведения санитарно-химических исследований, вытяжки из резин были проверены на токсичность.

Пластинки, изрезанные на кусочки и обработанные путем одноразового кипячения в течение 30 минут в дистиллированной воде, помещали в склянки иенского стекла и заливали дистиллированной водой, 0,25% раствором новокаина и 0,1% раствором сульфата атропина (при соотношении поверхности материала к экстрагенту 1:1). Извлечение проводили путем настаивания при комнатной температуре в течение 24 часов. Были исследованы 3 серии вытяжек. Для сравнения (контрольный опыт) использовали растворы, не имевшие контакта с резиной, приготовленные и выдерживаемые в одинаковых условиях с опытными.

Исследование 0,25% раствора новокаина и 0,1% раствора атропина сульфата проводили согласно требованиям ГФ X. В связи с тем, что в растворах лекарственных веществ невозможно определить вещества, извлекаемые из резин, в качестве модельной среды для этой цели была использована дистиллированная вода, в которой помимо показателей, предусмотренных ГФ X, определяли окисляемость, бромлирующиеся вещества, ускоритель вулканизации — тиурам, противостарители — неозон «Д» и П-23.

Как показали исследования, данные резиновые смеси не оказали существенного влияния на качество водных растворов атропина сульфата и новокаина: количественное содержание препарата в растворах практически не изменилось; самое большое изменение рН (+0,14) отмечается при контакте резины шифра 3 с 0,25% раствором новокаина.

Проведенными исследованиями водных вытяжек из резиновых смесей шифров 1—6 получена сравнительная характеристика вымываемости из резин данных шифров в водной среде.

После проведения санитарно-химических и биологических исследований резиновые смеси шифров 5 и 6 рекомендованы для изготовления деталей к безыгольным инъекторам. Резиновые смеси шифра 1 и 4 рекомендованы для дальнейшего токсикологического изучения. Резиновые смеси шифров 2 и 3, в связи с большим сдвигом рН и вымываемостью из них неозона «Д», тяжелых металлов не могут быть рекомендованы для изготовления деталей к безыгольным инъекторам.

В токсикологической лаборатории НИИРа изучалась токсичность деталей к безыгольным инъекторам на основе резиновых смесей шифров 1 и 4, из которых готовили вытяжки на дистиллированной воде и физиологическом растворе. Учитывая назначение резин, экстракты готовили при комнатной температуре в течение суток при соотношении поверхности изделия к объему экстрагента 1:1. В экспериментах использовали второй автоклав.

Биологическая активность вытяжек была изучена в опытах на 40 белых крысах весом 210 г; 20 белых мышах весом 22 г; и 12 серых кроликах весом 2,5 кг.

Экстракты из резин вводили внутрибрюшинно и внутривенно в дозе 20 мл/кг через день в течение одного месяца.

На основании полученных данных резина шифра 1 рекомендована для изготовления деталей к безыгольным инъекторам, предназначенным для инъекций водно-водно-солевых растворов.

Рецептура резины шифра 4 рекомендована для выпуска опытной партии.

Для окончательного решения вопроса о возможности широкого применения резины шифра 4 для изготовления деталей к безыгольным инъекторам, необходима повторная постановка токсикологического эксперимента с водными, спиртовыми и масляными экстрактами из нее.

## ПРИБОР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СУППОЗИТОРИЕВ

Г. К. АСЛАНОВ, Э. Ф. СТЕПАНОВА, А. Н. ЧЕБАНОВА

Пятигорский фармацевтический институт  
Северо-Осетинское аптечное управление

Увеличивающаяся номенклатура суппозитория, получаемых способом выливания или прессования делает актуальной проблему определения коэффициентов замещения входящих в них лекарственных веществ. Однако в настоящее время нет такого прибора, который позволял бы быстро и экономично проводить эти определения.

В основе предлагаемого нами прибора лежит определение объема одного и того же количества в граммах суппозиторной основы и ее смесей с лекарственными веществами. Определение проводится в U-образном цилиндрическом сосуде.

Прибор представляет собой U-образную стеклянную трубку, одна часть которой проградуирована и имеет длину 11 см. Внутренний же диаметр этой части трубки составляет 4 мм, вход трубки заканчивается воронкой с верхним диаметром и высотой по 3 см. Через эту воронку осуществляется загрузка исследуемого материала. Другая часть прибора имеет аналогичные параметры и снабжена свободным выходом, через который вытесняется воздух. Расстояние между обеими частями — 0,5 см.

Работа прибора и методика определения состоит в следующем: прибор помещается в термостат при  $t^{\circ} 37 \pm 2^{\circ} \text{C}$ . В воронку помещается суппозиторная основа или ее смеси с лекарственными веществами, которые расплавляясь, стекают в U-образную цилиндрическую трубку, воздух из которой вытесняется через свободный выход. Объем, занимаемый расплавленной основой или смесью ее с лекарственным веществом, определяется с помощью отсчета делений на цилиндре.

Для определения коэффициента замещения сначала определяют объем, занимаемый 1 г суппозиторной основы. В качестве суппозиторной основы мы использовали масло какао. Затем определяют объем смеси, состоящей из 0,9 г масла какао и 0,1 г лекарственного вещества, поскольку предварительно было установлено, что соотношения смеси является оптимальным.

Коэффициент замещения рассчитывали по формуле:

$$E_{\text{ж}} = \frac{C \cdot 1,08}{a - b},$$

где

C — вес лекарственного вещества;

1,08 — объем, занимаемый в приборе 1 г масла какао;

a — объем смеси масла какао с лекарственным веществом;

b — объем масла какао, входящего в смесь.

Для подтверждения правильности конструкции прибора исследовали лекарственные вещества с известными коэффициентами замещения.

Полученные результаты определений соответствующих коэффициентов замещения в приборе хорошо согласуются с существующими. Ошибка определения не превыша-



ла  $\pm 1\%$ . Поэтому на предлагаемом приборе мы определили коэффициенты замещения целого ряда лекарственных веществ, наиболее часто вводимых в суппозиториях. Данные наших определений представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Коэффициенты замещения для некоторых лекарственных веществ

Лекарственные вещества	Коэффициент замещения	Лекарственные вещества	Коэффициент замещения
1. Амидопирин . . . . .	1,56	17. Кислота лимонная . . . . .	1,27
2. Анальгин . . . . .	1,27	18. Листья наперстянки (порошок) . . . . .	1,81
3. Апилак . . . . .	1,48	19. Левомецетин . . . . .	1,59
4. Анестезин . . . . .	1,33	20. Ментол . . . . .	1,09
5. Антипирин . . . . .	1,25	21. Новокаин . . . . .	1,40
6. Акрихин . . . . .	1,59	22. Натрия гидрокарбонат . . . . .	2,12
7. Барбитал . . . . .	1,06	23. Осарсол . . . . .	1,45
8. Барбитал натрия . . . . .	1,81	24. Папаверин гидрохлорид . . . . .	1,59
9. Барбамил . . . . .	1,81	25. Сера осажденная . . . . .	1,41
10. Глюкоза . . . . .	1,23	26. Теофиллин . . . . .	1,23
11. Железа лактат . . . . .	1,59	27. Фенбарбитал . . . . .	1,14
12. Кальция глюконат . . . . .	2,01	28. Фуразолидон . . . . .	1,81
13. Кальция лактат . . . . .	1,53	29. Хинозол . . . . .	1,36
14. Камфара . . . . .	0,98	30. Эуфиллин . . . . .	1,25
15. Кислота аскорбиновая . . . . .	1,73		
16. Кислота виннокаменная . . . . .	1,03		

С перечисленными в таблице 1 лекарственными веществами были получены суппозитории методом выливания.

### ТРЕТЬЯ СЕКЦИЯ

#### АНАЛИЗ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

Председатели:

Проф. Г. А. Мелентьева.

Доктор фарм. наук А. Г. Арзамасцев.

Проф. В. Г. Беликов.

Ответственные секретари:

Доцент В. И. Некрасов.

Доцент Н. Г. Тимофеева.

Провизор Г. М. Попова.



## ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СССР

Л. С. ГУСЬКОВА

*Государственная инспекция по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники Минздрава СССР*

В соответствии с Основами законодательства Союза ССР и союзных республик о здравоохранении, Государственный контроль за качеством лекарственных средств осуществляет Министерство здравоохранения СССР. В структуре Министерства имеется специальный орган — Государственная инспекция по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники, в ведении которой находится Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств.

Государственная инспекция, в соответствии с возложенными на нее задачами:

— организует и направляет деятельность всех звеньев контрольно-аналитической службы в стране;

— контролирует соблюдение предприятиями и организациями всех министерств и ведомств государственных и отраслевых стандартов, фармакопейных статей, технических условий, производственных регламентов и другой нормативно-технической документации (НТД);

— обеспечивает принятие мер через соответствующие министерства и ведомства по устранению недостатков, выявленных при проверке качества лекарственных средств и изделий медицинской техники.

Государственная система контроля качества лекарственных средств, выпускаемых промышленностью, включает в себя три вида контроля: предварительный контроль — для новых и вновь осваиваемых препаратов; последующий контроль, который проводится по ежеквартальным планам-заданиям, утвержденным Госинспекцией; арбитражный контроль.

Отбор образцов на предприятиях для последующего государственного контроля проводят: Госинспекция, Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств и контрольно-аналитические лаборатории системы ГАПУ МЗ союзных республик. Такой порядок изъятия образцов способствует большей активности в отборе контролируемых лекарственных средств.

За последние годы создана система государственного контроля препаратов крови и кровезаменителей. Контроль этих препаратов осуществляют межреспубликанские и межобластные лаборатории, которые работают под руководством Центральной лаборатории по изучению и контролю препаратов крови и кровезаменителей Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови.

Повышены требования и к качеству лекарственных средств, поступающих к нам по импорту. С 1971 г. все лекарственные средства перед закупкой подвергаются обязательному государственному контролю.

Большое значение в обеспечении качества выпускаемых в нашей стране лекарственных средств имеет работа отделов технического контроля предприятий. Эта служба, осуществляющая первичный контроль, наделена большими правами и несет ответственность за качество выпускаемой продукции наравне с руководителями этих предприятий.

В общей системе контроля за качеством лекарственных средств большую роль играют контрольно-аналитические лаборатории аптечных управлений. Они осуществляют контроль качества препаратов при поступлении их от промышленности в аптечную сеть. Эта служба призвана осуществлять надзор за соблюдением правил приема и хранения лекарственных средств на аптечных складах и в аптеках и информировать

Министерство здравоохранения о всех случаях выявления продукции низкого качества, что позволяет принимать соответствующие меры.

Со времени введения такой системы контроля увеличивается номенклатура проверяемых лекарственных средств.

Проведение предварительного государственного контроля способствует повышению качества вновь осваиваемой продукции, так как с самого начала предприятие должно ориентироваться на выпуск препаратов, полностью удовлетворяющих всем требованиям НТД. В случае, если первые серии продукции не отвечают всем требованиям НТД, они бракуются и возвращаются предприятию.

Наибольший процент брака при осуществлении государственного контроля падает на этот вид контроля.

Последующий вид государственного контроля позволяет наиболее полно характеризовать качество уже выпускаемых лекарственных средств. В 1974 г. при проведении этого вида контроля процент брака снизился в 2 раза по сравнению с 1973 г. Цельный ряд предприятий не имеют в течение ряда лет рекламаций. Однако, государственным контролем установлены случаи выпуска некоторых препаратов, не отвечающих требованиям НТД.

Отмечается, что качество продукции одного и того же наименования, выпускаемого предприятиями, находящимися в ведении различных министерств и ведомств, неодинаково. Так, например, качество продукции, выпускаемой предприятиями медицинской промышленности, значительно выше качества продукции того же наименования той же продукции, выпускаемой Министерством мясомолочной промышленности.

В настоящее время возникает необходимость в повышении требований к качеству продукции, выпускаемой фармацевтическими фабриками системы ГАПУ министерств здравоохранения союзных республик, в том числе и по магистральным прописям. Отмечены случаи, когда одно и то же лекарственное средство на разных фармацевтических фабриках, даже в одной республике, контролируется по разной НТД, составленной на местах, нередко без учета требований ОСТ 42—1—71. Прежде всего это относится к методикам количественного определения компонентов, входящих в состав лекарственного средства, а также к упаковке, маркировке, определению условий и сроков хранения.

Одним из важнейших факторов, способствующих дальнейшему улучшению качества лекарственных средств, является повышение эффективности методов их анализа. Изыскание новых и усовершенствование существующих методов анализа является актуальной проблемой, которая находит свое отражение в периодических изданиях Государственной фармакопеи СССР.

Введение в фармакопею новых физико-химических методов (полярография, ИК-спектроскопия, хроматография в тонком слое сорбента), позволило, несмотря на их ограниченное применение в ГФ X, создать определенную основу дальнейшего расширенного использования физико-химических методов анализа и соответственного повышения требований к качеству лекарственных средств.

Разработка и внедрение новых современных методов анализа лекарственных средств осуществляется рядом научно-исследовательских институтов: ВНИХФИ, ХНИХФИ, Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств, ЦАНИИ, ВНИВИ и др. совместно с лабораториями предприятий-изготовителей.

Большое внимание уделяется унификации методик анализа лекарственных средств, что оказывает положительное влияние на многие разделы стандартизации.

Однако, при проведении государственного контроля, а также при апробации НТД отмечены случаи, когда на некоторые препараты она не отвечает современным требованиям фармацевтического анализа.

Дальнейшее повышение эффективности службы контроля за качеством лекарственных средств связано в первую очередь с применением при осуществлении контроля передовых современных унифицированных методов анализа и совершенствования организационных форм и методов контроля. При этом важное значение имеет обеспечение предприятий и контрольных учреждений стандартными образцами, современными приборами, реактивами, необходимыми для осуществления контроля качества лекарственных средств, а также систематическое повышение деловой квалификации специалистов, осуществляющих функции контроля.



## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА

В. Е. ЧИЧИРО

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств

В арсенале лекарственных средств значительное место занимают такие средства, в состав которых входят алкалоиды и другие азотсодержащие органические соединения, обладающие сильным терапевтическим действием, в большинстве случаев применяемые в незначительных дозировках. Ряд трудностей, связанных с анализом этой группы препаратов, можно в какой-то степени разрешить, применив для их количественной оценки метод хроматографии в тонком слое сорбента (ХТС).

Количественное определение веществ после их разделения методом ХТС, как известно, осуществляется двумя способами: непосредственно на хроматограммах и после элюирования главного компонента.

Первый способ имеет преимущества перед вторым, т. к. при втором способе возникают трудности, связанные с обеспечением полноты извлечения, а также и с тем, что вместе с веществами извлекаются примеси, которые могут мешать спектрофотометрическому их определению.

При количественном определении веществ на хроматограммах по площади пятен нами установлено, что при использовании алгебраического метода расчета более точные результаты нахождения количества вещества ( $W$ ) от площади пятна ( $A$ ) достигаются при нормировании не по двум точкам (интерполяционная формула N. Nybom), а по трем точкам, используя в расчете значения площадей трех пятен стандартных растворов на хроматограммах. Это позволяет с большей точностью передать кривизну  $W(A)$ .

Представив  $W$  в виде квадратичной зависимости от  $A$ , произведя нормирование по трем точкам и решив соответственно полученные уравнения, мы получили следующую формулу:

$$W = W_1 \frac{(A - A_2)(A - A_3)}{(A_1 - A_2)(A_1 - A_3)} + W_2 \frac{(A - A_1)(A - A_3)}{(A_2 - A_1)(A_2 - A_3)} + W_3 \frac{(A - A_1)(A - A_2)}{(A_3 - A_1)(A_3 - A_2)} \quad (1)$$

где  $W$  — определяемое количество вещества в пятне  $A$ , мкг;  
 $W_1, W_2, W_3$  — количество вещества стандартного раствора в пятнах  $A_1, A_2, A_3$ , мкг.

Предлагаемая нами формула была апробирована при количественном определении веществ в стандартных растворах атропина сульфата, морфина гидрохлорида, стрихнина нитрата и др. препаратах с параллельной их количественной оценкой по формуле, приведенной в литературе. Полученные результаты показали, что рекомендуемая формула расчета количественного содержания вещества по площади пятен на хроматограммах обеспечивает получение более объективных, более точных и воспроизводимых результатов. Так, например, расчеты количественного содержания стрихнина нитрата по площади пятен на хроматограммах стандартных растворов показали, что в пятне, содержащем 40 мкг стрихнина нитрата по предложенной формуле найдено 39 мкг (среднее из трех вариантов расчета), по формуле, известной в литературе — 34,6 мкг (среднее из трех вариантов расчета).

Предложенная нами формула может быть использована и для количественного определения алкалоидов, содержащихся в настойках и экстрактах. Экспериментально установлено, что при малом содержании экстрактивных веществ и алкалоидов (например, настойка красавки) можно на слой сорбента наносить достаточно большие количества препарата (до 0,2 мл) при этом форма пятна не меняется после разделения веществ. Если же в препарате содержится значительное количество экстрактивных веществ, особенно смолистых, при небольшом содержании алкалоидов, требуется предварительное извлечение алкалоидов, с последующим удалением растворителя до необходимого объема или досуха, а затем остаток растворить в необходимом количестве

растворителя. Полученный раствор наносят на слой сорбента и хроматографируют. При количественном определении веществ по площади пятен на хроматограммах необходимо соблюдать выбранные стандартные условия: исследуемые препараты и стандартные образцы хроматографируют на одной и той же пластинке, с равномерно нанесенным слоем, площади пятен на линии старта должны быть одинаковыми — не должны превышать 0,9 см в диаметре, однократное использование системы растворителя и др.

При выборе концентраций стандартных растворов (т. е. точек для нормирования) следует иметь в виду, что они должны быть достаточно удалены друг от друга и лучше, если разница в концентрациях будет одного порядка, например, 10, 20, 30 мкг, а не 20, 22, 50 и т. д.

Таким образом, рекомендуемая нами формула расчета количественного содержания вещества на хроматограммах по площади пятен позволяет получать более объективные и воспроизводимые данные, а использование стандартного раствора одной концентрации в разных объемах сокращает время, затрачиваемое на анализ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛА В ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Л. В. ПРОХОРОВА, Э. А. ПЕТРОВА, Н. А. УЛАНОВА

Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Количественное определение витаминов группы  $D$  в поливитаминных препаратах профилактического назначения или вообще не осуществляется, или проводится биологическим методом. Метод трудоемок, чрезвычайно длителен (определение 1 месяц) и дорог (ГОСТ 11 222—65).

В настоящей работе предложен химический метод количественного определения эргокальциферола (витамина  $D_2$ ) в поливитаминном драже «Гендевит», предназначенном для профилактики витаминной недостаточности у беременных и кормящих женщин.

В предлагаемом методе для очистки эргокальциферола от сопутствующих соединений используется комбинация двух видов хроматографии в тонком слое сорбента: адсорбционной (Э. А. Петрова, Н. А. Уланова, 1965) и распределительной (Э. А. Петрова, Н. П. Грачева, 1969).

**Метод определения.** Около 5 г порошка растертых драже (точная навеска) помещали в колбу емкостью 250 мл, прибавляли 6 г безводного сульфата натрия и извлекали эргокальциферол эфиром (1 раз 100 мл и три раза по 50 мл). Эфир объединенных извлечений отгоняли в токе азота на водяной бане при температуре не выше  $40^\circ$  или под вакуумом. Остаток растворяли в 0,3—0,5 мл хлороформа для наркоза и количественно наносили полосой длиной 7 см и шириной не более 0,5 см на стартовую линию пластинки с закрепленным тонким слоем окиси алюминия. На ту же линию у обоих боковых краев пластинки точками наносили свидетель — раствор стандартного образца эргокальциферола (около 1000 МЕ). Пластинку немедленно помещали в защищенную от света хроматографическую камеру с хлороформом для наркоза, содержащим 0,002% бутилокситолуола.

Хроматограммы просматривали в ультрафиолетовом свете с максимумом излучения в области 254 нм. Эргокальциферол обнаруживали в виде поглощающих (темных) пятен. Адсорбент быстро переносили в колбу емкостью 25 мл, содержащую 10 мл эфира для наркоза и проводили экстракцию эфиром (3 раза по 10 мл). Эфир объединенных извлечений отгоняли в токе азота. Остаток растворяли в 0,3—0,5 мл хлороформа и проводили хроматографирование на пластинке с гидрофобизированным тонким слоем окиси алюминия в системе метанол—вода (90:10, по объему), содержащей 0,05% трилона Б. Извлечение витамина  $D_2$  проводили таким же образом, как при первом хроматографировании. Остаток после отгонки эфира растворяли в 2 мл хлороформа, к



0,5 мл этого раствора прибавляли 3 мл хлороформного раствора хлорида сурьмы. Измеряли оптическую плотность при 500 нм точно через 45 сек после добавления раствора хлорида сурьмы, а через 20 сек после первого замера — при 550 нм. Из первого значения вычитали второе и получали величину оптической плотности, приходящуюся на эргокальциферол.

Метод обеспечивает получение результатов, близких к данным биологических определений и совместно со Щелковским витаминным заводом рекомендуется к введению в нормативно-техническую документацию на драже «Гендевит».

С некоторыми модификациями разработанный метод может быть использован для количественного определения витамина  $D_2$  и в других фармацевтических препаратах.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НА БУМАГЕ, ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА И УФ-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МОРФИНА И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

Г. А. КАЛАШНИКОВ

1-й Московский медицинский институт  
им. И. М. Сеченова

Поливинилморфолидон (ПМЛ) — новый отечественный диуретический анальгетик, представляет собой смесь равных объемов 30% водного раствора поливинилпирролидона (ПВП) м.в. 25 000—40 000 и 1% раствора морфина гидрохлорида. Пролонгирование терапевтического действия достигает 18-ти и более часов.

Для пролонгирования действия лекарств применяется среднемолекулярный ПВП м.в. 25 000—40 000. Поэтому исследование комплексобразования морфина и среднемолекулярного ПВП позволит яснее представить механизм пролонгирования действия морфина: происходит ли удлинение действия морфина только за счет замедления его всасывания, либо здесь определенную роль играет и комплексобразование. Однако способность к комплексобразованию у ПВП, например, с белками крови и токсинами, зависит от его молекулярного веса и наиболее выражена у низкомолекулярного ПВП (м.в. 10 000—15 000).

В связи с этим, мы изучали наличие возможного комплексобразования морфина с низкомолекулярным и среднемолекулярным ПВП. Исследования проводили методами электрофореза на бумаге, хроматографией в тонких слоях сорбента и УФ-спектроскопией.

Применение данных методов дает возможность изучать комплексобразование, как в относительно жестких условиях (при электрофорезе), так и в мягких условиях (хроматография, УФ-спектроскопия), где вещества не подвергаются воздействию электрического тока высокого напряжения.

Электрофорез мы проводили на приборе УЭФ-1, при напряжении 1000 вольт, используя бумагу марки 111/1 2100 Т Ка и № 2 размерами 10×45 см. Буферный раствор готовили из 0,2 М водного раствора основания трисоксиметиламинометана и 0,1 н раствора соляной кислоты, значение рН — 8,06; 8,50; 8,94.

Разработанная нами методика обнаружения комплекса морфина с ПВП после электрофореза на бумаге основана на применении отдельной индикации: сначала морфина, а затем ПВП. Морфин определяли по реакции его окисления феррицианидом калия с последующим опрыскиванием раствором хлорида окисного железа. ПВП обнаруживали по реакции с иодом. При этом образовывалось желтое окрашивание. Чувствительность обнаружения на бумаге морфина — 1,5 мкг, ПВП как минимум 6 мкг.

Данные опытов электрофореза в буферных растворах с различными значениями рН и с использованием ПВП, как низкомолекулярного (м.в. 11 000 и 1400), так и среднемолекулярного м.в. 25 000 и 39 000 показали отсутствие комплекса морфина с ПВП.

Во всех случаях, независимо от времени, прошедшего после приготовления смеси морфина и ПВП, происходило разделение исходной смеси на морфин и ПВП.

Длина пробега морфина и ПВП различна и зависит главным образом от рН буферного раствора при неизменном объеме наносимых веществ и времени электрофореза. С увеличением значения рН буферного раствора длина пробега в ПВП увеличивается, а у морфина уменьшается.

Длина пробега ПВП нанесенного отдельно и ПВП в смеси с морфином оказалась одинаковой. Также самое выявлено и у морфина.

Таким образом наличие комплекса морфина с ПВП методом электрофореза на бумаге, т. е. в сравнительно жестких условиях не обнаруживается.

Исследование комплексобразования морфина с ПВП мы проводили также методом хроматографии в тонких слоях сорбента, что в сравнении с электрофорезом позволяет проводить эксперимент в относительно мягких условиях.

Присутствие комплекса морфина с ПВП может быть обнаружено в виде отдельного пятна при проявлении хроматограммы. Высокая чувствительность обнаружения на хроматограмме морфина (как минимум 2 мкг) и ПВП (0,6 мкг) с помощью иод-платинного реактива позволяет судить о полноте комплексобразования. Хроматографирование проводили на силикагеле марки ЛС и ЛСЛ в следующих системах:

1. Хлороформ : изопропанол : аммиак (30 : 20 : 1);
2. Этилацетат : метанол : аммиак (85 : 10 : 5);
3. Хлороформ : ацетон : аммиак (12 : 24 : 1);
4. Этанол : уксусная кислота : вода (30 : 15 : 5).

В результате хроматографирования во всех указанных системах происходило полное разделение раствора ПМЛ на морфин и ПВП, независимо от м. веса ПВП (м.в. от 11 000 до 40 000) и времени, прошедшего после приготовления рабочего раствора ПМЛ (от одного часа до двух суток). Значения морфина «чистого» и морфина в ПМЛ совпадают. Таким образом, наличие комплекса морфина с ПВП методом хроматографии в тонких слоях сорбента не было обнаружено.

Исследование УФ спектров поглощения в морфине в смеси с ПВП различного м. веса (м.в. от 11 000 до 40 000) мы проводили с растворами, имеющими концентрацию морфина 50 мкг/мл по основанию и ПВП 1,5 мг/мл. Значение рН 2,1—2,5 (солянокислая среда).

Снятие спектров поглощения рабочих растворов в области длин волн 270—310 нм (максимум при длине волны 287 нм) мы осуществляли на спектрофотометре марки СФ-4А во времени: сразу, через час, через сутки, через двое суток после их приготовления. Контролем служил раствор ПВП концентрации 1,5 мг/мл.

Опыты показали, что спектр поглощения морфина в растворе ПВП идентичен спектру поглощения чистого морфина (без ПВП) при одном и том же значении рН раствора. Молекулярный вес ПВП и фактор времени не изменяет установленного факта. Следовательно можно считать, что ПВП (м.в. 11 000—40 000) не оказывает заметного при УФ-спектроскопии влияния на изменение структуры молекулы морфина и процесс комплексобразования здесь вряд ли имеет место.

В заключение следует сказать, что пролонгированный эффект морфина в растворе ПВП, по всей вероятности, обусловлен только замедлением процесса всасывания морфина в организм.

### ФТОРБОРАТ П-НИТРОФЕНИЛДИАЗОНИЯ В ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Л. А. ЧЕКРЫШКИНА

Пермский фармацевтический институт

Нами изучена возможность применения фторбората п-нитрофенилдиазония (НФД) для обнаружения на хроматограмме ряда фармацевтических препаратов, содержащих первичную аминогруппу (сульфадимезин, стрептоцид, норсульфазол, анестезин, новокаин).



Проведено сравнение НФД как детектирующего реагента с наиболее употребительными реагентами: 5% раствором бихромата калия в 40% растворе серной кислоты, парами йода, 5% раствором п-диметиламинобензальдегида в этаноле, реактивом Драгендорфа, раствором флуоресцеина, диазотированием и последующим сочетанием с  $\beta$ -нафтолом. При определении чувствительности вышеуказанных реагентов хроматографировали от 2 до 0,05 мкг стрептоцида, который наносили на линию старта в виде ацетонового раствора. В качестве адсорбента применяли силикагель КСК № 2, закрепленный гипсом. После хроматографирования в системе хлороформ—метанол (4:1) хроматограмму опрыскивали каждым из изучаемых реагентов. Проявление парами йода проводили обычным способом. Результаты исследований представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Реагент	Откр. мин. мкг	Окраска пятен
Раствор бихромата калия . . . . .	1	бурая
Пары йода . . . . .	0,6	бурая
Раствор п-диметиламинобензальдегида . . . . .	0,2	ярко-желтая
Реактив Драгендорфа . . . . .	0,5	желтая
0,05% раствор натрий флуоресцеина в метаноле	0,9	гашение флуоресценции
Диазотирование и сочетание с $\beta$ -нафтолом . . . . .	0,3	красная
НФД . . . . .	0,3	малиновая

Как видно из таблицы, предлагаемый реагент является достаточно чувствительным по отношению к стрептоциду. НФД применен для идентификации компонентов, содержащих ПАГ, в мази «сунореф» и наружном средстве состава анестезин, новокаин по 1,0; ментол 2,5 г, спирта 70% до 100,0.

Микроциркуляционным способом в 22 известных в литературе системах изучена возможность разделения соединений, входящих в состав данных лекформ. Для анализа были выбраны следующие:

- 1) хлороформ-метанол-лед. уксусная кислота — (6:1:0,5);
- 2) хлороформ-метанол — (4:1);
- 3) хлороформ-ацетон — (9:1);
- 4) бензол-лед. уксусная кислота — метанол (9:1:0,5);
- 5) метанол-изопропанол (3:7);
- 6) метанол-изопропанол-хлороформ (2:17:1);
- 7) ацетон-этанол (1:1).

Предлагаются следующие методики идентификации:

а) компонентов мази «сунореф» — около 0,5 г мази переносят стеклянной палочкой в пробирку и при слабом нагревании тщательно перемешивают с 3 мл ацетона, постепенно добавляя его до 10 мл. После охлаждения фильтруют полученный раствор в другую пробирку и 0,01 мл его хроматографируют в системах 1—3;

б) компонентов 2-й лекформы — 1 мл исследуемой лекформы доводят в пробирке ацетоном до 10 мл; 0,01 мл полученного раствора хроматографируют в любой из приведенных выше систем.

Одновременно на линию старта наносят исследуемый раствор и по 0,01 мл ацетоновых растворов свидетелей (новокаин применяли в виде спиртового раствора) с содержанием 10 мкг препарата.

## НОВОЕ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОРОШОК ОПИЯ

В. Е. ЧИЧИРО, А. В. СУРАНОВА

Государственный научно-исследовательский институт  
по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Существующие официальные методики оценки качества препаратов, в состав которых входит порошок опия, недостаточно эффективны. Подлинность порошка опия в таких препаратах определяется по реакции на меконовую кислоту. Общепринятый метод количественного определения морфина в препаратах опия (так называемый «известковый» метод) трудоемок, длителен, несовершенен и частично неприемлем для оценки качества лекарственных средств, содержащих опий в небольших количествах. Этим можно объяснить, что в таблетках «Пектол» до наших разработок количественное определение морфина не проводилось.

Целью наших исследований явилась разработка более совершенных методик идентификации порошка опия и количественного определения морфина в таблетках «Пектол» и «Термопий», в состав которых помимо порошка опия входят: трава термопсиса, натрия гидрокарбонат, порошок корня солодки, анисовое масло.

Для идентификации порошка опия (по пяти главным алкалоидам) в указанных таблетках нами использовался метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Предварительными исследованиями было установлено количество препарата (0,015 г), при хроматографировании которого не мешают алкалоиды термопсиса.

Условия хроматографирования: сорбент — силикагель КСК (с гипсом), толщина слоя 0,5 мм; система растворителей — хлороформы, ацетон, концентрированный раствор аммиака (12:24:1); высота подъема фронта растворителя 15 см; реактив обнаружения — реактив Драгендорфа; стандарт — 0,02 мл 0,2% раствора кодеина в 95% спирте. Значения: для морфина 0,4—0,6; кодеина 1,0; тебаина 1,8—2,2; папаверина 3,4—3,8; наркотина 3,6—4,0.

В основу определения морфина в указанных таблетках была положена разработанная нами ранее методика определения морфина в порошке опия. Методика заключается в экстракционном извлечении в органический растворитель (хлороформ) суммы оснований алкалоидов, содержащихся в препарате, с последующим избирательным извлечением морфина из общей суммы алкалоидов в фосфатный буферный раствор рН 6,5—7,0 методом противоточного распределения. Полнота выделения морфина и его чистота подтверждены методом хроматографии в тонком слое сорбента. Последующая количественная оценка выделенного морфина проводилась фотоэлектроколориметрическим (или спектрофотометрическим в видимой области,  $\lambda=440$  нм) методом по нитрозореакции при сравнении с раствором рабочего стандарта морфина, за который был принят высушенный морфин — основание, полученный из фармакопейного препарата морфина гидрохлорида по разработанной нами методике.

Методика отработывалась на модельной смеси таблеток, а затем была апробирована на Томском химико-фармацевтическом заводе на нескольких сериях таблеток «Пектол» и «Термопий» заводского изготовления. Разработанная методика позволяет с достаточной точностью ( $A=\pm 4\%$ ) получать достоверные и воспроизводимые данные о содержании морфина в исследуемых препаратах.

Предлагаемые методики идентификации порошка опия, входящего в состав таблеток «Пектол», и количественного определения морфина в таблетках «Пектол» и «Термопий» повышают эффективность анализа этих препаратов и позволяют с большей надежностью судить об их качестве. Методики рекомендованы для включения в нормативно-техническую документацию



## ХРОМАТОГРАФИЯ ТРИФТАЗИНА

М. И. ШМАРЬЯН, О. В. ЩЕРБАКОВА, О. Б. СТЕПАНЕНКО,  
И. З. ПРУТКИН, Н. В. ЕГОРОВ

Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

Одним из важнейших психотропных препаратов отечественного производства является трифтазин (ГФ-Х, ст. 700). Впервые в Советском Союзе этот препарат был синтезирован в Институте фармакологии АМН СССР в 1964 г. С. В. Журавлевым с соавторами.

Трифтазин представляет собой 2-трифторметил-10-[3-(1-метил-пиперазинил-4)-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид. Как представитель группы фенотиазиновых препаратов трифтазин является весьма реакционноспособным соединением, легко подвергающимся воздействию внешней среды — окислению, гидролизу и т. п., вследствие чего может образовываться целый ряд продуктов разложения, главными из которых являются сульфоксид и 2-трифторметилфенотиазин. Наличие этих примесей может сказываться на фармакологической активности препарата. Поэтому при оценке качества трифтазина обнаружение этих примесей в нем является необходимым.

Поскольку в Государственной фармакопее X издания не предусмотрена проверка трифтазина на присутствие возможных примесей, нами разработаны методики хроматографического контроля чистоты трифтазина на незакрепленном слое окиси алюминия и на пластинках «силуфол».

На незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности (толщина слоя 0,25 мм) разделение трифтазина и возможных примесей проводили в системе растворителей хлороформ-бензол — 25% аммиак (30:10:1). Пятна отмечали в фильтрованном УФ-свете ( $\lambda=254$  нм) по характерной флюоресценции пятен; трифтазина — голубой ( $R_f$   $0,59 \pm 0,03$ ); 2-трифторметил-фенотиазина — зеленой ( $R_f$   $0,75 \pm 0,03$ ; чувствительность 0,8—1,0 мкг в пятне); сульфоксида — фиолетовой ( $R_f$   $0,14 \pm 0,03$ ; чувствительность 0,25 мкг). Обнаружение пятен на хроматограмме проводили также в парах окислов азота или йода. Но при этом не обнаруживается сульфоксид.

Хроматографию на пластинках «силуфол» проводили по следующей методике: 0,025 г препарата растворяют в 1 мл 95% спирта, 0,01 мл полученного раствора (250 мкг) наносят на пластинку «силуфол» и хроматографируют в системе растворителей: ацетон-бензол-25% аммиак (20:10:0,5). Для обнаружения пятен пластинку просматривают в фильтрованном УФ-свете ( $\lambda=254$  нм), а затем опрыскивают смесью бромистоводородной кислоты (46%) с ацетоном (1:2), после этого пластинку помещают в сушильный шкаф при температуре 50°C на 2 минуты. Трифтазин и все возможные примеси проявляются в виде четких розовых пятен. Значения  $R_f$  трифтазина —  $0,40 \pm 0,03$ ; 2-трифторметилфенотиазина —  $0,83 \pm 0,03$ , чувствительность 0,05 мкг в пятне; сульфоксида —  $0,12 \pm 0,03$ , чувствительность 0,1—0,2 мкг.

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Р. Р. КРАСНОВА, А. П. АРЗАМАСЦЕВ

Бюро судебно-медицинской экспертизы Мособлздравотдела  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт,  
г. Москва

В практике судебно-медицинской экспертизы часто встречается необходимость исследования «неизвестных» лекарственных средств с целью их идентификации. Так, в конце 1974 г., на экспертизу поступили около 500 таблеток белого цвета, диаметром 13 мм и высотой 5 мм с риской. Поверхность таблеток однородная, «пачкающаяся» при прикосновении, края некоторых таблеток выщерблены. Общий вес таблеток 355 г, средний вес — 0,7 г.

Исследование полученных таблеток проводили по следующей схеме: определение растворимости составных частей таблеток, выделение входящих в их состав ингредиентов (или ингредента), проведение некоторых общегрупповых реакций, измерение поглощения в ультрафиолетовой области спектра и предварительное заключение о возможном характере исследуемого лекарственного средства. Затем исследование выполняли, используя в качестве стандартного образца (свидетеля) предполагаемое вещество в индивидуальном виде, а также в виде лекарственной формы (таблетки). Были применены методы УФ ИК-спектроскопии, люминисцентный анализ и хроматография в тонком слое сорбента.

Порошкообразная масса растертых анализируемых таблеток плохо растворялась в холодной воде и 95% этаноле, практически не растворялась в хлороформе и эфире, мало растворялась в 20% этаноле и легко в горячей воде и растворе едкого натра. С порошком таблеток, а также с выделенным из них веществом, были выполнены следующие реакции.

При нагревании с 10% раствором едкого натра в течение 10—15 минут ощущался запах аммиака, последний обнаруживался по посинению влажной лакмусовой бумажки, поднесенной к горлу пробирки.

Препарат давал положительную мурексидную (оранжево-красное окрашивание) и гидроксамовую реакцию, а также обесцвечивал бромную воду.

Реакция диазотирования (на первичную ароматическую группу) была отрицательной, но при добавлении соли диазония к щелочному раствору препарата наблюдалось появление краснооранжевого окрашивания, а затем образование осадка такого же цвета.

Реакции с общеалкалоидными реактивами (раствором йода в йодиде калия, раствором йодида висмута в йодиде калия, фосфорновольфрамовой кислотой, пикриновой кислотой), а также на хлорид и сульфат-ионы были отрицательными.

При прибавлении к раствору вещества в аммиаке нескольких капель 5% раствора нитрата серебра происходило образование обильного гелеобразного осадка.

Ультрафиолетовый спектр 0,001% раствора в 0,1 н соляной кислоте в области от 220 до 350 нм имел только один максимум поглощения при 260 нм.

На основании предварительных исследований мы пришли к выводу, что: а) таблетки содержат один компонент; б) действующее вещество предположительно относится к соединениям ряда пиримидина, например, метилурацил. Поэтому, дальнейшее исследование проводили параллельно с «неизвестными» таблетками, порошком метилурацила и таблетками метилурацила по 0,5 г.

Полученные ультрафиолетовые спектры исследуемого вещества и метилурацила в ультрафиолетовой области были идентичны и имели один максимум поглощения при 260 нм.

Изучение спектральных характеристик анализируемого вещества и метилурацила, проведенное в виде образцов в диске бромида калия на инфракрасном спектрофотометре УР-20 (ГДР), показало полную идентичность спектров этих веществ.

Также идентичны были люминисцентные спектры веществ, характеризующиеся максимумом при 475—480 нм.

Кроме того, нами было проведено совместное параллельное хроматографирование исследуемого вещества и метилурацила в тонком слое сорбента (силикагель КСК) в системе хлороформ-метанол-этанол (14:28:48). На дно камеры помещены бюкс с концентрированным раствором аммиака (система рекомендована Ю. С. Митиным для хроматографирования метилурацила). Проявителем являлся 0,01% спиртовой раствор дифенилкарбазона и 1% раствор сульфата ртути. Пятна исследуемого препарата и метил-урацила находились на хроматограмме на одном и том же уровне ( $R_f=0,55$ ) и имели одинаковое голубое окрашивание.

Таким образом, комплексное использование физико-химических методов анализа позволило с достоверностью идентифицировать таблетки неизвестного состава, как содержащие 4-метил-урацил.



**ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА  
В СОЧЕТАНИИ С ЖИДКОСТНЫМ ЭКСТРАГИРОВАНИЕМ  
И ФОТОМЕТРИИ К АНАЛИЗУ СУППОЗИТОРИЕВ  
С ЭКСТРАКТОМ ОПИЯ**

**В. В. ДРОЖЖИНА, В. Е. ЧИЧИРО, Н. С. НИКОЛАЕНКО**

Центральный аптечный научно-исследовательский институт  
Государственный научно-исследовательский институт  
по стандартизации и контролю лекарственных средств  
Министерства здравоохранения СССР  
Горьковский государственный химико-фармацевтический завод

Настоящее сообщение посвящено исследованию по разработке методов анализа суппозиториев с экстрактом опия, приготовленных на различных основах: без поверхностно активных веществ (ПАВ) и с добавлением различных ПАВ (твин-80 и оксистерон).

Изучено влияние ПАВ, основ и консерванта на поведение алкалоидов при хроматографировании в тонком слое сорбента (ХТС), при распределении между жидкими фазами в процессе противоточного жидкостного экстрагирования и при количественном их определении методом объективной фотометрии.

Идентификация исследуемых препаратов осуществляется методом ХТС по главным алкалоидам опия после предварительного извлечения их методом жидкостного экстрагирования.

Условия хроматографирования: адсорбционный слой — силикагель Г, толщина слоя 0,5 мм, система растворителей — хлороформ, ацетон, концентрированный раствор

Таблица

**Определение морфина в суппозиториях с экстрактом опия\***

Состав суппозиториев	Найдено морфина, г/1 суппозитории				
	По разработанной методике (n=8)				По НТД n=3
	$\bar{x}$	$S_x^2$	$\sigma$	A	
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы жировой 1,19	0,0021	$0,3273 \cdot 10^{-4}$	$0,774 \cdot 10^{-4}$	$\pm 3,69\%$	0,0019
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы жировой 1,19, твина — 80 2,5% от веса основы	0,0021	$0,2988 \cdot 10^{-4}$	$0,707 \cdot 10^{-4}$	$\pm 3,37\%$	Не определяется
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы жировой 1,19, твина 80 5% от веса основы	0,0021	$0,2320 \cdot 10^{-4}$	$0,549 \cdot 10^{-4}$	$\pm 2,61\%$	Не определяется
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы ланолевой 1,21, твина 80 5% от веса основы	0,0022	$0,2988 \cdot 10^{-4}$	$0,707 \cdot 10^{-4}$	$\pm 3,2\%$	Не определяется
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы ланолевой 1,21, оксистерона 5% от веса основы	0,0022	$0,5176 \cdot 10^{-4}$	$1,224 \cdot 10^{-4}$	$\pm 5,56\%$	Не определяется
Экстракта опия 0,01, фенола 0,0014, основы жировой 1,19, оксистерона 5% от веса основы	0,0022	$0,3536 \cdot 10^{-4}$	$0,836 \cdot 10^{-4}$	$\pm 3,8\%$	Не определяется

\* По нормативно-технической документации содержание морфина в одном суппозитории должно быть 0,0018—0,0022.

аммиака (12:24:1), высота подъема фронта растворителя 15 см. Вещества на хроматограмме обнаруживали с помощью реактива Драгендорфа и концентрированной серной кислоты (тебанин).

Разработан новый эффективный способ выделения морфина из суппозиториев с экстрактом опия методом противоточного жидкостного экстрагирования с последующим количественным фотометрическим его определением.

Метод апробирован на образцах, приготовленных на Горьковском государственном химико-фармацевтическом заводе (6 прописей), получены достоверные и воспроизводимые результаты (см. таблицу).

**ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКИХ СЛОЯХ СОРБЕНТА  
В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО КОНТРАЦЕПТИВНОГО ВЕЩЕСТВА  
СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ (МЕСТРАНОЛ)**

**А. З. КНИЖНИК, А. С. БЕРЛЯНД, Г. И. КОЛБЕНЕВА, А. А. ЗАЦ**

Московский медицинский стоматологический институт

Контрацептивные лекарственные препараты занимают значительное место в современном медикаментозном арсенале. Среди них особое место принадлежит стероидным веществам, механизм действия которых до настоящего времени полностью не установлен. Для выяснения механизма действия подобных веществ, на наш взгляд, представляется целесообразным изучить детальную фармакокинетику каждого отдельного вещества. Это требует в свою очередь разработки чувствительных, легко воспроизводимых и достаточно точных и специфичных аналитических методов идентификации.

Решение этих задач связано с применением комплекса современных физико-химических методов исследования. С этой целью, на примере одного из наиболее активных стероидов указанного действия — местранола, мы разработали методы качественного и количественного анализа.

Для анализа этого препарата был использован восходящий способ хроматографии в тонких слоях сорбента на хроматографических пластинках с закрепленным слоем. В качестве сорбента применили силикагель «G». Хроматографические пластинки готовились обычным для этого метода способом. Выбор подвижной фазы проводили микроциркуляционным методом.

Таким образом, были подобраны следующие системы растворителей: эфир медицинский-бензол в соотношении 4:1; бензол-ацетон в соотношении 2:3. Длина пробега растворителей по хроматограмме составляла — 15 см. После процесса хроматографирования хроматографическую пластинку высушивали на воздухе до улетучивания растворителей, а затем проявляли. Для детекции препарата на хроматографической пластинке использовали ее опрыскивание раствором концентрированной серной кислоты и последующим нагреванием в течение 15 минут в сушильном шкафу при температуре 110°С. Для выбранных систем растворителей были получены следующие интервалы значений величины «Rf», которые позволяют идентифицировать местранол от других стероидных препаратов этого типа действия, таких, например, как эстрон, эстрадиол, мегестролацетат.

Полученные значения величин «Rf» в пределах колебаний метода представлены в таблице № 1.

Количественное определение препарата проводили следующим образом: на хроматографическую пластинку количественно с помощью специальной микропипетки наносили параллельно две пробы спиртового раствора препарата, содержащие по 20 мг и хроматографировали как описано выше. После завершения процесса хроматографирования часть хроматографической пластинки с одной из проб закрывали, а оставшуюся часть пластинки с параллельной пробой препарата проявляли вышеописанным способом, отмечали образующиеся окрашенные зоны вещества и идентифицировали его по соответствующим значениям величины «Rf» в зависимости от используемых систем растворителей (см. таблицу № 1). С непроявленной части хроматографической пластинки «вырезали» слой сорбента, параллельный отмеченной окрашенной зоне и



Таблица 1

Системы растворителей	Интегральные значения величин «Rf»			
	местранол	мегестролацетат	эстрон	эстрадиол
1. Эфир медицинский-бензол (4:1)	0,84—0,88	0,64—0,66	0,43—0,45	0,35—0,38
2. Бензол-ацетон (4:1) . . . . .	0,82—0,86	0,71—0,73	0,51—0,54	0,61—0,64
3. Эфир медицинский-бензол (10:1)	0,83—0,87	0,45—0,47	0,28—0,32	0,21—0,24
4. Бензол-ацетон (2:3) . . . . .	0,94—0,98	0,83—0,85	0,46—0,49	0,62—0,65
5. Эфир медицинский-гептан (4:1)	0,63—0,67	0,35—0,37	0,19—0,24	0,47—0,49

элюировали этиловым спиртом. Полученный спиртовой экстракт упаривали на водяной бане до сухого остатка, а к последнему добавляли 5 мл смеси фенол — концентрированная серная кислота в соотношении 1:1.

Полученный раствор спектрофотометрировали на отечественном спектрофотометре СФ-4А, предварительно нагревая его на водяной бане при температуре 55°С в течение 5 минут, а потом охлаждали при комнатной температуре в темном месте. Стандартом служил образец порошка местранола, отвечающий требованиям ВФС 42 240—73.

Оптическую плотность раствора измеряли относительно контрольного раствора, содержащего только смесь фенол — концентрированная серная кислота в соотношении 1:1 в кюветах с рабочей длиной слоя 1 см.

Снятый спектр показал максимальное поглощение при длине волны — 580 нм. Подчинение основному закону светопоглощения наблюдается в пределах концентраций от 1 до 15 мкг/мл.

Полученные результаты показывают достоверность и относительную точность разработанной хроматоспектрофотометрической методики, которая позволяет использовать ее для аналитической характеристики препарата (табл. № 2).

Таблица 2

№№	Концентр., нанесен. на хроматогр. С <sub>у</sub> /мл	Оптическая плотность D	Концентр. полученная под калибр. графику С <sub>у</sub> /мл	Концентрация в элюате С <sub>у</sub>	
Серия 1 . . .	1	20	0,138	3,70	18,50
	2	20	0,134	3,60	18,00
	3	20	0,140	3,75	18,75
	4	20	0,130	3,50	17,50
	5	20	0,132	3,55	17,75
Серия 2 . . .	1	20	0,142	3,80	19,00
	2	20	0,132	3,55	17,75
	3	20	0,141	3,77	18,71
	4	20	0,134	3,60	18,00
	5	20	0,136	3,65	18,25
Серия 3 . . .	1	20	0,141	3,77	18,71
	2	20	0,138	3,70	18,50
	3	20	0,129	3,48	17,40
	4	20	0,132	3,55	17,75
	5	20	0,139	3,74	18,70

Средн. 18,22<sub>y</sub>; относит. ошибка 8,9% доверит. интервал 18,22±0,27.

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СТАНДАРТОВ И ПРЕПАРАТОВ ЦЕЛАНИДА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА

М. И. КУЛЕШОВА, Т. И. КЛОЧКОВА, В. В. СЕРГЕЕВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Целью данной работы явилось изучение возможности применения тонкослойной хроматографии в сочетании с фотоколориметрией для анализа преднизолона в суппозиториях.

Хроматографирование проводили на силикагеле ЛС 5/40<sub>μ</sub> с люминисцентным индикатором (т. слоя 0,5 мм) и на готовых пластинках Silufol UV-254 в системах: метилхлорид-метанол (180:18), этилацетат-бензол (2:1), хлороформ-метанол (9:1), хлороформ-ацетон (4:1), изопропанол-ацетон (4:1), хлороформ-абсолютный спирт (95:5).

Полное отделение преднизолона от основы и разделение от возможных примесей получено на силуфоле и на силикагеле в системах хлороформ-абсолютный спирт (95:5) и хлороформ-ацетон (4:1) при двукратном хроматографировании в одном направлении.

Идентификацию проводили с помощью УФ-света с длиной волны 254 нм, а также щелочного раствора тетразолия синего и 50% раствора серной кислоты в метаноле.

Суппозитории состава: преднизолон, вспомогательные вещества, замедляющие всасывание — белая глина, активированный уголь, стеарат алюминия, в качестве основы — гидрированное хлопковое масло (ГХМ), готовились методом выливания.

Анализ преднизолона в свечах после хроматографического разделения и элюирования проводился по окраске, возникающей при реакции преднизолона с хлоридом 2, 3, 5 — трифенилтетразолия на ФЭКе-60 при длине волны около 485 нм.

Относительная ошибка определения преднизолона в свечах составляет ±3,92%.

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СТАНДАРТОВ И ПРЕПАРАТОВ ЦЕЛАНИДА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ

Э. А. БУРДЫКИНА-ШЕХТЕР, М. А. ЛОМОВА, В. В. КУЛЕБАКИНА

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств Минздрава СССР

Сравнивали различные методы тонкослойного определения целанида С в препаратах и стандартах целанида: фармакопейный метод, предложенный для Международного стандарта целанида (ланатозида С), и метод, разработанный нами.

Тонкий закрепленный слой получали на стеклянных пластинках размером 10×20 см. В качестве сорбента применяли отечественный силикагель КСК и силикагель чешского производства ЛС 5/40<sub>μ</sub>. Наилучшие результаты давало использование подвижной системы хлороформ-метанол-формамид (80:19:1). Для проявления хроматограмм применяли реагенты, используемые в хроматографии для анализа стероидов: 2% и 10% растворы м-динитробензола в модификациях, о-фосфорную и фосфорно-молибденовую кислоты, а также 25% раствор трихлоруксусной кислоты в этаноле с хлорамином Б и Т, 20% серную кислоту. На хроматограммах препаратов и стандартов целанида получали четкие пятна целанида С, а также пятна примесей.

Предложенный нами метод имеет ряд преимуществ. Во-первых, он позволяет применять доступный и стандартизованный сорбент (силикагель) по сравнению с сорбентами (талк, кизельгур), рекомендуемыми для вышеуказанных методов. Во-вторых, метод позволяет получать хорошие результаты на пластинках без предварительной импрегнации их формамидом. В-третьих, используемые нами в качестве под-



вижной фазы системы состояли из трех недорогих компонентов (хлороформ: метанол: формамид), в то время как в проекте фармакопейного метода использовалась система этанол-бензол: хлороформ: формамид, а в международном — тетрагидрофуран: хлороформ: формамид. В-четвертых, мы предлагаем использовать ряд специфических и неспецифических проявителей, дающих пятна в ультрафиолетовом и видимом свете, что позволяет с большей определенностью говорить о чистоте изучаемых стандартов и препаратов целанида.

### АНАЛИЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ И БУМАЖНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

*Е. И. ШУМАКОВИЧ, Л. И. КОШЕЛЕВА*

*Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского Минздрава СССР*

С целью контроля качества антигельминтных препаратов дифезила, нафтамона и бемосата разработан метод хроматографического разделения указанных веществ и их производных (всего 16 соединений).

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках кизельгеля F-254 фирмы Мерк. В результате экспериментальных исследований были найдены оптимальные системы растворителей: ледяная уксусная кислота, ледяная уксусная кислота-н-бутанол (20:5), ледяная уксусная кислота-н-бутанол-этанол (80:15:5).

Вследствие диссоциации анализируемых солей на хроматограммах обнаруживается два пятна, относящихся к анионной и катионной части молекулы. Детекцию пятен катиона проводили с помощью флуоресценции в УФ-свете и реактива Драгендорфа. Положение оксинафтойной кислоты определяли только по флуоресценции, а параклорсульфокислоту проявляли раствором нитрата серебра.

Хроматографическое разделение веществ на бумаге марки F-1 проводили восходящим методом, используя в качестве подвижной фазы 1% водный раствор соляной кислоты.

На хроматограмме обнаруживаются отчетливые пятна катионной части молекулы, которые проявляли, используя УФ-свет, реактив Драгендорфа или тропеолин 00. Положение оксинафтойной кислоты удалось определить по флуоресценции в УФ-свете. При этом установлено, что она образует размытые пятна, начиная с линии старта.

Разделение исследуемых соединений в данном случае происходит за счет распределения между двумя водными фазами.

Разработанные методы тонкослойной и бумажной хроматографии могут быть использованы для контроля качества препаратов дифезила, нафтамона и бемосата.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В АНАЛИЗЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ В ПРЕПАРАТАХ «ЛИПОЦЕРЕБРИН», «ЦЕРЕБРО-ЛЕЦИТИН», «ЛЕЦИТИН ОЧИЩЕННЫЙ»

*М. И. СМИРНОВ, В. А. ГЕРШЕНЗОН, И. В. ИСАЕВА, Г. Л. МУРАТОВА*

*Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР*

Проведено сравнительное изучение качественного и количественного состава препаратов липоидной природы: «липоцеребрин», «церебро-лецитин» и «лецитин очищенный».

Препарат «липоцеребрин», изготавливаемый из мозга крупного рогатого скота, используется при изготовлении таблеток «липоцеребрин», покрытых оболочкой.

Препарат «церебро-лецитин», получаемый из жмыхов, остающихся после извлечения холестерина из мозга крупного рогатого скота, входит в состав таблеток «феррокаль» и «церебро-лецитин», покрытых оболочкой.

Препарат «лецитин очищенный», получаемый из лецитина соевого пищевого, входит в качестве составной части в таблетки «фосфрен», «тестобромлецит» и «холестин».

В результате изучения состава фракции нейтральных липидов препаратов «липоцеребрин», «церебро-лецитин», «лецитин очищенный» в тонком слое силикагеля и на пластинках «силуфол» в системе растворителей гексан-эфир (8:2) было показано, что данные препараты содержат жирные кислоты, моноглицериды, диглицериды, триглицериды, холестерин и эфиры холестерина, причем в «лецитине очищенном» содержание жирных кислот и глицеридов выше, чем в препаратах «липоцеребрин» и «церебро-лецитин». Определение содержания холестерина и эфиров холестерина было проведено с помощью реакции Либермана—Бурхарда. Оказалось, что в препарате «церебро-лецитин» содержание холестерина в 10 раз меньше, чем в препарате «липоцеребрин» (см. табл.). Измерения показали также, что в препарате «лецитин очищенный» содержится в 15 раз меньше стигмастерина, чем в «липоцеребрине» холестерина (см. табл.).

Таблица

Процентное содержание фосфолипидов и холестерина в препаратах «липоцеребрин», «церебро-лецитин» и «лецитин очищенный»

Название препарата	% фосфолипидов	% холестерина
«Липоцеребрин» . . . . .	22,5	37,4
«Церебро-лецитин» . . . . .	85,0	3,6
«Лецитин очищенный» . . . . .	87,5	2,5 (стигмастерин)

Фракция фосфолипидов препаратов «липоцеребрин», «церебролецитин» и «лецитин очищенный» была разделена на составляющие части в тонком слое силикагеля в результате хроматографии в системе растворителей хлороформ-метанол—7 н. аммиак (60:35:5) и двумерной хроматографии с использованием систем растворителей: 1) хлороформ-метанол-вода (65:25:4) и 2) хлороформ-метанол-25% аммиак (14:6:1). Показано, что данные препараты содержат каждый по 7 компонентов: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноллин, фосфатидилсерин, сфингомиелин, кардиолипин, фосфатидную кислоту и лизофосфатидилхолин. Содержание фосфолипидов (или биологически активных компонентов) в препарате «липоцеребрин» значительно меньше, чем в препаратах «церебро-лецитин» и «лецитин-очищенный». Параллельно проведенное определение содержания фосфора в препаратах (см. табл.) подтвердило данные, полученные в результате хроматографии фракций фосфолипидов препаратов в тонком слое силикагеля.

### К ИДЕНТИФИКАЦИИ НИТРАЗЕПАМА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ

*Б. Н. ИЗОТОВ, Т. Б. АГАЛЬЦОВА, Э. И. ИВАНОВ*

*1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова  
Одесский государственный университет им. И. И. Мечникова*

Данное сообщение является одним из первых этапов исследования, проводимого нами в данном направлении, и относится к синтезу метаболитов нитразепама и разработке принципиальной схемы их идентификации.

Установлено, что основными метаболитами нитразепама являются: 7-амино-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (восстановленный нитразепам-метаболит 1), 7-ацетиламино-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (ацетилированное производ-



ное — метаболит 2), 2-амино-5-нитробензофенон (метаболит 3) и 2,5-диаминобензофенон (метаболит-4).

Метаболит-3 получен нами по реакции Фриделя—Крафтса из соответствующего п-нитроанилина и бензоилхлорида в присутствии безводного  $ZnCl_2$  с последующим гидролизом образовавшегося продукта 75%  $H_2SO_4$ . В результате межмолекулярной конденсации 5-нитро-2-аминобензофенона в п-ксилоле в присутствии  $POCl_3$  получен 2,8-динитро-6,12-дифенилдибенз (в, f)-1,5-диазозин, который гидрированием над Ni-Ренея превращен в 2,8-диамино-6,12-дифенилдибенз (в, f)-1,5-диазозин; в результате кислотного гидролиза последнего получен метаболит 4.

5-нитро-2-аминобензофенон является исходным соединением также в синтезе нитразепама, который получен нами в результате реакции исходного бензофенона с хлоргидратом хлорангидрида глицина. Нитразепам гидрированием над Ni-Ренея превращен в метаболит 1, который ацетилированием уксусным ангидридом дал соответствующее ацетильное производное метаболит 2.

Метаболит 2,3 также был получен и по методике из нитразепама, любезно предоставленного торговым представительством ВНР.

Все полученные соединения были хроматографически чистыми.

Предлагаемая нами схема идентификации нитразепама и его метаболитов включает:

1. Хроматографическое разделение.
2. Обнаружение на хроматограмме.
3. Элюирование и снятие спектральных характеристик.

1. Хроматографическое разделение нитразепама и его метаболитов возможно осуществить на закрепленных слоях силикагеля ( $0,0237 \text{ г/см}^2$ ), используя в качестве подвижной фазы смесь растворителей — толуол-ацетон-25%  $NH_4OH$  (50:50:1). Пробег фронта растворителя — 10 см. Значение  $R_f$  для нитразепама, метаболита 1, 2, 3, 4 соответственно составляет 0,52; 0,30; 0,23; 0,89; 0,65.

2. Обнаружение исследуемых соединений на хроматограмме основано на:

- а) собственной окраске (метаболит 3 — желтый, метаболит 4 — желто-оранжевый);
- б) свечении в УФ-свете (метаболит 1 — темно-зеленое, метаболит 2 — оранжевое, метаболит 3 — темно-желтое, метаболит 4 — оранжевое, нитразепам — черное);

в) получение окрашенных соединений

с реактивом Драгендорфа (нитразепам, метаболит 1, метаболит 2). Чувствительность реакции 10 мкг вещества в пятне и может быть повышена в 2 раза при последующей обработке пластинки 20% раствором серной кислоты.

По реакции Браттона—Маршала на ароматические амины (последовательная обработка хроматограммы растворами: 2н  $HCl$  и 0,1%  $NaNO_2$ , через 1—2 минуты — 0,5% раствором сульфата аммония и через 1—2 минуты — 0,1% раствором  $\alpha$ -нафтилэтилен-диаминдихлорида). Метаболит 1 окрашивается в фиолетово-сиреневый, метаболит 3 в ярко-розовый, метаболит 4 в сиреневый цвет. Чувствительность реакции 0,05, 0,05 и 0,5 мкг вещества в пятне.

Учитывая неспецифичность реакции нитразепама и метаболита 2 с реактивом Драгендорфа нами предложен наглядный подтверждающий тест, основанный на гидролитическом разрушении ( $100^\circ C$ , 40 минут) нитразепама на хроматографической пластинке конц. соляной кислотой (опрыскивают до исчезновения оранжевого фона) сразу после обработки последней реактивом Драгендорфа с последующим обнаружением образовавшихся 2-амино-5-нитробензофенона и 2,5-диаминобензофенона (метаболит 3, 4). Таким образом возможно обнаружить 0,5 мкг нитразепама и 1 мкг метаболита 2.

3. Практически полное элюирование (зоны расположения исследуемых веществ на хроматограмме контролируют в УФ-свете) нитразепама и его метаболитов с хроматограммы возможно осуществить смесью растворителей ацетон-метанол, взятых в отношении 9:1 (по 5 мл дважды).

Снятие спектральных характеристик проводится после удаления элюата (нитразепам, метаболит 1 и 2 в кислой и щелочной спирто-водной среде и метаболит 3 и 4 в спиртовой среде).

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИОННО-ОБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СОДЕРЖАНИЯ НУКЛЕОТИДОВ В ПРЕПАРАТАХ «АДЕНИЛОВАЯ КИСЛОТА» (МАП) И «РАСТВОР АТФ 1% ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ»

М. И. СМЕРНОВ, И. В. ИСАЕВА, Н. Д. ИОНОВА  
Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств

При изучении нуклеотидного состава препаратов «раствор АТФ 1% для инъекций» и «адениловая кислота (МАП)» мы использовали импортную смолу Дауэкс 1X2 и отечественную смолу АРА-5 в хлоридной форме.

Экстракцию нуклеотидов из препарата МАП и их разделение на смоле Дауэкс 1X2 проводили по методике, предложенной В. И. Тепловой (1960).

Во всех исследуемых сериях (10) препарата «адениловая кислота» (МАП) обнаружены нуклеотиды, содержащие пуриновое основание в следующих количествах на 1 мл препарата:

- аденозин от 0,48 до 2,16 мг;
- аденозинфосфат (АМФ) — 1,2 до 2,52 мг;
- инозинфосфат (ИМФ) — 0,43 до 1,16 мг;
- аденозиндифосфат (АДФ) — 1,2 до 1,76 мг;
- инозиндифосфат (ИДФ) — 1,64 до 2,16 мг.

Разделение нуклеотидов препарата «раствор АТФ 1% для инъекций» проводили на отечественной смоле и Дауэкс 1X2, предложенной Олайнским заводом с тем отличием, что фракции собирали не по общему объему, соответствующему нуклеотиду, а по фракциям 5 мл. Оптическую плотность измеряли на СФ-16.

Препараты АТФ производства Ивановского, Дарницкого, Львовского и Киевского заводов содержат различные количества АТФ, АДФ и АМФ (30 серий).

Содержание АТФ составляло соответственно: 78,9; 82,2; 92; 92,2% от суммарного количества; АДФ — 18,8; 16,2; 7,0; 7,5% и АМФ — 1,3; 1,6, 0,7; 0,2%.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ХЛОРАЦЕТОФОСА И ЕГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

М. А. КРАСНОВА, Л. К. КАРПОВА, А. А. АНДРИАНОВ, Т. М. БОКОВИКОВА  
Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Хлорацетофос является одним из новых препаратов и представляет собой производное этилфосфононовой кислоты.

По физическим свойствам это бесцветная глицериноподобная жидкость, без запаха или со слабым характерным запахом. Соединение устойчиво на воздухе и в нейтральных и кислых средах. В водных растворах едких и углекислых щелочей постепенно разлагается. Хлорацетофос трудно растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, эфире, бензоле, ацетоне.

Подлинность препарата устанавливается как химическими, так и физико-химическими методами. Так, наличие хлора устанавливается по реакции с раствором нитрата серебра после перевода его в ионогенное состояние. Наличие фосфора определяется по образованию характерно окрашенного комплекса с молибдатом аммония после разрушения соединения смесью концентрированных серной и азотной кислот (1:2). Наличие сложно-эфирной группы доказывается реакцией образования гидроксамовой кислоты и ее хелатного комплекса с солями железа (III). Предлагается также ИК-спектр хлорацетофоса (спектр снимают, помещая каплю препарата между пластинками бромида калия). Прежде всего следует обращать внимание на область 900—



1300 см<sup>-1</sup>, где находятся полосы поглощения скелета молекулы. Инфракрасный спектр характеризуется также интенсивной полосой поглощения в области 1770 см<sup>-1</sup> (валентные колебания С=О группы) и отсутствием широкой полосы поглощения в области 3200—3400 см<sup>-1</sup> (валентные колебания гидроксильной группы). Следовательно, по ИК-спектру можно судить о наличии или отсутствии гидролиза, что, в свою очередь, свидетельствует о степени чистоты препарата.

Из возможных примесей в хлорацетофосе следует ожидать наличие исходного продукта — хлорофоса. Кроме того, примесь хлорофоса может появиться и в процессе длительного или неправильного хранения, как продукт гидролиза сложного эфира. Определение этой примеси проводится методом хроматографирования в тонком слое силикагеля КСК в системе хлороформ-ацетон — 90:20 (*R<sub>f</sub>* хлорацетофоса около 0,6 и *R<sub>f</sub>* хлорофоса около 0,3). Предлагаемая методика в течение, примерно, 30 минут позволяет обнаруживать до 1% примеси хлорофоса.

Чистота препарата дополнительно контролируется по величине показателя преломления (1,4750—1,4760) и по величине плотности (1,470—1,472).

Количественную оценку препарата можно проводить по хлору (его содержание в хлорацетофосе 35,60%) или по фосфору (его содержание 10,35%), учитывая, что выше описанные испытания гарантируют достаточную степень чистоты и однородности препарата.

Для определения содержания хлора разработана методика меркуриметрического титрования после переведения органически связанного хлора в ионогенное состояние при нагревании навески препарата с раствором едкого натра. Титрант — 0,05 н раствор нитрата окисной ртути, индикатор — дифенилкарбазон. Стандартное отклонение отдельного результата при числе опытов, равном 15, и уровне значимости 0,05 равняется 0,090, выборочная дисперсия — 0,010. Определение по фосфору основано на минерализации анализируемого образца, количественном превращении фосфора в ортофосфат и колориметрировании восстановленной формы фосфоро-молибденового комплекса. Стандартное отклонение отдельного результата по этой методике, при числе опытов равном 25 и при уровне значимости 0,05 равняется 0,058, выборочная дисперсия — 0,004. Кроме этого, предлагается фотометрическая методика определения ионного фосфата после получения его желтого комплекса с молибденованадиевой кислотой. Стандартное отклонение отдельного результата при числе опытов равном 20 и уровне значимости 0,05 равняется 0,045, выборочная дисперсия — 0,002.

На основании сравнения значений показателей достоверности (коэффициент Фишера) установлено, что любая из двух фотометрических методик, является более точной, чем меркуриметрическое определение по хлору. Что касается сравнения фотометрических методик, то предпочтение следует отдать определению фосфора по его комплексу с молибденованадиевой кислотой, как более простой по технике выполнения, хотя расхождения между ними по точности незначимы.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СОЧЕТАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХРОМАТОГРАФИИ С НОВЕЙШИМИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ПРИ АНАЛИЗЕ И ИССЛЕДОВАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Ю. Е. ОРЛОВ, А. И. УДАЛОВ, Т. Е. ГУЛИМОВА, Г. И. ЯДЫКИН

Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Из хроматографических методов нами применялась хроматография на бумаге, в тонком слое сорбента, гелевая и газовая. Были показаны оптимальные возможности каждого варианта сочетания. При этом следует отметить некоторые общие закономерности: 1) Наиболее универсальным, чувствительным и селективным методом является хромато-масс-спектрометрический, сочетающий в себе хроматографическое разделение с масс-спектрометрическим детектированием.

При помощи этого метода нами проведена идентификация различных образцов кумарина.

Хроматографирование проводилось в углеводородных системах в тонких слоях силикагеля. Остатки растворителя тщательно удалялись высушиванием, так как в ряде случаев они могли искажать масс-спектр кумарина. Масс-спектры снимались на приборе МИ-1305 с собственной конструкцией системы напуска, позволяющей работать при комнатной температуре.

Этим методом было также проведено предварительное качественное и количественное определение некоторых кумаринов и фурукумаринов в образцах борщевика, выращиваемых на опытном поле Ботанического института (Отрадное, г. Ленинград). Было установлено в них довольно значительные количества: сфондина, кантотоксина, пимпинеллина, изопимпинеллина, бергаптена, эфиров умделлиферрона, жирных и эфирных масел.

Параллельно все исследования по содержанию кумаринов проводились хромато-полярнографическим методом, сочетающим тонкослойную и бумажную хроматографию (Гознак бумага) с полярнографией на ртутном капельном электроде.

Хроматографирование проводилось в смеси растворителей циклогексан-диметилформамид и других.

При помощи хромато-масс-спектрального метода с использованием хроматографии в тонких слоях сорбента было установлено строение продуктов электролиза, полученных при потенциостатическом исследовании различных производных кумарина с применением платинового, никелевого и ртутных электродов.

В продуктах электролиза обнаружены дигидрокумарин, тетрагидро-4,4'-бикумарин, умбеллиферрон и другие.

Проведенные исследования показали, что наиболее выгодно сочетать с масс-спектрометрическим детектированием хроматографию в тонких слоях сорбента, обеспечивающей быстрое и достаточно четкое разделение смеси.

Нами был установлен, в основном, химический состав спермацетового масла, применяемого в клинике для лечения ожогов и при язвенной болезни. Разделение проводилось на колонке с декстрановым гелем Н-20. На выходе колонки устанавливалась кварцевая юбка, помещенная в камеру спектрофотометра СФ-4. Регистрация хроматограмм велась автоматически с помощью самописца при длине волны 290 нм. Элюент: хлороформ-метанол (2:1 по объему). Выделено из спермацетового масла 9 фракций, относящихся к различным липидам, углеводородам, эфирам ненасыщенных кислот и витаминам.

Некоторые виды детектирования, такие, как масс-спектрометрический и полярнографический, обладая значительной селективностью, позволяют, в некоторых случаях, проводить определение действующих веществ без предварительной хроматографии. Нами проведено определение атамантина в корнях горчичника горного и суммы фурукумаринов в семенах пастернака в спиртовых экстрактах полярнографическим методом.

Нами была проведена возможность непосредственного снятия масс-спектров без предварительной экстракции и хроматографирования на примере семян и плодов некоторых лекарственных растений: пастернака, донника, борщевика. Были обнаружены на спектрограмме пики, характерные для кумарина и его производных.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФРАКРАСНОЙ (ИК) СПЕКТРОСКОПИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ СТЕРОИДОВ И ПЕНИЦИЛЛИНОВ

А. П. АРЗАМАСЦЕВ, Ю. Д. ВЕНДЕЛАНД, М. Д. КОФМАН,  
Г. В. ПАХОЛКОВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

При планировании и проведении исследования ИК-спектров стандартных образцов лекарственных веществ и фармакопейных препаратов избранных групп мы стремились:



— установить наиболее важные аналитические полосы поглощения, которые могут быть пригодны для характеристики данного вещества;

— на основании сравнительного изучения ИК-спектров близких по строению соединений выяснить характер влияния на спектр отдельных заместителей;

— установить методом ИК-спектрофотометрии возможность существования полиморфных форм изучаемых веществ.

Исследование ИК-спектров было выполнено на стандартных образцах и препаратах ГФ X, Международных стандартных образцах, стандартах фармакопей США, Англии, ГДР и др.

Спектры образцов в виде суспензий в вазелиновом масле, а также дисков с бромидом калия снимали на двухлучевом приборе фирмы Перкин-Эльмар (ФРГ), модель 621 с дифракционной решеткой (область измерения от 200 до 4000  $\text{см}^{-1}$ ).

В ряде случаев для подтверждения явления полиморфизма для веществ, дающих различные спектры в твердом состоянии, были сняты спектры в растворах. В качестве растворителя использовали хлороформ.

**Анализ ИК-спектров стероидных соединений.** Общие характеристики полосы поглощения стероидов в инфракрасной области обусловлены  $\text{C}=\text{H}$  валентными колебаниями, которые проявляются в интервале 2700—3000  $\text{см}^{-1}$ . Деформационным колебаниям  $\text{C}=\text{H}$ -групп насыщенного скелета циклопентанпергидрофенантрена соответствуют полосы при 1440—1475; 1333—1389; 1111—1176; 1020—1042; 892—866 и 714—736  $\text{см}^{-1}$ . Однако, эти полосы трудно идентифицировать в большинстве замещенных стероидов, к которым относятся изученные нами вещества.

Интенсивная полоса поглощения при 1648  $\text{см}^{-1}$  соответствует имеющейся в тестостероне сопряженной конъюгированной группе  $\text{C}=\text{O}$  при  $\text{C}_3$ , а полоса средней степени интенсивности при 1603  $\text{см}^{-1}$  — группировке  $\text{C}=\text{C}$  при  $\text{C}_4$ . Помимо этого, в тестостероне имеется менее выраженная полоса при 1725  $\text{см}^{-1}$ , которая заметно ослабевает у метилтестостерона и интенсивность которой значительно возрастает у тестостерона пропионата, вероятно, вследствие влияния карбонильной группы остатка пропионовой кислоты.

Специфичность ИК-спектров тестостерона пропионата и метилтестостерона подтверждена сравнением спектров стероидов, близких по строению: метандростенолона, тестостерона, норэтандрелона, флуоксиместерона и метиландростендиола.

Аналогичным образом были охарактеризованы 17 $\alpha$ -этанилпроизводные тестостерона, — прегнин (этистерон), норэтистерон и диметистерон, а также прогестерон, дезоксикортикостерона ацетат, кортизона ацетат, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, этинилэстрадиол и близкие к ним по строению соединения.

Среди изученных нами соединений следующие существовали только в виде одной формы: тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандростенолон, флуоксиместерон, метиландростендиол, прегнин, норпрегнин, диметилстерон, прогестерон, дезоксикортикостерона ацетат, дезоксикортикостерона триметилацетат, кортизон, гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, преднизон, преднизона ацетат (всего 16 соединений).

При этом стандарты или серийные препараты ГФ X стероидов имели ИК-спектры идентичные спектрам соответствующим стандартам ВОЗ, США или Британской фармакопей. Для некоторых веществ (кортизона ацетат, преднизон, этинилэстрадиол и др.) на основании ИК-спектров было установлено наличие двух и более полиморфных форм.

**Анализ ИК-спектров полусинтетических пенициллинов.** Для оксациллина кристаллогидрата характерны четко выраженные полосы поглощения, соответствующие общим группировкам пенициллинов. Так, интенсивная полоса поглощения при 1760  $\text{см}^{-1}$  относится обычно за счет  $\beta$ -лактамной группировки, полоса поглощения при 1645  $\text{см}^{-1}$  — за счет амидной группировки. Последнюю полосу иногда обозначают полоса Амид-1. Полоса интенсивного поглощения при 1600  $\text{см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями ионизированной карбоксильной группы. Для ИК-спектров пенициллинов свойственно в области 1600—1500  $\text{см}^{-1}$  наличие сильной полосы около 1550  $\text{см}^{-1}$ , соответствующей вторичной амидной группировке (полоса поглощения амид-II). Кроме того, на ИК-спектре оксациллина натриевой соли кристаллогидрата в области от 4000 до 3000  $\text{см}^{-1}$  имеется интенсивная полоса при 3410  $\text{см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям группы  $\text{NH}$  вторичного амида. Наличие второй амидной группировки в оксациллине натриевой соли проявляются, кроме того, в виде дублета полос при 3210  $\text{см}^{-1}$  и

3180  $\text{см}^{-1}$ , который относят к цис- и транс-изомерам. Полоса валентных колебаний  $\text{NH}$  около 3060  $\text{см}^{-1}$  очень слабо выражена. Эту полосу в настоящее время рассматривают как полосу, соответствующую обертону полосы амид-2. Полоса поглощения при 3610  $\text{см}^{-1}$  отнесена нами за счет валентных колебаний группы  $\text{OH}$  кристаллогидрата. ИК-спектр натриевой соли оксациллина кристаллогидрата был идентичным и характерным для серийных образцов ГФ X, образцов, предлагаемых в качестве стандартов и для стандартного образца ВОЗ.

Натриевая соль оксациллина для инъекций, препарат получаемый лиофильной сушкой, имеет ИК-спектр, отличающийся от кристаллогидрата, что особенно проявляется в области полосы поглощения амид-II. Широкая полоса поглощения в области от 4000 до 3000  $\text{см}^{-1}$  с минимумом пропускания 3380  $\text{см}^{-1}$ , является наиболее характерной для ИК-спектра лиофилизированной натриевой соли оксациллина.

ИК-спектры тригидрата и безводной формы ампициллина отличаются в основном в области валентных колебаний групп  $\text{NH}$  и  $\text{OH}$ , где четко выраженная изолированная полоса при 3300  $\text{см}^{-1}$  (группа  $\text{NH}$ ) характерна для безводного ампициллина. Гидратная форма в области от 4000 до 3000  $\text{см}^{-1}$  имеет широкую полосу поглощения с двумя минимумами пропускания при 3450 и 3210  $\text{см}^{-1}$ , что может свидетельствовать о наличии водородных связей. В группе полос от 1650 до 1530  $\text{см}^{-1}$ , которые приносятся на валентные колебания ионизированной карбонильной группы, полосу амида-II, в этой области ампициллина тригидрат имеет плечо при 1620  $\text{см}^{-1}$  и полосы при 1650 и 1575  $\text{см}^{-1}$ . В то время как безводная форма имеет две четкие полосы при 1640  $\text{см}^{-1}$  и 1580  $\text{см}^{-1}$ .

Различные образцы ампициллина тригидрата имели ИК-спектр, соответствовавший ИК-спектру стандарта ВОЗ.

#### О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТА «СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО»

Л. И. СТЕКОЛЬНИКОВ, Т. П. ЛИТВИНОВА, Н. С. ИГНАТЬЕВА,  
М. А. СИНЦОВА, А. А. АНДЕРСОН

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова,  
Всесоюзный научно-исследовательский институт мясной промышленности

Химический состав препарата «стекловидное тело» практически не изучался, стандартизация проводится по содержанию хлора, азота и сухого остатка. Поэтому, нам представляется крайне важным изучение химического состава препарата и разработку объективных методов его количественного определения.

Принято считать по данным ряда отечественных авторов, что биологическая активность стекловидного тела обусловлена гиалуроновой кислотой (ГУК) — кислого мукополисахарида, состоящего из ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, соединенных гликозидной связью, однако имеются предположения, что действующими веществами являются азотосодержащие соединения. Кроме того, не существует единого мнения о природе действующих веществ, содержащихся в стекловидном теле.

С помощью различных физико-химических методов анализа — хроматографии на бумаге (Ленинградская «быстрая» в системе бутиловый спирт — уксусная кислота — вода (4:1:5) и проведения аминокислотного анализа на приборе Upichom фирмы Векман (размеры колонки 0,9×69 см, тип смолы UR—30, высота смолы 56 см, давление на колонку 20 атм, скорость подачи буфера на колонку 68 мл/час, скорость подачи нингидрина 34 мл/час, буфер № 1 — рН—3,25 (натрий — цитратный) и буфер № 2 — рН—4,25 (натрий цитратный), время смены буфера 96 мин, время анализа 160 мин., спектрофотометрии (измерения проводили на спектрофотометре СФ-4а в УФ-области в диапазоне длин волн 235—320 нм), электрофореза в полиакриламидном теле (длина трубки 10 см, диаметр 5 мм, сила тока 2 ма на трубку, при трисглициновом буферном растворе рН 8,3) было установлено, что «стекловидное те-



ле» содержит гиалуроновую кислоту, 13 аминокислот, редуцирующие вещества и следовые количества белка.

Смесь этих аминокислот, составленная в том же количественном отношении, которое мы определили, значительно повышала подъемную силу дрожжей в дрожжевом тесте, а также ускорила заживание сквозного дефекта на ушах кроликов. Можно предположить, что содержащиеся в «стекловидном теле» аминокислоты играют определенную роль для проявления биологического эффекта этого препарата.

На основании результатов анализа производственных серий установлено, что в процессе получения препарата «стекловидное тело» расщепление молекулы гиалуроновой кислоты не происходит, поскольку в готовом продукте было обнаружено практически такое же количество редуцирующих веществ, как и в исходном сырье. Следует считать, что выявляемые при анализе препарата редуцирующие вещества содержатся в свободном виде и их концентрация является величиной постоянной, могущей служить критерием оценки качества препарата. При нарушении режима производства препарата происходит расщепление молекулы гиалуроновой кислоты, что влечет за собой увеличение содержания редуцирующих веществ.

Для количественного определения редуцирующих веществ в «стекловидном теле» предложено использовать модифицированный метод Хагедорна-Иенсона, который рекомендован для включения в проект фармакопейной статьи в качестве метода стандартизации препарата.

#### ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА И pH ОПТИМУМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕПСИНА И РЕННИНА

Э. С. ЗЕКЦЕР, Т. П. ТЮТЕНЬКОВА, Р. И. БЛОХИНА

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

В настоящее время в СССР выпускаются следующие лекарственные препараты, действующим началом которых являются ферменты пепсин и реннин: «Пепсин медицинский», «Ацидин-пепсин», «Сок желудочный натуральный», «Сок желудочный (из слизистой оболочки желудка свиней)», сок желудочный натуральный «Эквин», «Пепсидил», «Сальпепсин» и «Абомин».

Представляет несомненный интерес характеризовать ферментный состав и установить pH оптимум этих ферментов.

Разработана методика хроматографического разделения ферментов, входящих в состав данных препаратов. Фракционирование осуществлялось методом колоночной хроматографии на ДЭАЭ — целлюлозе и КМ — целлюлозе. При хроматографии на ДЭАЭ — целлюлозе использовалась аналитическая колонка размером  $0,9 \times 30$  мм, уравновешенная 0,1 м ацетатным буфером pH 5,0. На колонку наносили количество препарата, содержащее около 10 мг белка (количество белка определяют методом Лоури). Неадсорбированную фракцию собирали пропусканием через колонку 2-х объемов 0,1 м ацетатного буфера pH 5,0. Адсорбированные фракции элюировали линейным солевым градиентом 0,6—0,8 м NaCl в 0,1 м ацетатном буфере pH 5,0.

При использовании КМ — целлюлозы в качестве ионообменника колонку уравновешивали 0,05 м ацетатным буфером pH 4,4 и фракционирование осуществляли путем создания выпуклого солевого градиента 0,0—0,3 м NaCl.

С целью идентификации белков, входящих в состав данных препаратов, была определена протеолитическая активность всех белковых фракций, полученных при хроматографии. Протеолитическая активность определялась по методу Ансона при различных значениях pH (3).

Методом последовательной ионообменной хроматографии на ДЭАЭ — целлюлозе и КМ — целлюлозе было установлено, что различные препараты пепсина и реннина характеризуются разным ферментным составом и что белки, входящие в состав данных препаратов, имеют различные pH оптимумы. Так, «Сок желудочный натуральный» (собачий) содержит два активных белка, оптимум действия одного находится в ин-

тервале pH 1,4—1,6, а другого в более широком диапазоне pH 1,4—2,0. Препарат «квин» (натуральный желудочный сок лошади) содержит только один активный фермент с оптимумом pH 1,8. Сок желудочный искусственный свиной содержит три активных белка с оптимумом pH соответственно 1,0; 1,4; 2,2. «Пепсин медицинский» содержит только один активный белок с оптимумом pH 1,8. Препарат «Пепсидил» содержит два активных белка, имеющих одинаковый pH оптимум 1,6—1,8. Препарат «Сальпепсин» содержит три белковых фракции, активных при различных интервалах pH. Первая фракция проявляет максимальную активность при pH 1,2—1,4; вторая фракция при pH 1,0—1,2; третья в более широком интервале pH 1,2—1,8. Препарат «Абомин» содержит два активных белка, один из которых имеет два pH оптимума 3,0 и 6,0 и является реннином, другой белок проявляет максимальную активность при pH 1,0 и является пепсином. Наличие примесей пепсина в препарате «Абомин» было подтверждено изучением створаживающей и протеолитической активностей белковых фракций препарата при различных значениях pH и на различных субстратах.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что большинство лекарственных препаратов, действующим началом которых являются ферменты пепсин и реннин, представляют собой комплексные препараты, содержащие примеси других кислых протеиназ.

#### ВОПРОСЫ ОЦЕНКИ ПОЛОЖЕНИЯ ЗОН НА ЭЛЕКТРОФОРЕГРАММАХ

Л. В. ПЕСАХОВИЧ

Тюменский медицинский институт

Проведенные нами исследования позволили установить возможность и оптимальные условия идентификации азотсодержащих оснований по ЭФС (электрофоретическим спектрам), представляющим собой графическое выражение зависимости абсолютных и относительных значений ДПФ от pH электролита.

Значительный интерес представляют поиски путей оптимизации способов оценки положения зон веществ на электрофореграммах. В настоящем сообщении представлены некоторые итоги проведенных исследований по решению этих задач.

При проведении экспериментов в качестве носителя использована бумага «ФН II» с быстрой скоростью впитывания ( $15 \times 29$  см) и буферный раствор Бриттона-Робинсона (pH=1,8—10,0). Электрофорез проводили в течение 1 часа при напряжении 400 в (прибор ПВЭФ-1). В качестве стандартных образцов были использованы кодеина фосфат и хинина гидрохлорид (ГФХ). Выбор последних обусловлен значительным различием их электрофоретической подвижности.

Нами получен обширный материал по установлению величин наблюдаемой электрофоретической подвижности (ДПФ) оснований, выделенных из жидких сред и внутренних органов животных и человека. ДПФ<sub>см</sub> установили по расстояниям от линии старта до переднего края и центра зоны,  $ДПФ_{код} \times 10$  и  $ДПФ_{хин} \times 10$ , как частные отношения ДПФ<sub>см</sub> зоны идентифицируемого основания к ДПФ<sub>см</sub> кодеина фосфата и хинина гидрохлорида с последующим 10-кратным увеличением полученных значений. Результаты исследований подвергнуты статистической обработке с доверительной вероятностью  $\alpha=0,95$ . Для анализа использованы данные, полученные при электрофорезе резко различающихся по скорости миграции и характеру образовавшихся зон оснований пахикарпина, хинина, папаверина, новокаинамида и дибазола, выделенных из биосубстратов. Оценку степени варьирования значений ДПФ проводили по коэффициенту вариации:  $V=S/X \cdot 100\%$ . Анализ полученных результатов показал, что, как правило, коэффициент вариации относительных значений ДПФ меньше, чем у ДПФ<sub>см</sub>. Установление  $ДПФ_{см}$ ,  $ДПФ_{код} \times 10$  и  $ДПФ_{хин} \times 10$  по расстоянию от линии старта преимуществами не обладает и может варьировать в большей степени, чем при использовании значений подвижности по расстоянию от линии старта до переднего края зоны.

На расстояние, пройденное веществом за время электрофореза, значительное влияние оказывают: количество исследуемого соединения в пробе, наличие примесей, место



нанесения пробы, неоднородность структуры листа бумаги, температура, насыщенность атмосферы камеры парами электролита и другие факторы. Поэтому, при исследовании на одной и той же электрофореграмме наблюдается значительное варьирование абсолютных и относительных значений наблюдаемой электрофоретической подвижности. Применяемые в настоящее время способы установления подвижности не могут решить эту задачу.

Наличие примесей в исследуемой пробе приводит к задержке идентифицируемого вещества на линии старта, что и является одной из причин уменьшения ДПФ<sub>см</sub>. Кроме того, ДПФ<sub>см</sub> (по переднему краю и центру зоны) зависит от величины и формы начального пятна.

Если допустить, что скорость миграции вещества на всех участках пути одинакова, то ДПФ<sub>см</sub> (по переднему краю) будет пропорциональна времени, прошедшему от начала миграции вещества с линии старта до окончания электрофоретического процесса. Исходя из этого мы предложили устанавливать наблюдаемую электрофоретическую подвижность по величине, названной нами «внутренним коэффициентом» и обозначаемой  $P_i$  (Proportio interna). Величина  $P_i$  представляет собой частное отношение данного значения ДПФ<sub>см</sub> по переднему краю (ДПФ<sub>мин</sub>) к большему его значению (ДПФ<sub>макс</sub>), установленному исследованием одной и той же пробы при различных значениях pH электролита:  $P_i = (\text{ДПФ}_{\text{мин}} / \text{ДПФ}_{\text{макс}}) \times 10$ .

Установление величины  $P_i$  проведено на примере пахикарпина, выделенного из мочи и внутренних органов человека и экспериментальных животных. Величина ДПФ<sub>см</sub> для каждого из пяти объектов является средним арифметическим пяти опытов при десяти значениях pH электролита: 1,8; 2,3; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0; 10,0. Были вычислены частные отношения всех последующих значений ДПФ<sub>см</sub> к его значению при pH 1,8 [ $P_i$  (1,8)], а также всех значений ДПФ<sub>см</sub> к его значению соответствующему pH 2,3 [ $P_i$  (2,3)]. Сравнительную оценку разброса величин ДПФ<sub>см</sub>  $P_i$  (1,8) и  $P_i$  (2,3) проводили путем установления коэффициента вариации. Анализ полученных данных показал, что при вычислении величины  $P_i$  (2,3) варьирование меньше, чем для ДПФ<sub>см</sub> и  $P_i$  (1,8). Мы объясняем это тем, что больший коэффициент вариации величин ДПФ<sub>см</sub> отмечается при использовании электролита, pH которого равен 1,8.

Сопоставление коэффициентов вариации величин подвижности  $P_i$  (2,3), ДПФ<sub>см</sub>, ДПФ<sub>код</sub> × 10 и ДПФ<sub>хнн</sub> × 10 показало преимущество разработанной нами оценки электрофоретической подвижности по величине  $P_i$ . Особый интерес представляет вычисление величины  $P_i$  при электрофоретической идентификации путем сравнения наблюдаемой подвижности «свидетеля» и исследуемых веществ, особенно при резких различиях в размерах зон, а, следовательно, и ДПФ. Установление величины  $P_i$  не требует дополнительных исследований и сложных расчетов.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНА МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Н. С. ЕВТУШЕНКО, М. Н. ЧУМАЧЕНКО, Т. С. ТРЕСКУНОВА

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Настоящее сообщение посвящено использованию газохроматографического метода для количественного определения некоторых фармацевтических препаратов производных пиперазина (пиперазина, пиперазина адипината, дитразина цитрата).

Количественное определение пиперазина и пиперазина адипината по действующей нормативно-технической документации (НТД) проводится гравиметрическим методом. Анализ трудоемок и требует большой затраты времени.

Для количественного определения дитразина цитрата (1—метил—4 диэтилкарбамилпиперазина) применяется метод неводного титрования, в котором затруднено определение конечной точки титрования.

Нами разработана газохроматографическая методика количественного определения фармацевтических препаратов производных пиперазина (пиперазина, пиперазина адипината, дитразина цитрата) по содержащемуся в них азоту, свободная от указанных выше недостатков.

Для определения азота использован метод высокотемпературной окислительной деструкции препаратов до CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O и с последующим газохроматографическим разделением этих продуктов и количественным определением.

Высокотемпературная окислительная деструкция органических веществ осуществляется в пиролитической приставке в атмосфере гелия, а для последующего разделения продуктов сжигания применяется газовый хроматограф отечественного производства.

Продолжительность анализа, включая интерпретацию хроматограмм, составляет не более 30 минут. Относительная ошибка метода ±1—2%.

Результаты определения количественного содержания пиперазина, пиперазина адипината, дитразина цитрата в препаратах по разработанному нами газохроматографическому методу сопоставлены с результатами, полученными по существующим методикам (НТД), и хорошо согласуются.

#### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ГАЗО-ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ТОКСИЧНОСТИ АНДРОГЕННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. К. ЕРМАКОВА, Г. А. МЕЛЕНТЬЕВА, И. И. ДОЗОРОВА

Филиал Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе

В последнее время вопросу оздоровления воздушной среды на промышленных предприятиях уделяется все большее внимание. Составной частью сложного комплекса мероприятий по охране здоровья людей, работающих в химико-фармацевтической промышленности, является контроль за состоянием воздушной среды на предприятиях.

Андрогены — биологически активные вещества, уже в микрограммовых количествах, проявляющие значительное токсическое воздействие на организм человека. Это легкие, мелкодисперсные, пылящие порошки, которые могут проникать в организм работающих как через дыхательные пути, так и через неповрежденные кожные покровы. Это придает андрогенам особую профессиональную опасность и требует применения высокочувствительных методов определения последних в воздушной среде.

Учитывая специфику определения веществ в воздушной среде, при разработке газохроматографического метода анализа андрогенов в воздухе, для каждого конкретного случая подобраны наиболее селективные неподвижные фазы, инертные твердые носители, оптимальный режим работы системы.

Определение метилтестостерона и полупродуктов его производства (ацетата дегидропрегненолона и ацетата дегидроэпиандростерона) наиболее эффективно при температуре системы 204°С на колонке, заполненной силанизированным хроматоном N (фракция 0,16—0,20 мм) с 0,8% неопентилгликольадипата.

Полного разделения эфиров тестостерона (пропионата, изокапроната, каприната, энантата, фенилпропионата) удалось достигнуть на колонке, заполненной силанизированным хроматоном N с 1% неопентилгликольадипата при температуре системы 240°С.

Идентификацию компонентов смеси проводили путем сравнения времени удерживания чистых веществ с временем удерживания компонентов анализируемой смеси. Кроме того, для идентификации компонентов смеси была применена хромато-масс-спектрометрия, позволяющая идентифицировать вещества по молекулярным весам (M<sup>+</sup>) и характеристическим процессам распада под электронным ударом.

Работу проводили на хроматографе «ЦВЕТ-100» с пламенно-ионизационным детектированием и стеклянной колонкой длиной 1 м в изотермическом режиме при объемной скорости газа-носителя (гелия) 40 мл/мин. Хромато-масс-спектрометрия выпол-



нена на приборе L KB-9000, при ионизирующем напряжении 70 эв, ускоряющем напряжении 3,5 кв, токе эмиссии 60 мкА, температуре источника ионов 250 С°.

Количественную обработку хроматограмм проводили по методу внутреннего стандарта. За стандарт был взят ацетат дегидропрегненолона. Калибровочные коэффициенты чувствительности веществ были подсчитаны в результате анализа серии искусственных смесей с известным весовым содержанием компонентов.

В результате проделанной работы предлагаются методики определения метилтестостерона и полупродуктов его производства (ацетат дегидропрегненолона и ацетата дегидроэпандростерона), а также эфиров тестостерона в воздушной среде методом газожидкостной хроматографии.

Данные методики позволяют определять андрогены при концентрации в воздухе в количестве 0,05 мкг/л, что ниже предельно допустимых концентраций этих веществ.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ ВИСНАДИНА И ДИГИДРОСАМИДИНА В ИХ СМЕСЯХ, МЕНТИЛИЗОВАЛЕРИАНАТА И МЕНТИЛ-2-МЕНТИЛБУТИРАТА В ВАЛИДОЛЕ ПО АЦИЛЬНЫМ ГРУППАМ

В. С. КАБАНОВ, В. В. ВАНДЫШЕВ

Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений (ВИЛР)

Препараты спазмолитического действия — Вибелин (Франция), Димидин (СССР), Кардубен (ФРГ), действующими веществами которых являются диацилдигидропиранокумарин — виснадин и дигидросамидин, получают из растительного сырья (амми зубная, вздутоплодник сибирский), где наряду с одним веществом обычно содержится и другое.

Виснадин и дигидросамидин очень близки как по структуре, так и по своим физическим и химическим свойствам, по этой причине их практически невозможно разделить полностью как перекристаллизацией, так и с помощью различных видов хроматографии.

При производстве лекарственных препаратов из растительного сырья, содержащего оба указанные вещества, с целью контроля за качеством, а также постадийного контроля, необходимо определять соотношение между ними, так как одно из веществ может находиться в качестве примеси в получаемых полупродуктах и в препарате.

Единственное отличие виснадина от дигидросамидина состоит только в строении 3-ацильной группы, а именно: первый ацилирован 2-метилмасляной, а второй — 3-метилмасляной (изовалериановой) кислотой, поэтому определение 3-ацильных групп будет указывать на содержание каждого компонента в смеси этих двух веществ (порошке, таблетках и т. д.).

Аналогично, в валидоле, наряду с ментолом, ментилизовалерианатом (основной компонент) содержится также небольшое количество примеси — ментил-2-метилбутирата, что обусловлено причинами уже технологического характера, так как изовалериановая кислота (МРТУ 6—10—315—69), из которых получают ментоловый эфир, представляет собой смесь двух изомерных кислот: собственно изовалериановой и 2-метилмасляной. Следовательно, при этерификации ментола такой кислотой образуются два эфира: ментилизовалерианат и ментил-2-метилбутират; последний будет присутствовать в валидоле в качестве примеси. Поскольку эти эфиры отличаются друг от друга только строением ацильных групп (аналогично виснадину и дигидросамидину), определение соотношения последних будет соответствовать соотношению самих эфиров, иной способ анализа невозможен.  $P_1 = -(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3)$  (виснадин (а), ментил-2-метилбутират (б)).  $P_2 = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$  (дигидросамидин (а), ментилизовалерианат (б)).

Нами впервые разработан способ определения соотношения (содержания) виснадина и дигидросамидина в их смесях, ментилизовалерианата и ментил-2-метилбутирата в валидоле, основанный на определении соотношения кислот, образовавшихся из ациль-

ных групп в результате полного щелочного гидролиза, последующего подкисления и экстракции эфиром. После этого часть эфирного слоя вводится в хроматограф. Соотношение соответствующих кислот, образовавшихся при гидролизе ацильных групп (равное соотношению виснадина и дигидросамидина в исходной смеси или ментилового эфира в валидоле) определяется методом газовой хроматографии: колонка 3 м длиной и диаметром 4 мм (внутренний диаметр) из нержавеющей стали заполнена 20% раствором бегеновой кислоты и 0,4% фосфорной кислоты на Хроматоне ПА НМ 8 0,16—0,20 мм, скорость газа-носителя азота 50 мл/мин, водорода — 40 мл/мин, воздух — 60 мл/мин, температура колонки 110° С, испарителя — 150°, хроматограф Хром-4, детектор пламенно-ионизационный, время анализа около 75 минут.

Расчет проводили по соотношению площадей соответствующих пиков. Ошибка определения не более 10% относительных. Этот способ включен во временную фармакопейную статью в «Димидин». Поскольку конечным определением является анализ свободных кислот, то метод может быть использован для анализа состава технической изовалериановой кислоты и ее производных.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРДИАЗЕПОКСИДА И ДИАЗЕПАМА ПО ИХ БЕНЗОФЕНОНАМ ГАЗО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

С. П. АКЧУРИНА, Б. Н. ИЗОТОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Настоящая работа посвящена разработке газо-хроматографической методики анализа хлордiazепоксида и diaзепамы по их бензофенонам на отечественном хроматографе «Цвет-106».

В работе использовались бензофеноны, растворенные в ацетоне; концентрация рабочих растворов 10 мкг/мл. Для модельных опытов применялась донорская кровь и плазма.

**Методика изолирования:** пробу (2 мл крови или 1 мл плазмы помещают в делительную воронку на 50,0 мл и экстрагируют хлороформом (2×10 мл) при физиологическом значении рН. Хлороформный слой количественно переносят через воронку с ватным тампоном и безводным сульфатом натрия в 50 мл колбу для испарения. Пробу испаряют досуха на ротонном испарителе и к сухому остатку добавляют 3 мл 6н HCl и проводят гидролиз на глицериновой бане при температуре 120° С в течение 20 минут. После охлаждения гидролизат переносят в широкогорлую пробирку, подщелачивают до рН 10—11 кристаллическим едким натром и экстрагируют бензолом (2×10 мл). Бензольный экстракт упаривают досуха на ротонном испарителе, к остатку добавляют 0,5 мл ацетона и аликвоту (2—5 мл) вводят в хроматограф.

**Условия газо-хроматографического опыта.** Хроматограф «Цвет-106»; детектор постоянной скорости рекомбинации; потенциометр КСП-4; колонка из боросиликатного стекла, длина 1 м, внутренний диаметр 3,5 мм; фаза — 3% псизтиленгликоля 20000 на Chromaton N—AW—HMDS крупностью 60—75 меш. (0,20—0,25 мм). Колонка кондиционировалась 30 часов при температуре 200° С и скорости газа-носителя азота особой чистоты 40 мл/мин. Рабочая температура колонки 190° С для 2-амино-5-хлорбензофенона (бензофенон хлордiazепоксида — АХБ) и 150° С для 2-метиламино-5-хлорбензофенона (бензофенон diaзепамы — МАХБ). Температура испарителя 260° С; температура детектора 220° С; скорость газа-носителя (азот особой чистоты) через детектор 120—140 мл/мин, через колонку — 80 мл/мин. Скорость ленты самописи — 200 мм/час; шкала чувствительности —  $1 \cdot 10^{-11}$ .

Время выхода: АХБ — 12,0 мин; МАХБ — 10 мин.

Параметры удерживания бензофенонов сохраняли постоянное значение при работе в течение 1,5 месяцев.

Порог чувствительности для АХБ —  $6,6 \cdot 10^{-12}$  г/сек; для МАХБ —  $5,0 \cdot 10^{-12}$  г/сек. Линейный диапазон детектора сохранялся от 0,002 до 0,02 мг.

Для количественного определения использовался метод абсолютной калибровки по площадям пиков.

В таблице 1 представлены результаты количественной проверки данной методики для АХБ и МАХБ в плазме.



Таблица 1

## Определение количества бензофенонов в плазме

Количество введенного стандарта мкг	Число параллельных опытов	Средняя значимость мкг	$\sigma_x$	$\Sigma x$	Относительная ошибка А %
<b>АХБ</b>					
1. 0,02	5	0,0209	$0,866 \cdot 10^{-4}$	$0,146 \cdot 10^{-4}$	0,6
2. 0,01	5	0,0104	$0,871 \cdot 10^{-4}$	$0,361 \cdot 10^{-4}$	0,34
3. 0,006	5	0,00603	$1,095 \cdot 10^{-5}$	$0,211 \cdot 10^{-5}$	0,34
<b>МАХБ</b>					
1. 0,014	5	0,0145	$1,225 \cdot 10^{-4}$	$0,232 \cdot 10^{-4}$	0,16
2. 0,010	5	0,0103	$1,323 \cdot 10^{-4}$	$0,232 \cdot 10^{-4}$	0,22
3. 0,005	5	0,00504	$1,732 \cdot 10^{-5}$	$0,331 \cdot 10^{-5}$	0,06

Таким образом, в настоящей работе показана возможность анализа хлордиазепоксида и диазепамы по их бензофенонам на отечественном хроматографе «Цвет-106» и отечественной жидкой фазе полиэтиленгликоль 20 000 и дана количественная оценка этого метода.

#### КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВАЛИДОЛА В ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Н. С. ЕВТУШЕНКО, Д. З. ЯСКИНА, А. И. ЛУТЦЕВА

Государственный НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Нами изучена возможность определения качественного и количественного состава компонентов, входящих в препарат валидола методом газожидкостной хроматографии.

Экстрагирование валидола из таблеток проводили методом декантации. Для установления степени полноты извлечения валидола из таблеток был испытан ряд растворителей широко используемых в практике фармацевтического анализа, которые, в зависимости от полноты извлечения валидола, могут быть расположены в следующем порядке: диэтиловый эфир > петролейный эфир > ацетон > н-гексан > хлористый метилен > хлороформ. Экспериментально было установлено, что наиболее полное извлечение валидола из таблеток достигается при использовании в качестве экстрагента диэтилового эфира.

Кроме того, нами было установлено, что условия экстрагирования валидола из таблеток (экстрагент и его количество), согласно нормативно-технической документации, не обеспечивают полного извлечения препарата. При уменьшении навески препарата в 2 раза, но экстрагировании количеством растворителя, указанным в технической документации, практически достигается полное извлечение валидола из таблеток, что было подтверждено газометрическим методом.

**Методика хроматографирования и аппаратура.** Хроматографирование проводили на отечественном газовом хроматографе ЛХМ-8 МД (5-я модель) с пламенно-ионизационным детектором. Спиральную колонку из нержавеющей стали (300,0×0,3 см) заполняли 15% полипропиленгликольдипината, нанесенного на хроматон Н зернением 0,200—0,250 мм. Температура термостата колонок 146°, системы ввода пробы 200°, скорость водорода 30 мл/мин, газа-носителя азота 40 мл/мин, воздуха 30 мл/мин. Вводили 1 мл полученного раствора после экстрагирования таблеток валидола ди-

этиловым эфиром. Результаты хроматографирования показали, что в состав валидола входят ментол и ментилловые эфиры 2-метилмасляной и изовалериановой кислоты. Продолжительность анализа, включая количественную интерпретацию хроматограмм не превышает 40—45 минут.

Количественное определение компонентов, входящих в состав валидола в таблетированных лекарственных формах, проводили методом внутреннего стандарта. В качестве стандарта использовали борнеол.

В связи с тем, что площади пиков компонентов смеси в общем случае не прямо пропорциональны процентному содержанию, т. е. поправочные коэффициенты для разных соединений различны, в связи с чем необходимо их определение. Экспериментальным путем установлены следующие поправочные коэффициенты по отношению к борнеолу и равны: для ментола — 1,06; ментилловых эфиров 2-метилмасляной и изовалериановой кислот — 0,94; ментилловые эфиры 2-метилмасляной и изовалериановой кислот нами выделены на отечественном препаративном газовом хроматографе «Эталон-1».

Сравнительные результаты количественного определения валидола в таблетированных лекарственных формах получены по разработанной нами газохроматографической методике и по существующей нормативно-технической документации представлены в таблице.

По рекомендуемой методике можно получать результаты анализа исследуемого препарата с ошибкой меньшей, чем допускается по ФС 42—156—72.

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВТОРОЙ ПРОИЗВОДНОЙ И ДРУГИХ ПАРАМЕТРОВ УФ-СПЕКТРОВ ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В. Г. БЕЛИКОВ, Е. Н. ВЕРГЕЙЧИК, С. Х. МУЦУЕВА, С. Н. СТЕПАНЮК

Пятигорский фармацевтический институт

Для идентификации фармацевтических препаратов производных пиразолона-5, сложных эфиров арилатифатических кислот и производных дифенилгексана мы использовали УФ-спектры и отличие растворимости препаратов в различных растворителях. Установлено, что большинство указанных препаратов имеют различную растворимость, зависящую от физико-химических свойств растворителей, а также различные характеристики спектров поглощения. На этой основе предложены схемы качественного анализа указанных трех групп препаратов.

Для повышения избирательности качественного спектрофотометрического анализа нами предлагается использовать вторую производную спектра поглощения, а также другие аналитические характеристики полос поглощения. Вторую производную спектров поглощения устанавливали экспериментально. Для этого оптический спектр делили на участки длин волн по 5 нм и находили вторые разности оптической плотности. В результате получали кривые, имеющие максимумы и минимумы. Причем, максимумы поглощения на второй производной выявляются как минимумы. В тех случаях, когда в спектре поглощения максимумы нечеткие или имеются инфлексии на графике второй производной, появляются минимумы. Использование второй производной позволило идентифицировать по УФ-спектрам близкие по химическому строению препараты группы пиразолона-5.

Для повышения надежности идентификации некоторых фармацевтических препаратов производных пиперидина, кроме положения максимума и интенсивности поглощения, мы использовали значение полуширины полосы поглощения, фактора асимметрии, интегральной интенсивности, силы осциллятора.

Некоторые производные пиперидина (например ридиол и пиридрол, димеколин и пахикарпина гидройодид) имеют близкие значения максимумов и интенсивностей полос поглощения. Значения других оптических характеристик указанных препаратов имеют различные значения, что и позволило осуществить идентификацию этих соединений.



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ ПРИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

И. И. ДОЗОРОВА, Г. А. МЕЛЕНТЬЕВА, Е. В. ЛИБЕРМАН

Филиал Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе

В связи с большим объемом производства сульфадиметоксина (СДМ) серьезное значение приобретает состояние воздушной среды при его синтезе. Для изучения токсических свойств и гигиенической оценки условий труда в производстве СДМ возникла необходимость в разработке методик определения в воздушной среде как основного вещества, так и полупродуктов его производства: 4-амино-2, 6-диоксиимидина (ДОП), 4-амино-2, 6-дихлорпиримидина (ДХП) и 4-амино-2, 6-диметоксиимидина (ДМОП).

Для анализа СДМ мы применили фотоколориметрический метод. В основу определения положена реакция диазотирования и азосочетания полученного продукта с резорцином, в результате которой образуется окрашенное в розовый цвет азосоединение. Оптическая плотность окрашенного раствора находится в прямой зависимости от концентрации СДМ. Чувствительность определения — 3 мкг в колориметрируемом объеме пробы.

СДМ находится в воздухе в виде аэрозоля, поэтому пробу отбирают на фильтр АФА-В-10 со скоростью 10—15 л/мин. Фильтр дважды обрабатывают 3 мл раствора 3% соляной кислоты и отбирают для анализа в пробирку 1 мл раствора. Прибавляют 0,5 мл 0,5% раствора нитрита натрия и через 5 минут — 1 мл 40% раствора мочевины. По окончании реакции мочевины с нитритом натрия прибавляют 0,1 мл 1% раствора резорцина и 5 мл 10% раствора едкого натра. Через 20 минут измеряют оптическую плотность раствора при  $\lambda = 434$  нм в кювете 20 мм. Содержание СДМ в колориметрируемом объеме определяют по калибровочному графику.

В основу методики определения ДОП, ДХП и ДМОП положена способность их растворов поглощать УФ-излучение с максимумами при длинах волн  $\lambda_1 = 263$ ,  $\lambda_2 = 244$  и  $\lambda_3 = 257$  нм соответственно. Интенсивность светопоглощения пропорциональна содержанию анализируемых веществ в интервале от 0,4 до 10 мкг/мл. Чувствительность определения ДОП и ДХП — 4,0 мкг, ДМОП — 3 мкг в анализируемом объеме пробы. Методика применима в случае присутствия в воздушной среде одного из анализируемых веществ. ДХП может находиться в воздушной среде в виде аэрозоля и паров, ДОП и ДМОП — только в виде аэрозоля.

Воздух, содержащий ДОП или ДМОП, протягивают со скоростью 2—3 л/мин. через фильтр АФА-В-10, помещенный в патрон; ДХП — через два последовательно соединенные поглотительные прибора с пористой пластинкой, перед которыми ставят фильтр АФА-В-10. Скорость отбора воздуха — 0,2—0,5 л/мин. Приборы заполняют 5 мл этилового спирта каждый и помещают в сосуд со льдом.

Содержимое поглотителей сливают вместе и доводят объем до 20 мл. Фильтр с пробой переносят в пробирку, добавляют 10 мл растворителя (спирта для растворения ДХП или ДМОП и воды для растворения ДОП) и оставляют на 10—15 минут. Измеряют оптическую плотность полученных растворов в кювете 10 мм. Из найденной величины вычитают среднюю величину оптической плотности растворов, полученных после обработки в тех же условиях 10 чистых фильтров и по калибровочному графику определяют содержание анализируемого вещества, мкг/мл. Калибровочный график строят по угловому коэффициенту  $U_i$ , который находят путем математической обработки экспериментальных данных.

При совместном присутствии анализируемых веществ в воздухе рабочей зоны производственных помещений методика анализа интерпретирована для исключения взаимного мешающего влияния компонентов, т. к. в данном случае при отборе пробы воздуха на фильтр улавливаются все три вещества. Для перевода их в раствор подобран обший растворитель — смесь этилового спирта с водой в соотношении 1:1. Пробу с фильтра переводят в раствор. Для анализа полученного раствора применен метод спектрофотометрии многокомпонентных смесей. Он состоит в том, что оптические плотности раствора ( $D_i$ ), содержащего несколько компонентов А, Б и В, полосы по-

глощения которых частично перекрываются, равны сумме оптических плотностей растворов при максимальных для каждого вещества значениях длин волн  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  и выражаются уравнениями:

$$D_1 = D_{A_1} + D_{B_1} + D_{B_1} = U_{A_1} C_A + U_{B_1} C_B + U_{B_1} C_B$$

$$D_2 = D_{A_2} + D_{B_2} + D_{B_2} = U_{A_2} C_A + U_{B_2} C_B + U_{B_2} C_B$$

$$D_3 = D_{A_3} + D_{B_3} + D_{B_3} = U_{A_3} C_A + U_{B_3} C_B + U_{B_3} C_B$$

Путем решения этой системы уравнений относительно  $C_A$ ,  $C_B$  и  $C_B$  получены уравнения для определения концентрации каждого из веществ:

$$C_1 = a_1 D_1 + a_2 D_2 + a_3 D_3$$

$$C_2 = a_4 D_1 + a_5 D_2 + a_6 D_3$$

$$C_3 = a_7 D_1 + a_8 D_2 + a_9 D_3$$

Коэффициенты  $a_1$ — $a_9$  рассчитывали на ЭВМ по экспериментально полученным нами значениям оптических плотностей эталонных трехкомпонентных растворов с известным содержанием анализируемых веществ при максимальных значениях длин волн.

Для уменьшения приборной ошибки использовали величины относительной оптической плотности  $D'_i$ , то есть экспериментально полученные оптические плотности, отнесенные к эталонным.

Найденные значения коэффициентов составили:

$$a_1 = 62,28 \quad a_4 = -8,22 \quad a_7 = -6,64$$

$$a_2 = -45,78 \quad a_5 = 140,83 \quad a_8 = -16,97$$

$$a_3 = 21,98 \quad a_6 = -97,09 \quad a_9 = 41,08$$

Коэффициенты  $a_1$ — $a_9$  могут быть применены при работе по данной методике на любом спектрофотометре, при условии полного соответствия делений барабана их номинальному значению.

Предложенные методики применены для определения анализируемых веществ в воздухе рабочей зоны затравочных камер и производственных помещений при проведении токсикологических экспериментов и при санитарно-гигиеническом обследовании.

Выполненная работа позволила установить предельно-допустимую концентрацию (ПДК) для СДМ, равную 0,1 мг/м<sup>3</sup> и ориентировочные ПДК: для ДОП, равное 5 мг/м<sup>3</sup> и 1 мг/м<sup>3</sup> для ДХП и ДМОП.

### АНАЛИЗ 1,25% РАСТВОРА ФТОРАЦИЗИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ

С. В. МЕРИНОВА, Г. А. МЕЛЕНТЬЕВА, О. Б. СТЕПАНЕНКО,  
И. З. ПРУТКИН, Т. П. КАЗАКОВА, И. А. АСТАШИНА

Институт фармакологии АМН СССР

Фторацизин, как препарат фенотиазинового ряда, легко окисляется, поэтому приготовление его растворов проводится в асептических условиях без стерилизации с добавлением стабилизаторов. По той же причине растворы рекомендуется хранить при температуре не выше 13° С.

Наличие стабилизаторов вызывает большие затруднения при количественном определении фторацизина в ампульных растворах. При неводном титровании по третичному основанию мешают натрия сульфит, натрия метабисульфит и натрия хлорид. При УФ-спектрофотометрическом определении мешает аскорбиновая кислота, так как максимумы поглощения аскорбиновой кислоты и фторацизина почти совпадают



( $\lambda$  фторацизина = 256 нм,  $\lambda$  аскорбиновой кислоты = 265 нм). Вывести поправку на поглощение аскорбиновой кислоты в данном случае невозможно, так как в присутствии аскорбиновой кислоты оптическая плотность фторацизина уменьшается. По МРТУ 42 № 3749—69 рекомендуется количественное содержание фторацизина определять методом Къельдаля, который трудоемок и длителен.

Учитывая, что растворимость фторацизина в хлороформе выше, чем в воде, а аскорбиновая кислота практически нерастворима в нем, мы использовали хлороформ для отделения фторацизина от стабилизаторов. Спектр поглощения фторацизина в хлороформе показал максимум поглощения при длине волны 260 нм, поэтому оптическую плотность хлороформных экстрактов из растворов стандартного образца и исследуемых ампульных растворов измеряли при этой длине волны. Хлороформные извлечения из растворов стабилизаторов при  $\lambda$  260 нм практически не поглощают.

**Методика.** 2 мл ампульного раствора помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора 0,01 н раствором соляной кислоты до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в делительную воронку и экстрагируют хлороформом 4 раза по 20 мл. Хлороформные экстракты фильтруют через сухой бумажный фильтр с 4—5 г безводного сульфата натрия в мерную колбу емкостью 100 мл. Фильтр промывают 15 мл хлороформа, доводят объем раствора хлороформом до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ-4А в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 260 нм.

В контрольную кювету помещают хлороформ.

Параллельно проводят измерение оптической плотности раствора стандартного образца.

**Приготовление раствора стандартного образца.** 0,0500 г (точная навеска) фторацизина помещают в мерную колбу емкостью 200 мл, прибавляют 100 мл 0,01 н раствора соляной кислоты и после полного растворения препарата доводят объем раствора 0,01 н раствором соляной кислоты до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в делительную воронку и далее поступают по вышеприведенной методике.

1 мл раствора стандартного образца содержит 0,000025 г фторацизина.

Содержание фторацизина рассчитывают по формуле:

$$г/мл = \frac{D \cdot 0,000025 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot a \cdot 10}$$

где:  $D$  — оптическая плотность исследуемого образца;

$D_0$  — оптическая плотность раствора стандартного образца;

$a$  — количество ампульного раствора, взятого на определение, в мл.

Методика была опробована на искусственных растворах и исследуемых образцах и дала вполне удовлетворительные результаты.  $A_{отн.} = \pm 1,9\%$ .

При проверке ампульных растворов фторацизина, заложенных на хранение (при температуре не выше 13°) было установлено, что при длительном хранении (3—4 года) наблюдается выделение кристаллов на стенках ампул и рН растворов сдвигается в кислую область, что указывает на разложение препарата.

Возможными продуктами разложения фторацизина в растворе являются 2-трифторметилфенотиазин и 10-акрилоил-2-трифторметилфенотиазин.

Кроме того, в растворе может присутствовать примесь 10-(3-хлорпропионил)-2-трифторметилфенотиазина, последний является полупродуктом синтеза фторацизина и может присутствовать в порошке фторацизина.

Для определения этих примесей была разработана хроматографическая методика на пластинках «Silufol R». Извлечение примесей из раствора проводили путем экстракции равным количеством эфира. При этом примеси переходят в эфир полностью, а фторацизин частично, в связи с чем удается избежать перегруженности хроматограмм.

В качестве подвижной фазы были использованы две системы растворителей. Первая — смесь хлороформа и бензола (5:1) позволяет четко отделить фторацизин от примесей. Вторая — ацетон и аммиак (10:0,05) способствует сдвигу пятна фторацизина со старта.

При облучении пластинки нефилтрованным ультрафиолетовым светом 2-трифторметилфенотиазин проявляется в виде пятна синезеленого цвета, переходящего

в краснорыловый с  $R_f$   $0,78 \pm 0,03$ . 10-(3-хлорпропионил)-2-трифторметилфенотиазин и 10-акрилоил-2-трифторметилфенотиазин проявляется в виде светлорырых пятен с  $R_f$   $0,63 \pm 0,05$  и  $R_f$   $0,58 \pm 0,05$  соответственно.

Фторацизин в этих условиях проявляется в виде желтого пятна с  $R_f$   $0,25 \pm 0,04$ .

Минимально определяемое количество каждой примеси 0,1 мкг.

Разработанный хроматографический методика позволила идентифицировать продукт разложения фторацизина при хранении его ампульных растворов свыше 3-х лет. На стенках ампул выделяется в виде кристаллов 2-трифторметилфенотиазин, а, следовательно, вторым продуктом разложения является диэтиламинопропионовая кислота, последняя и вызывает уменьшение рН ампульных растворов при длительном хранении.

## АНАЛИЗ СУППОЗИТОРИЕВ С ФЕНТАНИЛОМ, МЕТАЦИНОМ, ЛЕВОМЕПРОМАЗИНОМ, ЭТАПЕРАЗИНОМ, БАРБАМИЛОМ

С. Ф. ЛИБЕРМАН, В. М. ПЕЧЕННИКОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Целью настоящего исследования явилась разработка методик количественного определения суппозиторий, применяющихся для премедикации и обезболивания в детской хирургии, содержащих фентанил, метацин, левомепромазин, этаперазин и барбамила в различных комбинациях.

Определение левомепромазина, этаперазина и барбамила основано на способности растворов препаратов к поглощению в УФ-области спектра. Фентанил анализируется после образования комплекса препарата с метиловым оранжевым. Метацин определяют по абсорбции йода в бензоле при длине волны 300 нм.

Были проанализированы суппозитории состава: фентанила 0,001 г; этаперазина 0,01 г; фентанила 0,001 г, метацина 0,002 г, левомепромазина 0,03 г; фентанила 0,001 г, метацина 0,002 г, этаперазина 0,03 г; фентанила 0,001 г, метацина 0,002 г, барбамила 0,3 г.

Определение левомепромазина (этаперазина). Около 2,5 г (точная навеска) измельченных суппозиторий помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, прибавляют 100 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане при встряхивании в течение 10 минут. Колбу с содержимым охлаждают, после застывания массы фильтруют через складчатый фильтр в мерную колбу емкостью 250 мл; операцию повторяют. Объем раствора доводят до метки. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят до метки 0,01 н раствором соляной кислоты. Оптическую плотность раствора левомепромазина измеряют на спектрофотометре при длине волны 250 нм (этаперазина — при длине волны 255 нм) в прямоугольных кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см, используя в качестве контроля 0,01 н раствор соляной кислоты. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, содержащего 12 мкг/мл левомепромазина (этаперазина).

Определение фентанила. К оставшейся основе прибавляют 25 мл цитратного буферного раствора рН 5 (приготовленного по ГФХ) и нагревают на кипящей водяной бане при встряхивании в течение 10 минут. Колбу с содержимым охлаждают, после застывания массы фильтруют через складчатый фильтр в делительную воронку; операцию повторяют. К фильтрату прибавляют 5 мл 0,1% раствора метилового оранжевого и экстрагируют образовавшийся комплекс хлороформом трижды по 10 мл. Хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, прибавляют 20 мл 1 н раствора соляной кислоты и встряхивают до обесцвечивания хлороформного слоя. Хлороформный слой отделяют, а водный помещают в мерную колбу емкостью 250 мл и доводят объем до метки 1 н раствором соляной кислоты. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 498  $\pm$  3 нм в прямоугольных кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см, используя в качестве контроля 1 н раствор соляной кислоты. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, содержащего 4 мкг/мл фентанила.



Определение метацина. Около 2,5 (точная навеска) измельченных суппозитория помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, прибавляют 25 мл 1 н раствора соляной кислоты и нагревают на кипящей водяной бане при встряхивании в течение 10 минут. Колбу с содержимым охлаждают, после застывания массы фильтруют через складчатый фильтр в делительную воронку; операцию повторяют. К фильтрату прибавляют 5 мл 10% раствора хлорида окисного железа, 25 мл бензола и экстрагируют выделившийся иод в течение 10 минут. Бензольный слой помещают в мерную колбу емкостью 50 мл и доводят объем до метки бензолом. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 300 нм в прямоугольных кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см, используя в качестве контроля бензол. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, содержащего 40 мкг/мл метацина.

Определение барбамила. Около 2,5 (точная навеска) измельченных суппозитория помещают в коническую колбу емкостью 250 мл, прибавляют 100 мл воды и нагревают на кипящей водяной бане при встряхивании в течение 5 минут. Колбу с содержимым охлаждают, после застывания массы фильтруют через складчатый фильтр в мерную колбу емкостью 250 мл; операцию повторяют. Объем в мерной колбе доводят до метки водой. 1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят до метки 3% раствором гидроокиси аммония. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 239 нм в прямоугольных кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см, используя в качестве контроля 1% раствор гидроокиси аммония. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, содержащего 12 мкг/мл барбамила.

Содержание препаратов (в г) на 1 суппозиторий вычисляют по формуле:

$$\frac{D \cdot A \cdot v \cdot c}{D_0 \cdot a}$$

$D$  и  $D_0$  — оптические плотности испытуемого и стандартного раствора,  $A$  — разведение,  $a$  — навеска,  $v$  — средний вес одного суппозитория (в г),  $c$  — количество граммов препарата в 1 мл раствора стандартного образца.

**Вывод.** Разработаны методики количественного определения суппозитория с фентанилом, метацином, левомепромазином, этаперазином и барбамилем в различных комбинациях. Относительная ошибка находится в пределах  $\pm 1,5$  —  $\pm 4,0$ %.

### ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ 5,5-ЗАМЕЩЕННЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В 95% ЭТИЛОВОМ СПИРТЕ

Г. Ф. ЛОЗОВАЯ, Р. М. УДЕЛОВА, В. П. НЕБОРСИНА, Т. А. СТЕПАНОВА

Хабаровский Государственный медицинский институт

Целью данной работы является изыскание оптимальных условий для разработки быстрого метода количественного определения барбамила, этаминала, барбитала, бутобарбитала, фенобарбитала дифференциальным спектрофотометрическим методом при химико-токсикологических исследованиях.

Была изучена зависимость спектральной характеристики перечисленных барбитуратов от рН<sub>9,5</sub> среды в 95% этиловом спирте.

Изучение зависимости оптической плотности барбитуратов от рН среды при  $\lambda = 240$  нм показало, что с увеличением рН спиртовых растворов оптическая плотность увеличивается при значениях от рН 9,5 до 12,3; при дальнейшем увеличении рН от 12,3 до 13,7 остается без изменения (т. е. при данных значениях рН происходит полная энолизация барбитуратов).

На основании полученных экспериментальных данных нами разработана методика дифференциального спектрофотометрического определения по разности абсорбции про-

изводных барбитуровой кислоты при рН 13 и рН 9,5 в 95% этиловом спирте при  $\lambda = 243$  нм для фенобарбитала и  $\lambda = 240$  нм для этаминала, барбамила, барбитала, бутобарбитала. Разность абсорбции  $\Delta D = D_{pH13} - D_{pH9,5}$  пропорциональна концентрации барбитуратов в интервале 4—20 мкг/мл.  $E^{1\%}_{1\text{ см}}$  барбамила равен 440, этаминала 450, барбитала 550, фенобарбитала 350, бутобарбитала 460.

Дифференциальная оптическая плотность  $\Delta D_{pH13 - pH9,5}$  является максимальной при  $\lambda = 243$  нм для фенобарбитала и 240 нм для остальных барбитуратов.

Разработанный нами метод дает возможность производить определение барбитуратов, выделенных из свежего трупного материала без специальной очистки. В случае сильно загнивших биологических объектов проводилась очистка извлечений хроматографией в тонком слое.

Хроматографирование проводили в системе хлороформ-ацетон (9:1), в закрепленном слое силикагеля КСК. Высота подъема фронта растворителя 10 см. Проявитель — дифенилкарбазин и сульфат ртути. Для количественного определения зоны силикагеля, содержащую барбитурат и параллельную проявившемуся меткику, элюировали 95% этиловым спиртом и измеряли оптическую плотность при рН 13 — рН 9,5. Установлено, что при проведении исследования дифференциальным методом в спиртовых растворах после хроматографической очистки в среднем определяется барбамила 98,27%, этаминала 99,39%, бутобарбитала 99,47%, фенобарбитала 97,72%. Потери при хроматографировании незначительны и составляют в среднем для барбамила 1,73%, этаминала 0,61%, бутобарбитала 0,53%, фенобарбитала 2,28%.

Оптическая плотность спиртовых растворов, полученных после элюирования зоны силикагеля, не содержащей барбитурат, была равна 0.

Разработанная методика количественного определения производных барбитуровой кислоты была применена нами к исследованию биологического материала (ткань печени трупа человека; искусственные смеси; экспертный материал).

Изолирование барбитуратов проводили подкисленной водой с последующей экстракцией хлороформом из кислого раствора. Хлороформ испаряли, остаток растворяли в 95% этиловом спирте и оптическую плотность измеряли следующим образом: спиртовой раствор, полученный после растворения остатка, помещали в обе кюветы. Контрольную кювету оставляли без изменения (рН 9,5), а в исследуемой создавали рН 13 добавлением 1 капли 0,2 н спиртового раствора едкого калия. Либо остаток растворяли в 0,2—0,3 мл хлороформа и наносили на хроматографическую пластинку. После развития хроматограммы барбитураты элюировали этанолом и измеряли оптическую плотность. Без хроматографической очистки определялось барбамила 24,4%, этаминала 24,5%, бутобарбитала 28,93%, барбитала 6,7%. После хроматографической очистки — барбамила 20%, бутобарбитала 27,86%, этаминала 22,5%, фенобарбитала 16,65%. На количественное определение барбитуратов в остатке после изолирования расходуется 2—3 минуты рабочего времени.

### ВЛИЯНИЕ УФ-ОБЛУЧЕНИЯ НА ВЕЛИЧИНЫ ДИПОЛЬНЫХ МОМЕНТОВ ОКСИ-АЗОСОЕДИНЕНИЙ

Н. И. КРИКОВА, С. Н. ЩЕРБАК

Пятигорский фармацевтический институт

Из литературных источников известно, что при облучении азобензола он переходит из транс-формы в цис-форму, что подтверждается увеличением величины дипольного момента ( $\mu$ ).

С целью исследований физико-химических свойств и строения изучаемых азосоединений нами были измерены их дипольные моменты ( $\mu$ ) в диоксане при  $25 \pm 0,01^\circ \text{C}$ . Мы предполагали, что при УФ-облучении окси-азосоединений, производных сульфаниламидов будет наблюдаться этот эффект. Однако, опыт показал, что величины дипольных моментов для ЦСАОХ, УСАОХ и ПСАОХ уменьшаются (см. таблицу). Чтобы объяснить это явление, мы обратились к результатам опытов по влиянию УФ-облучения на электронные спектры указанных соединений. Характер изменения спектров при УФ-облучении мы объясняли тем, что водородная связь между гетероатомом азота и гидроксильной группой в хинолиновом кольце становится прочнее, а



равновесие смещается в сторону образования азоформы. Так как азоформа менее полярна, чем гидрозоформа, то естественно предположить, что и дипольный момент при облучении изучаемых нами соединений уменьшается.

Данные измерений приведены в таблице.

Таблица

Дипольные моменты азосоединений в диоксане при 25° до и после облучения УФ

	№№ п.п.	Соединения	$N \cdot 10^{-1}$	$P_{2\infty}(\text{CH}_2)$	$P_{эл}(\text{см}^2)$	$P_d(\text{см}^2)$	$P_{2\infty}^{0p}(\text{см}^2)$	$\mu(\text{D})$	$\Delta\mu$
До облучения	1	ЦСАОХ	6,271—1,525	561,2	106,0	121,9	439,3	4,63	
	2	УСАОХ	1,906—0,845	478,2	172,4	198,2	280,0	3,70	
	3	ПСАОХ	2,665—0,745	999,8	151,1	173,8	826,0	6,35	
После облучения	1	ЦСАОХ	6,271—1,525	264,3	102,0	117,3	147,0	2,68	1,95
	2	УСАОХ	1,906—0,845	378,8	169,9	195,4	183,51	2,99	0,71
	3	ПСАОХ	2,665—0,745	447,9	169,9	195,4	252,54	3,51	2,84

Обозначения в таблице:

ЦСАОХ-5-(п-цианосульфамидобензолазо)-8-оксихинолин

УСАОХ-5-(п-уроидосульфонибензолазо)-8-оксихинолин

ПСАОХ-5-(п-4,6-диметилпиримидил-2) сульфамидобензолазо)-8-оксихинолин

$N$  — рабочий интервал концентрации в мольных долях

$P_{2\infty}$  — молекулярная поляризация вещества при бесконечном разведении

$P_{эл}$  — электронная поляризация вещества, приравненная к молекулярной рефракции ( ) для желтой линии натрия, которая определялась экспериментально на приборе ИРФ-23

$P_d$  — деформационная поляризация ( $P_d = P_{эл} + P_{ам}$ )

Атомную поляризацию ( $P_{ам}$ ) принимали равной 15% от электронной поляризации ( $P_{эл}$ ) (3).

Дипольные моменты ( $\mu$ ) вычисляли из ориентационной поляризации ( $P_{2\infty}^{0p} = P_{2\infty} - P_{эл} - P_{ам}$ ) по формуле Дебая:

$$M = 0,221 \sqrt{P_{2\infty}^{0p}} \text{ дебаев.}$$

Диэлектрическую проницаемость ( $E$ ) измеряли на приборе ИИЕВ-1 путем измерения емкости пустого, наполненного растворителем и раствором конденсатора (электроды из нержавеющей стали, конденсатор снабжен термостатирующей рубашкой).

Измерительный прибор ИИЕВ-1 работает на частоте  $5 \cdot 10^5$  гц, диапазон измерения емкости 0—5000  $\mu\text{F}$ . Момент настройки генератора в резонанс определялся методом биений с помощью электронного осциллографа. Переменная емкость конденсатора составляла 27  $\mu\text{F}$ . Калибрование конденсатора производили по бензолу. Растворители для калибрования и приготовления растворов азосоединений тщательно очищались по методике.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЦЕТИЛПЕКТОЛИНАРИНА

А. А. КИРЬЯНОВ, Б. А. КРИВУТ, М. Е. ПЕРЕЛЬСОН

Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений (ВИЛР)

Ацетилпектолинин, содержащийся в различных видах льнянки, обладает кардиотоническим и противоязвенным действием.

В УФ-спектре ацетилпектолинина имеются два максимума поглощения при 277 и 334 нм. Наиболее удобным для проведения количественных определений является

ся максимум при 334 нм. Удельный коэффициент погашения ацетилпектолинина в смеси диоксан-вода (1:1) при 334 нм равен  $378,8 \pm 1,1$ .

Разработана методика количественного определения ацетилпектолинина в порошке.

При проведении определения в двух повторностях ошибка анализа с вероятностью 95% не превышает  $\pm 1,5\%$  (табл. 1).

Таблица 1

Определение относительной ошибки и числа повторностей метода количественного определения ацетилпектолинина в чистом порошке

Взято вещества $\bar{y}$ (мг)	Найдено вещества $y_i$ (мг)	$(\bar{y} - y_i)$	$(\bar{y} - y_i)^2$
5,119	5,115	0,004	$16 \cdot 10^{-6}$
	5,154	0,035	$1225 \cdot 10^{-6}$
	5,119	0,0	0
	5,180	0,061	$3721 \cdot 10^{-6}$
	5,119	0,0	0
	5,053	0,066	$4356 \cdot 10^{-6}$
	5,058	0,061	$3721 \cdot 10^{-6}$
	5,088	0,031	$961 \cdot 10^{-6}$
	5,141	0,022	$484 \cdot 10^{-6}$

$$S = \sqrt{\frac{\Sigma(\bar{y} - y_i)^2}{n-1}} = 42,55 \cdot 10^{-3}$$

$$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{\Sigma(\bar{y} - y_i)^2}{n(n-1)}} = 14,18 \cdot 10^{-3}$$

$$t_p = 2,31$$

$$\Sigma = \frac{t_p \cdot S_{\bar{y}}}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,64\%$$

при  $E = \pm 1,5\%$

$$n = \frac{t_p^2 \cdot S^2}{\Sigma^2 \cdot \bar{y}^2} \cdot 1 \cdot 10^4 = 1,64$$

Количественное определение ацетилпектолинина в лекарственных формах (таблетках) рекомендуется проводить путем растворения их в смеси диоксан-вода (1:1), отстаивания и последующего спектрофотометрирования раствора при 334 нм. Для получения относительной точности  $\pm 3\%$  необходимо проводить анализ в двух повторностях (табл. 2).

Таблица 2

Определение относительной точности и числа повторностей метода количественного определения ацетилпектолинина в таблетках

Найдено вещества (г)	$(\bar{y} - y_i)$	$(\bar{y} - y_i)^2$
0,09436	$13,9 \cdot 10^{-4}$	$193,21 \cdot 10^{-8}$
0,09498	$7,7 \cdot 10^{-4}$	$59,29 \cdot 10^{-8}$
0,09589	$1,4 \cdot 10^{-4}$	$1,96 \cdot 10^{-8}$
0,09661	$8,6 \cdot 10^{-4}$	$73,96 \cdot 10^{-8}$
0,09693	$11,8 \cdot 10^{-4}$	$139,24 \cdot 10^{-8}$

$$S = 10,8 \cdot 10^{-4}$$

$$S_{\bar{y}} = 4,84 \cdot 10^{-4}$$

$$t_p = 2,76$$

$$E = \pm 1,4\%$$

$$\text{при } E = \pm 3\%$$

$$n = 1,73$$

$$\frac{M}{\bar{y}} = 0,47877$$

$$y = 0,09575$$

$$\Sigma(\bar{y} - y_i)^2 = 467,66 \cdot 10^{-8}$$



Для проведения количественного определения ацетилпектолинарина в растительном сырье предварительно проводится хроматографическое разделение растительного метанольного экстракта на пластинках с незакрепленным слоем силикагеля в системе метанол-хлороформ (1:4). Время насыщения камеры, при комнатной температуре, 30 минут.  $R_f$  ацетилпектолинарина при данных условиях 0,54; ближайшее пятно (пектолинарина) имеет  $R_f$  0,32. Хроматограмму проявляют в УФ-свете. Ацетилпектолинарин элюируют с силикагеля раствором диоксан-вода (1:1) при 50°С в течение 30 минут, центрифугируют и спектрофотометрируют полученный раствор при 334 нм. Ошибка определения не превышает  $\pm 4\%$ .

## АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРЕТИЛАМИНА

М. Н. КОЛОЧЕВСКАЯ, П. В. ЛОПАТИН, Ф. М. ШЕМЯКИН

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова  
Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Объектами нашей работы были противоопухолевые препараты: асалея (этиловый эфир *N*-ацетилсарколизин-*L*-лейцина), асалин (этиловый эфир *N*-ацетилсарколизин-*D*, *L*-валина), астирон (этиловый эфир *N*-ацетилсарколизин-*D*, *L*-тирозина), фенестерин (жолестеринный эфир пара-ди-(2-хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты), а также вещества, которые могут присутствовать в указанных препаратах в качестве специфических примесей: ацетилсарколизин, этиловый эфир лейцина, этиловый эфир валина, этиловый эфир тирозина, пара-ди-(2-хлорэтил)-аминофенилуксусная кислота.

Применена реакция Фудживара для фотоколориметрического определения содержания асалея, асалина, астирона в порошке. Реакция позволяет определять препараты по биологически наиболее важной ди-(2-хлорэтил)-аминной группе.

В качестве основного реактива использован 20% раствор никотиновой кислоты в 20% растворе едкого натрия с 30 хлорида натрия.

Рассчитаны средние молярные коэффициенты погашения для асалея — 2930, асалина — 3131, астирона — 2944.

Относительная ошибка определения этих препаратов в пределах  $\pm 0,490$ — $\pm 0,92\%$ .

Метод тонкослойной хроматографии использован нами как для идентификации противоопухолевых препаратов, так и для обнаружения некоторых специфических примесей в них.

В качестве сорбента использован отечественный силикагель марки КСК с добавлением гипса и готовые пластинки с закрепленным слоем силикагеля «силуфол» чехословацкого производства. Процесс хроматографирования вели восходящим методом.

Пластинки, приготовленные ручным способом, сушили на воздухе до получения матовой поверхности, затем активировали нагреванием в сушильном шкафу при 110° в течение 30 минут. Полученный слой сорбента имел толщину 250 мк, II—III степени активности по Брокману.

Для обнаружения исследуемых веществ в зонах адсорбции нами использованы следующие реагенты:

0,4% раствор тимолфталеина в спирте (для обнаружения производных хлорэтиламина);

0,5% спиртовой раствор нингидрина (для аминокислот).

Оба реактива требуют нагревания пластинок при 130° в течение 15 минут.

Кроме того, все исследуемые вещества обнаруживались реактивом Драгендорфа и парами йода.

Руководствуясь известными элюотропными рядами и микроциркулярным методом, мы подобрали в качестве подвижной фазы для хроматографирования в тонком закрепленном слое силикагеля марки КСК следующие системы растворителей:

1. Хлороформ.
2. Хлороформ-метанол (40:5).
3. Хлороформ-метанол (40:10).
4. Хлороформ-ледяная уксусная кислота (45:5).

5. Хлороформ-ледяная уксусная кислота-ацетон (40:4:8).

6. Бензол-метанол-ледяная уксусная кислота-ацетон (70:20:5:5).

В случае хроматографирования на готовых пластинках «силуфол» нами использованы следующие системы растворителей:

7. Бензол-ацетат (95:5).

8. *n*-гексан-эфир-ледяная уксусная кислота (80:20:1,5).

9. *n*-гексан-эфир-ледяная уксусная кислота (40:10:20).

10. Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (40:10:20).

11. Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (40:4:2).

Наиболее четко разделяются исследуемые соединения, производные хлорэтиламина, в системах растворителей 4 и 5 на закрепленном слое силикагеля марки КСК; в системах 9, 10, 11 — на пластинках «силуфол».

Необходимо отметить характерное поведение асалея на тонком закрепленном слое силикагеля марки КСК в системах растворителей 4 и 5, который мы обнаруживали в виде двух разных по площади пятен.

Для определения некоторых специфических примесей в исследуемых препаратах наиболее надежными являются следующие подвижные фазы:

на пластинках с силикагелем марки КСК при работе с асалином, асалеем — 2; астироном — 2, 3;

фенестерином — 3, 4, 5, 6;

на пластинках «силуфол»:

для асалина, асалея — 9, 10;

для астирона — 9, 10;

для фенестерина — 7, 11.

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА И СВОЙСТВ ВОДОРАСТВОРИМОГО ПРЕПАРАТА РУТИНА

Н. Г. ЮРОВА, Т. П. ЛИТВИНОВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Для решения вопроса — является ли рутин химическим соединением рутина с гексаметилентетраминоном или смесью этих веществ, нами проведено исследование урутина и смеси рутина с гексаметилентетраминоном с помощью хроматографии на бумаге. Хроматограммы показали существенное отличие урутина от смеси двух веществ. Смесь разделялась на рутин и гексаметилентетрамин, а в урутине рутин в виде отдельного пятна не проявлялся. Вместо четкого пятна была обнаружена полоса желтого цвета, которая проявлялась теми же реактивами, что и рутин. На хроматограмме был обнаружен гексаметилентетрамин, находящийся в препарате в избытке.

Полученные результаты дали основание предположить, что урутин является химическим соединением рутина и гексаметилентетрамина, а также содержит избыток гексаметилентетрамина.

Для выяснения стехиометрического соотношения двух веществ мы брали исходные вещества в различных эквивалентных соотношениях и готовили растворы, согласно описанию получения урутина. Для получения раствора с меньшим содержанием гексаметилентетрамина время нагревания увеличивается. Было приготовлено пять вариантов растворов в эквивалентных соотношениях рутина к гексаметилентетрамину — 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1, которые наблюдали в течение 3-х месяцев. В первых четырех растворах рутин в осадок не выпадал. Однако, через 10 дней в этих растворах визуальным образом была обнаружена плесень, тогда как урутин в аналогичных условиях хранения является стойким к микробиологическому загрязнению, что объясняется наличием в нем избыточного количества гексаметилентетрамина, оказывающего бактерицидное действие. Из раствора, в котором рутин и гексаметилентетрамин находились в соотношении 5:1, на следующие сутки выпал осадок, который был идентифицирован как рутин. Следовательно, эквивалентное соотношение рутина и гексаметилентетрамина — 4:1, является оптимальным, обеспечивающим стойкость раствора.



Этот раствор мы исследовали с помощью хроматографии на бумаге. На хроматограмме была обнаружена полоса, отмеченная при хроматографировании урутина. Избыточное гексаметилентетрамина обнаружено не было.

Выпариванием раствора (4:1) под вакуумом при 60°, мы получили порошок желто-оранжевого цвета, с которым продолжали наши исследования. Изучение УФ- и ИК-спектров показали также отличие показателей смеси двух веществ и полученного нами химического соединения.

На основании полученных данных и изучения способности флавоноидов и гексаметилентетрамина к комплексообразованию, можно предположить, что рутин с гексаметилентетрамином при определенных условиях образует комплексное соединение по карбонильной и окси группе рутина и азоту гексаметилентетрамина.

Таким образом, урутин представляет собой комплексное соединение с гексаметилентетрамином в соотношении 4:1 и, кроме того, содержащим около 5% свободного гексаметилентетрамина.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА В КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. В. ТРИУС, А. П. АРЗАМАСЦЕВ, В. Е. ЧИЧИРО

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации  
и контролю лекарственных средств Минздрава СССР  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Существующие методы анализа соединений группы сульфаниламидов сводятся к установлению подлинности на основании общегрупповых реакций (азосочетание) и дифференциации веществ, например, по реакции с солями тяжелых металлов. В связи с увеличением общего числа сульфаниламидов и появлением препаратов пролонгированного действия (сульфадиметоксин и др.) определение подлинности соединений этого ряда приобретает особую важность.

Нами изучены и предлагаются для идентификации норсульфазола, фталазола и его имидного производного ИК-спектры. Частичная интерпретация ИК-спектров различных образцов препаратов (по группам SO<sub>2</sub>; NH; CO и др.) позволяет установить избирательность и специфичность данных характеристик.

В настоящее время в фармацевтическом анализе отчетливо проявляется тенденция к повышению требований в отношении испытаний на чистоту, предусматривающих обнаружение и нормирование так называемых специфических примесей. Некоторые сульфаниламидные препараты, по данным литературы, содержат примеси, которые до настоящего времени не определяются. Так фталазол, кроме примеси норсульфазола, регламентируемой ГФ X, может содержать также примесь имидного производного, которая не определяется по нормативно-технической документации. Британская фармакопея 1973 г. для испытания фталазола на чистоту рекомендует тонкослойную хроматографию, однако, в описанной системе растворителей, как показали наши предварительные испытания, препарат и его имидное производное не разделяются.

Настоящее сообщение посвящено исследованию качества фталазола при помощи метода хроматографии в тонком слое. В качестве сорбента нами использовался силикагель ЛС (ЧССР) с 13% гипса. В процессе работы мы проверили несколько систем растворителей, из них наиболее приемлемой оказалась система хлороформ-метанол-концентрированный раствор аммиака (50:45:1,5), в которой происходит четкое разделение фталазола, норсульфазола и имидного производного (R<sub>f</sub> соответственно 0,17; 0,52; 0,72). В качестве обнаруживающего реагента применяли пары йода, поскольку другие реактивы, рекомендуемые для идентификации сульфаниламидов, не позволяют обнаружить имидное производное фталазола. Чувствительность реактива 0,2—0,4 мкг фталазола и норсульфазола и 0,5-1 мкг имидного производного. Присутствие норсульфазола можно также обнаружить при помощи п-диметиламинобензальдегида. Чувствительность реакции в этом случае составляет 0,1 мкг.

На пластинки (20×20 см) наносили 50, 100 мкг препарата в эетоне, а также от 0,2 до 1 мкг норсульфазола и от 1 до 6 мкг имидного производного в качестве свидетелей.

Проанализированные серийные образцы фталазола по данным полуколичественного определения содержали 0,2—0,3% норсульфазола (по ГФ X не более 0,5%) и имидного производного 3—5% (по ГФ X не регламентируется).

Кроме серийных образцов нами были исследованы образцы перекристаллизованного фталазола, а также зарубежные препараты производства ГДР, Чехословакии, Швеции. Препарат из ГДР и перекристаллизованный отечественного производства практически не содержали примесь имидного производного. В чехословацком образце содержание имидного производного составляет около 2,5%, в шведском — около 3%.

На основании вышесказанного считаем целесообразным включить в нормативно-техническую документацию определение подлинности методом ИК-спектроскопии, а также нормировать содержание имидного производного во фталазоле, применив для этих целей метод хроматографии в тонком слое сорбента.

### ПРИМЕНЕНИЕ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ К ИЗУЧЕНИЮ ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕКСТРОМОРАМИДА С БРОМКРЕЗОЛОВЫМ ЗЕЛЕНЫМ

Н. П. САДЧИКОВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Метод ИК-спектроскопии был использован нами с целью изучения продукта взаимодействия декстроморамида (d — (+) — 2,2 — дифенил-3-метил-4-морфолино-бутирилпролидина гидротартрата) с бромкрезоловым зеленым, который был использован в качестве аналитического реагента при экстракционнофотометрическом определении данного препарата.

ИК-спектры декстроморамида, бромкрезолового зеленого и продукта их взаимодействия были сняты на спектрофотометре Unicam SP-100 в дисках бромиды калия. На один диск (таблетку) брали 0,0005 г исследуемого вещества и 0,05 г бромиды калия.

ИК-спектр декстроморамида гидротартрата обнаруживает характерные групповые частоты в области 1590 см<sup>-1</sup>; 1620 см<sup>-1</sup>, обусловленные наличием карбонильных групп; поглощение в области 1680 см<sup>-1</sup>; 1430 см<sup>-1</sup> определяется пирролидиновым циклом, связанным с карбонильной группой.

Присутствие в структуре препарата морфолинового кольца, соединенного с метиленовой группой, обуславливает наличие в спектре полос поглощения 1260 см<sup>-1</sup>; 1230 см<sup>-1</sup>.

Бензольные кольца обнаруживаются по характеристическим частотам 820 см<sup>-1</sup> — 1120 см<sup>-1</sup>; 1160 см<sup>-1</sup> — 1180 см<sup>-1</sup>.

Для ИК-спектра бромкрезолового зеленого характерны групповые частоты 1190 см<sup>-1</sup>; 1080 см<sup>-1</sup>; 1030 см<sup>-1</sup>, обусловленные поглощением сульфогруппы.

Бензольные кольца обнаруживаются по деформационным колебаниям —СН; СН<sub>2</sub>; —С = СН — групп при 770 см<sup>-1</sup> — 1020 см<sup>-1</sup> и 1290 см<sup>-1</sup> — 1420 см<sup>-1</sup>.

Полосы поглощения 1610 см<sup>-1</sup>; 1630 см<sup>-1</sup> и 1560 см<sup>-1</sup> определяются наличием карбонильной группы, а 1440 см<sup>-1</sup> — метильных групп индикатора.

Хиноидная структура подтверждается характеристической частотой при 1420 см<sup>-1</sup>.

ИК-спектр ассоциата характеризуется некоторым смещением полос поглощения бензольных колец: с 790 см<sup>-1</sup> — у препарата и 770 см<sup>-1</sup>; 830 см<sup>-1</sup>; 870 см<sup>-1</sup> и 960 см<sup>-1</sup> — у бромкрезолового зеленого до 765 см<sup>-1</sup>; 840 см<sup>-1</sup>; 880 см<sup>-1</sup> и 970 см<sup>-1</sup> — у ассоциата. Вместо сглаженной в ИК-спектре индикатора области при 1130 см<sup>-1</sup> спектр ассоциата обнаруживает ясно выраженную полосу поглощения при 1125 см<sup>-1</sup>; кроме того, на-



блюдается некоторое смещение полосы поглощения карбонильной группы ( $1570 \text{ см}^{-1}$ — $1585 \text{ см}^{-1}$ ).

Полоса поглощения при  $1670 \text{ см}^{-1}$ , обусловленная у декстроморамида — C—N — группой, у окрашенного продукта поглощения, обусловленных фенольным гидроксилем, с  $1380 \text{ см}^{-1}$ — $1420 \text{ см}^{-1}$ — у бромкрезолового зеленого до  $1350 \text{ см}^{-1}$ — $1400 \text{ см}^{-1}$ — у ассоциата позволяет предположить, что эта функциональная группа участвует в образовании окрашенного продукта. Появление в ИК-спектре ассоциата полос поглощения  $2400$ — $2480 \text{ см}^{-1}$ , характерных для двух протонированных атомов азота, может служить, по нашему мнению, подтверждением результатов проведенных ранее определений методами изомольярных серий и «насыщения», что соединения взаимодействуют в стехиометрическом соотношении 1:2.

### ПРИМЕНЕНИЕ ПМР-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МЕБИКАРА

О. М. БОЧКАРЕВА, О. В. ЛЕБЕДЕВ, В. М. ШИТКИН

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Целью наших исследований явилось изучение возможности применения ПМР-спектроскопии для идентификации и количественного определения нового оригинального психотропного препарата «мебикар».

Препарат представляет собой 2, 4, 6, 8-тетраметил-2, 4, 6, 8-тетраазобихло-3, 3-октадиона — 3,7. Соединение химически устойчивое, не вступает в общепринятые реакции восстановления и окисления, замещения и присоединения. Его комплексобразование с другими структурами сопровождается образованием окрашенных продуктов, однако не удается подобрать условия для количественного течения реакций. То есть, это одна из группы фармацевтических соединений, к которым химические методы для их аналитического контроля применить практически невозможно. Кроме того, данное соединение не поглощает в УФ-области и не флуоресцирует.

ЯМР спектр мебикара имеет два резонансных синглета  $\sigma$  5,33 мд — протоны  $\text{CH}_3$  и  $\sigma$  3,11 мд — протоны NH. Оказалось целесообразным вести анализ по протонному сигналу  $\text{—CH}_3$ -группы. Работу проводили на ЯМР-спектрографе фирмы «Perkin-Elmer» марки «R-24». Исследования вели в следующей последовательности:

- выбор внутреннего стандарта сравнения;
- определение точности метода;
- практическое применение разработанной методики.

Исходя из удобства применения внутреннего стандарта, мы предлагаем трет-бутанол как стандарт для мебикара, так как он удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к ЯМР-стандартам и является удачным для мебикара (в спектрах обоих соединений наблюдается синглет  $\text{CH}_3$  — групп). В качестве растворителя использовали воду.

Нами установлено, что наивысшая точность определения наблюдается при соотношении мебикар-трет-бутанол 1:1 в частях, 1:3/4 в молях. Ошибка метода 1—1,5%. При изменении этого соотношения в обе стороны ошибка метода остается в пределах  $\pm 5\%$ . Чувствительность метода для мебикара составляет  $1:10^{-5}$  г в пробе, но интегрирующее устройство прибора ограничивает количественное определение до  $1:10^{-3}$  г в пробе. При расчете количества стандарта мы нашли удобным исходить из теоретически возможного количества препарата в пробе:

$$C_{\text{ст}} = \frac{4 \cdot C_{\text{пр}} \cdot M_{\text{ст}}}{3 \cdot M_{\text{пр}}}$$

А при определении концентрации препарата по площади синглета мы ввели коэффициент K, характеризующийся изменением соотношения мебикар — стандарт 1:1. Концентрация препарата определялась по формуле:

$$C_{\text{пр}} = \frac{3 \cdot M_{\text{пр}} \cdot S_{\text{пр}} \cdot C_{\text{ст}} \cdot K}{4 \cdot M_{\text{ст}} \cdot S_{\text{ст}}}$$

где:  $C_{\text{ст}}$ ,  $C_{\text{пр}}$  — концентрация стандарта и мебикара, соответственно;  
 $M_{\text{пр}}$ ,  $M_{\text{ст}}$  — молекулярные веса препарата и стандарта соответственно;  
 $S_{\text{пр}}$ ,  $S_{\text{ст}}$  — величина интеграла площади синглетов мебикара и стандарта соответственно;  
K — поправка на точность определения при данном соотношении мебикар-стандарт.

Установлено, что количественное содержание изучаемого препарата:

- в порошках —  $99,0\% \pm 0,07$ ;
- в таблетках —  $0,485 \text{ г} \pm 0,05$ ;
- в растворах для инъекций —  $0,099 \text{ г} \pm 0,002$  в каждом мл 10% раствора.

### ВНЕДРЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В ПРАКТИКУ ЛАБОРАТОРИЙ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ ПРИ ВНУТРИАПТЕЧНОМ КОНТРОЛЕ ЛЕКАРСТВ

Н. Б. ЛИВШИЦ, Р. А. ВОЛКОВА

Центральная контрольно-аналитическая лаборатория Аптечного управления

При Аптечном управлении исполкома Моссовета функционируют 3 лаборатории: Центральная контрольно-аналитическая лаборатория, лаборатория при Центральном аптечном складе и при фармацевтической фабрике, в которых широко используются физико-химические методы анализа, такие как: спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, поляриметрия, флуорометрия, потенциометрическое титрование, pH-метрия, рефрактометрия, хроматография и др.

Спектрофотометрия широко применяется для анализа фармацевтических препаратов, таких, как раствор цианокобаламина, растворы фторофура и фторурацила, левомицетина и рибофлавина, драже френолона и тизерцина и др. Кроме того, апробируются методики анализа фармацевтических препаратов, которые еще не имеют силу действующего документа, а именно методики, помещенные в журналах «Фармация», «Фармацевтическом журнале», Материалах ЦАНИИ и т. д.

Так, нами были апробированы методики спектрофотометрического анализа:

- а) таблетки фенobarбитала — 0,02, бромкамфоры — 0,25;
- б) анестезин в анестезиновой мази;
- в) камфоры в каплях «Дента»;
- г) спектрофотометрическое определение норсульфазола, этазола, стрептоцида;
- д) определение резерпина в таблетках.

Из хроматографических методов анализа в наших лабораториях чаще используется ионообменная хроматография и хроматография в тонких слоях сорбента.

С помощью ионообменной хроматографии проводили количественное определение прозерина и фенамина.

Метод тонкослойной хроматографии используем для разделения сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин), витаминов в порошках (аскорбиновая и никотиновая кислоты, глюкоза), алколондов (атропина сернокислого с этилморфином гидрохлоридом, атропина сернокислого с дикаином в растворах), а также для определения подлинности атропина сернокислого в спазмальгине.

В лабораториях ЦАСа и фармацевтической фабрики применяются фотоэлектроколориметрический метод анализа, в частности, для определения таблеток фурагина и фуразолидона, растворов омнопона и эрготала, мазей колхаминовой и псориазина, ментола в ментоловом масле и меновозине и др.

В лабораториях применяются и другие фармакопейные методы анализа.



Экспериментальная группа Центральной контрольно-аналитической лаборатории постоянно работает над разработкой методик качественного и количественного определения лекарственных смесей для аптек с использованием химических методов и рефрактометрического методов анализа.

Сейчас, когда неизмеримо выросли требования, предъявляемые к качеству фармацевтических препаратов, особое значение мы придаем разработке и внедрению современных методов анализа в практику лабораторий и аптек.

### ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

Г. И. КУДЫМОВ, А. А. КИСЕЛЕВА, Е. Ф. СИДОРОВА, Г. И. ОЛЕШКО  
Р. В. АНТИПКИНА, Л. М. БАЖИНА  
Пермский фармацевтический институт.

Нами изучены реакции комплексообразования аминопроизводных с бромталлиевой кислотой и различными красителями кислотного характера.

Изучив влияние различных факторов (рН водной фазы, избытка реагента, природы экстрагента, соотношение объемов фаз), мы определили оптимальные условия протекания экстракционно-фотометрических реакций с изучаемыми препаратами.

На основе найденных оптимальных условий разработаны унифицированные методы экстракционно-фотометрического определения препаратов группы четвертичного аммония с дипикриламином и аминопроизводных с бромталлиевой кислотой с последующим замещением исследуемого препарата на бриллиантовый зеленый. Показана возможность определения тифена, дипрофена, спазмолитина, арпенала, апрофена на основе обменной реакции с использованием в качестве стандартного образца любого препарата из перечисленной выше группы или другого более устойчивого соединения.

Кислотные красители, применяемые в фарманализе, как правило, мало избирательны, что ограничивает их использование лишь определением индивидуальных веществ и затрудняет применение для анализа многокомпонентных лекарственных смесей.

Нами предпринята попытка улучшить избирательность метода и применить его для количественного определения родственных соединений при совместном присутствии без их предварительного разделения. Избирательные свойства были выявлены у азокрасителя кислотного хром темно-синего (КХТС). Из 80 исследованных азотсодержащих препаратов лишь 15 аминосоединений, образующих гидрофобные ионы (в их числе димедрол и папаверин) взаимодействуют с КХТС, образуя экстрагирующиеся в хлороформ окрашенные соединения. Эфедрин, сальсолин, сальсолидин, дибазол, платифиллин и другие аминопроизводные, являющиеся гидрофильными соединениями, с КХТС не экстрагируются. Это позволило применить названный краситель для селективного определения димедрола и папаверина в присутствии эфедрина, сальсолина, сальсолидина, дибазола и платифиллина. Для количественного определения последних был использован в качестве экстракционно-фотометрического реагента краситель бромтимоловый синий (БТС).

На основе изученных реакций димедрола и папаверина с КХТС, эфидрина, сальсолина, сальсолидина, дибазола, платифиллина с БТС, разработаны методики последовательного экстракционно-фотометрического определения исследованных аминосоединений в лекарственных смесях, не требующие предварительного разделения смеси на компоненты и осуществляемые из одной навески анализируемой лекарственной формы.

Для установления состава экстрагирующихся соединений аминопроизводных с бромталлиевой кислотой и кислотными красителями использованы методы изомольярных серий, насыщения, отношения тангенсов углов наклона, прямой линии. Фотометрическими методами определены некоторые аналитические свойства продуктов реакций аминосоединений с изучаемыми реагентами. Полученные результаты подтверждены изучением состава и свойств препаративно выделенных комплексных соединений.

На основе данных спектрофотометрического анализа в видимой и ИК-части спектра сделаны предположения о строении исследуемых соединений.

Предлагаемые методики просты в исполнении, экспрессны (на анализ затрачивается 20-30 минут), характеризуются высокой чувствительностью (молярный коэффициент светопоглощения от  $1 \cdot 10^4$  до  $1 \cdot 10^5$ ) и достаточной точностью определений (относительная ошибка не превышает  $\pm 3\%$ ).

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХРОМПИРАЗОЛА В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ИОН ФОСФАТА

З. Г. КАЛУГИНА, Л. Б. КРИСТАЛЕВА  
Пермский фармацевтический институт

Мы изучили реакцию солеобразования кодеина фосфата, гидрокодона фосфата, нитранола, трихомоноцида, аминохинола и хингамина с бис-(4-диметиламинофенил)-антипирил-карбинолом (хромпиразолом) с целью применения ее для идентификации и количественного определения указанных соединений.

В. П. Живописцев с сотрудниками установили, что хромпиразол по строению аналогичен красителям трифенилметанового ряда, но в отличие от них устойчив к действию кислот, благодаря наличию в молекуле гетероциклического пиразолонового радикала. В кислой среде хромпиразол образует высокомолекулярные катионы (R), способные осаждать фосфор в виде фосфоромолибдата хромпиразола. В процессе солеобразования наблюдается изменение окраски из красной в сине-фиолетовую (бато-хромный эффект).

Эта реакция была применена для идентификации и титриметрического определения лекарственных препаратов, содержащих ион фосфата.

#### Методика определения подлинности

К 1 мл раствора лекарственного препарата (не менее  $10^{-6}$  г) или к нескольким крупинкам препарата прибавляют 0,5 мл 5% раствора молибдата аммония, 0,5 мл 2н раствора соляной кислоты, 0,5 мл  $10^{-3}$  М раствора хромпиразола, приготовленного на 0,5 н растворе соляной кислоты. После встряхивания появляется сине-фиолетовое окрашивание, а затем образуется сине-фиолетовый осадок.

Отрываемый минимум 1—5 мкг; предельное разбавление 1:200.000.

#### Методика титриметрического определения индивидуальных лекарственных препаратов

В колбы для титрования вносят пипеткой растворы лекарственных препаратов, содержащих от 5 до 90 мкг фосфора, прибавляют 1—2 мл 5% водного раствора молибдата аммония, 7 мл 2 н раствора соляной кислоты, доводят объем до 25 мл дистиллированной водой, добавляют 3 мл четыреххлористого углерода (хлороформа) и титруют 0,002 М раствором хромпиразола до ясной розовой окраски раствора. Титр хромпиразола устанавливают по х. ч. фосфату калия. При содержании фосфора  $> 100$  мкг трудно заметить конечную точку титрования из-за обильного осадка.

#### Методика титриметрического определения лекарственных препаратов в таблетках

Около 0,3 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 20—25 мл дистиллированной воды, встряхивают, объем доводят водой до метки и перемешивают. После отстаивания фильтруют, 1—2 мл фильтрата переносят в колбу для титрования и поступают как при определении индивидуальных препаратов.



Методики апробированы на 6 лекарственных препаратах: кодеине фосфате, гидрокодеоне фосфате, нитраноле, трихомонациде, аминоксине и хингамине.

Разработанная методика позволяет определять количественное содержание кодеина фосфата в препарате и таблетках с  $\text{Дот}^n = \pm 1,22\%$  и  $\pm 1,58\%$  соответственно.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИАМИНА БРОМИДА, ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА И РУТИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

А. Ф. СОЛОДОВА, Н. В. КОТКО

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Нами разработаны методики количественного фотоколориметрического определения тиамина бромидом в сочетаниях с натрием бромидом, анальгином, цитралем, папаверином, натрия гидроцитратом, димедролом, новокаином, эфедрином, кислотой глутаминовой, кальция глицерофосфатом; пиридоксина гидрохлорид мы определяли в сочетаниях с кислотой никотиновой, анальгином, натрия цитратом; рутин в смеси с кислотой никотиновой и в таблетках.

В целях выяснения условий возможности проведения единой цветной реакции мы остановились на реакции образования азокрасителя. В предварительных испытаниях нами выяснено, что сопутствующие компоненты не мешают определению изучаемых витаминов.

При разработке методик количественного определения витаминов в указанных сочетаниях мы взяли за основу реакцию образования азокрасителя со стабилизированной солью диазотированного норсульфазола.

Все определения проводились на ФЭК-56 в кюветах с рабочей длиной 1 см.

Нами разработаны методики количественного определения тиамина бромидом, пиридоксина гидрохлоридом и рутином с использованием одних и тех же реактивов и растворов, что значительно упрощает выполнение анализов в условиях аптек и лабораторий. Мы также сочли возможным использовать при проведении количественного определения соль диазотирования норсульфазола, стабилизированную солями цинка, которая чаще всего и применяется в подобных случаях, как диазосоставляющий компонент. Однако, в целях сокращения числа операций мы растворяли соль диазотирования в растворе едкого натра и к полученному раствору добавляли определяемый компонент.

В целях выяснения возможности подчинения окрашенных растворов основному закону светопоглощения были построены калибровочные кривые для тиамина бромидом, пиридоксина гидрохлоридом и рутином. Выяснилось, что растворы тиамина бромидом подчиняются основному закону светопоглощения в пределах концентраций от 30 до 50 мкг/мл (светоф. № 6), растворы пиридоксина гидрохлоридом — в пределах концентраций от 20 до 100 мкг/мл (светоф. № 3), растворы рутина от 5 до 25 мкг/мл (светоф. № 3).

Далее была определена устойчивость окрашенных растворов во времени. Выяснилось, что растворы азокрасителей изучаемых витаминов устойчивы в течение часа.

Относительная ошибка метода лежит в пределах 2—4%.

Из рецептуры аптек г. Москвы нами были отобраны следующие, наиболее часто употребляемые лекарственные формы с витаминами:

1. Натрия бромид . . . . .	10,0	5. Димедрола . . . . .	0,2—200,0
Анальгина . . . . .	3,0	Эфедрина . . . . .	0,5
Тиамина бромид . . . . .	0,05	Новокаина . . . . .	0,4
Воды . . . . .	300,0	Тиамина бромид . . . . .	1,0
2. Тиамина бромид . . . . .	0,02		
Раствор цитрала . . . . .	0,01—10	6. Папаверина . . . . .	0,02
3. Папаверина . . . . .	0,02	Кислоты никотиновой . . . . .	0,03
Кислоты никотиновой . . . . .	0,03	Пиридоксина гидрохл. . . . .	0,01
Тиамина бромид . . . . .	0,01	Анальгина . . . . .	0,3
Анальгина . . . . .	0,3	Натрия цитрата . . . . .	0,3
Натрия цитрата . . . . .	0,3		
4. Кислоты глутаминовой . . . . .	0,2	7. Кислоты никотиновой . . . . .	0,02
Тиамина бромид . . . . .	0,02	Рутин . . . . .	0,02
Кальция глицероф. . . . .	0,2	Сахара . . . . .	0,3
Кислоты никотиновой . . . . .	0,04		

Нами определено количественное содержание тиамина бромидом, рутином, пиридоксина гидрохлоридом в указанных лекарственных формах по разработанным методикам и установлено, что ошибка метода не превышает норм допустимых отклонений, принятых приказом № 382.

### ХРОМАТО-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕЛЛАВИНА

Б. А. КРИВУТ, А. А. КИРЬЯНОВ, Н. А. ФЕДЮНИНА

Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений (ВИЛР)

Феллавин, выделенный из листьев бархата Лавала *Phellodendron Lavalei* обладает гипогликемическим действием.

УФ-спектр феллавина имеет максимумы поглощения при 220, 293 и 347 нм. Положение, интенсивность и размытый характер максимума при 293 нм делают его более удобным для проведения количественных определений. Удельный коэффициент погашения феллавина в спиртовом растворе при 293 нм равен  $341,5 \pm 1,8$ .

Для разработки метода был использован хроматографически чистый образец феллавина с т. пл.  $151—153^\circ\text{C}$ .

Точность определения феллавина в готовом продукте с 95% вероятностью при двух повторностях составляет менее  $\pm 1\%$  (табл. 1).

Таблица 1

Расчет числа повторностей и относительной ошибки метода количественного определения феллавина в готовом продукте

Взято феллавина $\frac{f}{y}$ (мг)	Найдено феллавина $y_i$ (мг)	$(\bar{y} - y_i)$	$(\bar{y} - y_i)^2$	$S = \sqrt{\frac{\sum(\bar{y} - y_i)^2}{n-1}} = 48,85 \cdot 10^{-3}$
10,060	10,002	0,058	$3364 \cdot 10^{-6}$	$S_{\bar{y}} = \sqrt{\frac{\sum(\bar{y} - y_i)^2}{n(n-1)}} = 16,28 \cdot 10^{-3}$ $t_p = 2,31$ $E = \frac{t_p \cdot S_{\bar{y}}}{y} \cdot 100 = \pm 0,35\%$ при $E = \pm 1\%$ $n = \frac{t_p^2 \cdot S^2}{E^2 \cdot \bar{y}^2} \cdot 10^{-4} = 1,30$
	10,108	0,048	$2304 \cdot 10^{-6}$	
	9,999	0,061	$3721 \cdot 10^{-6}$	
	10,114	0,054	$2916 \cdot 10^{-6}$	
	10,052	0,008	$64 \cdot 10^{-6}$	
	10,097	0,037	$1369 \cdot 10^{-6}$	
	10,000	0,060	$3600 \cdot 10^{-6}$	
	10,100	0,040	$1600 \cdot 10^{-6}$	
$\sum(\bar{y} - y_i)^2 = 19059 \cdot 10^{-6}$				



Спектрофотометрирование при количественном определении феллавина в лекарственных формах (таблетках) проводили после растворения таблеточной массы в 95% спирте, тщательного перемешивания и отстаивания. Для получения относительной точности  $\pm 3,5\%$  при доверительном уровне 95% необходимо не менее двух повторностей (табл. 2).

Таблица 2

Содержание феллавина $y_i$ (г)	$\bar{y} - y_i$	$(\bar{y} - y_i)^2$	$S$
0,0487	0,0001	$1 \cdot 10^{-8}$	$S = 7,8 \cdot 10^{-4}$
0,0480	0,0008	$64 \cdot 10^{-8}$	$\bar{S} = 3,5 \cdot 10^{-4}$
0,0495	0,0007	$47 \cdot 10^{-8}$	$t_p = 2,76$
0,0481	0,0007	$49 \cdot 10^{-8}$	$E = \pm 1,97\%$
0,0497	0,0009	$81 \cdot 10^{-8}$	при $E = \pm 3,5\%$
$M = 0,2440$			$n = 1,6$
$\bar{y} = 0,0488$			$\Sigma(\bar{y} - y_i)^2 = 244 \cdot 10^{-8}$

С целью количественного определения в растительном сырье метанольную вытяжку флавоноидов предварительно разделяют при помощи тонкослойной хроматографии на целлюлозе с подвижной фазой — 15% уксусная кислота. Время насыщения камеры 5 минут при комнатной температуре. При данных условиях феллавин имеет  $R_f = 0,74$ ; ближайшее пятно идентифицированного соединения имеет  $R_f = 0,55$ .

Пятна феллавина отмечают в УФ-свете, элюирование проводят 95% этанолом, полученный раствор спектрофотометрируют при 293 нм. Ошибка определения не превышает  $\pm 5\%$ .

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЕ ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ И ИНТЕРФЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА, УРАЦИЛА, ИМИДАЗОЛА, ИЗОХИНОЛИНА, НАФТАЦЕНА, СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ АЛИФАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АМИНОПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Г. В. АЛФИМОВА, Т. Ю. АРЧИНОВА, В. Г. БЕЛИКОВ, Э. Н. ЕРМОНЕНКО  
Е. В. КОМПАЦЕВА, И. Я. КУЛЬ, Ф. Э. СААВЕДРА, Н. В. СОЛОВЕЙ,  
С. Г. ТИРАСПОЛЬСКАЯ

Пятигорский фармацевтический институт

На кафедре фармацевтической химии Пятигорского фармацевтического института ведутся систематические исследования в области повышения точности инструментальных методов анализа. Повышение точности анализа достигнуто при использовании дифференциального метода фотометрического и интерферометрического измерений. Оптимальные области дифференциального определения находили способом Бастна и методом математического планирования эксперимента.

При спектрофотометрическом исследовании фармацевтических препаратов производных индола, имидазола, изохинолина, урацила, нафтацена и некоторых сложных эфиров алифатических кислот были изучены спектры поглощения растворов в воде, этаноле, 0,1 н. растворах соляной кислоты и едкого натра. Изменения в характере спектров поглощения кислых и щелочных растворов свидетельствуют о том, что в за-

висимости от pH среды в растворах находятся различные соотношения молекулярных и ионизированных форм препаратов.

С целью выбора оптимальных значений pH среды для спектрофотометрического анализа этих препаратов изучены их константы ионизации. По литературным данным известны константы ионизации гистидина гидрохлорида — 1,77; 6,07; 9,15; папаверина гидрохлорида — 7,9; пилокарпина гидрохлорида — 1,2; 7,09; 5-фторурацила — 8,04; фторафура — 7,9, что было подтверждено нами потенциометрическим и спектрофотометрическим способами. Впервые нами найдены потенциометрическим способом константы ионизации мексамина — 10,02 и 5-фторурацила — 12,09.

На основании изучения констант ионизации установлено, что оптимальными растворителями для анализа мексамина, папаверина гидрохлорида, сальсолина гидрохлорида, 5-фторурацила и фторафура являются кислые растворы, а для гистидина гидрохлорида — щелочные.

Нами изучено влияние двух факторов: концентрации препарата в растворе сравнения и в анализируемом растворе на относительную погрешность метода или на коэффициент вариации. Метод симплексного планирования эксперимента был использован для выбора оптимальных условий анализа арпенала, амедина, метамизила, мексамина, окситетрациклина гидрохлорида, папаверина гидрохлорида, сальсолина гидрохлорида, 5-фторурацила и фторафура.

Сравнение точности анализа этих препаратов методами непосредственной и дифференциальной спектрофотометрии показало, что использование дифференциального метода позволило повысить точность определений в 2—3 раза. Относительная погрешность при этом находится в пределах  $\pm 0,24$ —1,0%.

С целью упрощения методик дифференциального спектрофотометрического определения папаверина и сальсолина гидрохлоридов нами использованы твердые заменители растворов сравнения из оптического стекла. Как показали исследования, применение заменителей не приводит к изменению относительной погрешности, но уменьшает вероятность появления систематической ошибки.

Применение дифференциального фотоколориметрического метода определения фенацетина в препарате по реакции с концентрированной азотной кислотой также привело к уменьшению относительной погрешности в 1,8 раза по сравнению с непосредственным способом измерения.

Поиск оптимальной области дифференциального интерферометрического определения папаверина и сальсолина гидрохлоридов осуществляли, используя симплексное планирование эксперимента. Относительная погрешность при этом не превышает  $\pm 0,2\%$ , что в 6—7 раз меньше относительной погрешности непосредственного интерферометрического метода.

В оптимальных условиях проведен анализ лекарственных форм изучаемых препаратов методами дифференциальной фотометрии и интерферометрии.

#### ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ АЗОРОДАНИНОВ ДЛЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОСУЛЬФАНА

А. С. КВАЧ, В. Ф. КРАМАРЕНКО

Курский и Львовский медицинские институты

Согласно данным литературы, количественное определение уросульфана производят объемно-аналитическими методами и методами, основанными на измерении светопоглощения окрашенных растворов, полученных после окисления уросульфана феррицианидом калия или гипохлоритом натрия, при конденсации уросульфана с альдегидами и т. д. Фармакопеей СССР X-го издания принят нитритометрический метод количественного определения уросульфана.

Нами была изучена возможность использования роданина и четырех его производных (3-фенилроданина, 3-метилроданина, 3-β-карбокситетилроданина и 3-α, γ-дикарбокситетилроданина) в качестве реагентов для количественного спектрофотометрического определения уросульфана. Для этой цели мы производили диазотирование



уросульфана, а продукт диазотирования вводили в реакцию азосочетания с перечисленными роданинами.

Спектрофотометрические исследования продуктов диазотирования уросульфана и соединений, образующихся после сочетания соли диазония с каждым из упомянутых выше реагентов, показали, что при образовании азороданинов уросульфана и роданина (или его 3-замещенные производные) реагируют в соотношении 1:1. Исследование состава образующихся азороданинов производилось методами Остромысленского и Жоба, Гарвея и Меннинга, а также методом Асмуса.

При определении истинных молярных коэффициентов поглощения (Е) указанных соединений по методу Н. П. Комаря оказалось, что наибольшим молярным коэффициентом поглощения обладают растворы окрашенных соединений, полученных при использовании (в качестве азокомпонента реакции образования азороданинов) 3-а, γ-дикарбоксипропилроданина (Е-4,25·10<sup>4</sup>). Стабильность окраски раствора, полученного с применением 3а, γ-дикарбоксипропилроданина, также была самая высокая.

Поэтому при разработке метода спектрофотометрического определения уросульфана на основе реакции образования азороданина в качестве азокомпонента нами был использован 3а, γ-дикарбоксипропилроданин. При изучении условий выполнения указанной реакции мы установили, что время, необходимое для диазотирования уросульфана, время контакта образующейся соли диазония с 3а, γ-дикарбоксипропилроданином, а также избыточное количество нитрита натрия существенно не влияют на оптическую плотность окрашенных растворов. Максимальные значения оптической плотности окрашенных растворов наблюдались в тех случаях, когда азосочетание производится в интервале рН от 10,5 до 11,3.

С помощью спектрофотометра СФ-16 был снят спектр поглощения азороданина в видимой области. Максимум поглощения образующегося при этом окрашенного продукта реакции находится в области 498—502 нм. Стабильность окраски раствора около 45 минут.

Расчет содержания уросульфана в исследуемых пробах производили с помощью калибровочного графика, для построения которого нами был приготовлен стандартный раствор препарата в 1 н соляной кислоте, содержащий 400 γ уросульфана в 1 мл. Для приготовления стандартного раствора нами был использован препарат, отвечающий всем требованиям Фармакопеи СССР X-го издания. Растворы с меньшим содержанием уросульфана в 1 мл готовились путем соответствующего разведения стандартного раствора 1 н соляной кислотой.

Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера в пределах концентраций от 20 до 120 γ уросульфана в 25 мл конечного объема. Чувствительность метода — 20 γ препарата в пробе. Относительная ошибка этого метода составляет ±0,25%.

Расчет содержания уросульфана в пробах производили по калибровочному графику и по уравнению калибровочного графика ( $D = kx + b = 0,00796x + 0,10135$ ). Независимо от способа расчета результаты определений практически одинаковы.

Этот метод использован для определения уросульфана в порошках и таблетках. Относительная ошибка определения уросульфана в таблетках ± 0,49%.

#### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФЕЗИЛА ПО РЕАКЦИИ С РОДАМИНОМ 6Ж

И. Е. ШУМАКОВИЧ, Л. И. КОШЕЛЕВА, В. Т. САПЛЕВА, А. А. САВИНА

Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им.  
Е. И. Марциновского Министерства здравоохранения СССР, Москва

В последнее время в практике фармацевтического анализа нашли применение основные красители. Эти реагенты, имеющие высокие значения молярных коэффициентов поглощения, принадлежат к числу высокочувствительных реагентов.

Нами использован основной краситель — родамин 6Ж для количественного экстракционно-спектрофотометрического определения нового антигельминтного препарата ди-

фезила, представляющего собой соль четвертичного аммониевого основания и О-оксинафтойной кислоты. Метод основан на измерении интенсивности окраски ионного ассоциата аниона дифезила с катионом родамина 6Ж.

Проведено изучение спектров поглощения дифезила, родамина 6Ж и их ионного ассоциата. Небольшой сдвиг максимума поглощения ассоциата и свободного красителя не дает возможности определять продукт реакции в присутствии свободного красителя. Поэтому ассоциат переводят в органическую фазу экстрагированием толуолом.

Изучены условия образования и экстрагирования исследуемого ионного ассоциата: рН, избыток реагента, время перемешивания, соотношение объемов водной и органической фаз, постоянство оптической плотности продукта реакции дифезила с роданином 6Ж во времени.

Стехиометрическое отношение дифезила и родамина 6Ж в ионном ассоциате установлено методом непрерывных изменений и подтверждено методом ПМР — спектроскопией. Соотношение интегральных интенсивностей сигнала одного протона (88,37 м. д. синглет) молекулы О-оксинафтойной кислоты и сигнала трех метильных протонов карбозетоксигруппы родамина 6Ж (0,83 м. д., триплет) равно 1:3, что соответствует соотношению реагирующих компонентов 1:1.

На основании полученных данных разработан экстракционно-спектрофотометрический метод количественного определения дифезила с применением родамина 6Ж. Относительная ошибка ± 2,48%.

#### ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИГЕТИНА

Н. А. ОВЕСНОВА, О. А. ЕФРЕМЕНКО, Ф. М. ШЕЛЯКИН

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Сигетин (дикалиевая соль мезо-3, 4-ди-(п-сульфобензил) гексана) — отечественный препарат, применяемый в акушерской практике как родоускоряющее средство.

Сигетин образует с хромэтилпиразолом интенсивно окрашенное соединение фиолетового цвета, хорошо экстрагируемое хлороформом и дихлорэтаном, однако лучшим растворителем оказался хлороформ. Реакцию целесообразно проводить в фосфорнокислой среде, оптимальная концентрация фосфорной кислоты в водной фазе равняется 1,0—1,5 м. Для достижения максимальной оптической плотности необходим не менее чем 10-кратный молярный избыток красителя. Практически полная экстракция наблюдается при двукратном извлечении в течение трех минут. Степень однократного экстрагирования составляет в среднем 92%. Оптическая плотность экстрактов остается постоянной в течение 6 часов, а затем медленно уменьшается.

Спектр поглощения хлороформного раствора продукта реакции сигетина с хромэтилпиразолом имеет максимум при  $\lambda = 596$  нм. Молярный коэффициент поглощения равен  $1,1 \cdot 10^5$  ( $\lambda = 596$  нм). Методом изомолярных серий установлено, что молярные отношения при взаимодействии сигетина с хромэтилпиразолом равны 1:2.

Изученная реакция использована для количественного определения сигетина в порошке и ампулированном растворе. Содержание вещества определяли по калибровочному графику.

Результаты определения сигетина в порошке приведены в таблице 1.

Результаты определения сигетина в ампулированном растворе представлены в таблице 2.

Относительная ошибка при определении сигетина в порошке не превышает 1,4%, а в ампулированном растворе — 2,2%.



Таблица 1

## Определение сигетина в порошке

Навеска вещества (в г)	Оптическая плотность*	Найдено		Метрологические данные
		в г	в %	
0,4816	0,522	0,4835	100,4	$\bar{x}=99,7$ $S=1,34$ $S_{\bar{x}}=0,55$ $E_{0,95}=1,35$ $\frac{E_{0,95}}{\bar{x}}=1,4\%$
0,4172	0,455	0,4211	100,7	
0,4422	0,473	0,4382	99,1	
0,4046	0,433	0,4010	99,1	
0,4619	0,505	0,4674	101,2	

Таблица 2

## Определение сигетина в ампулированном растворе (1% — 2,0 мл)

Навеска вещества (в мг)	Оптическая плотность*	Найдено		Метрологические данные
		в мг	в %	
20,00	0,438	20,32	101,6	$\bar{x}=99,4$ $S=2,10$ $S_{\bar{x}}=0,86$ $E_{0,95}=2,18$ $\frac{E_{0,95}}{\bar{x}}=2,2\%$
	0,440	20,41	102,1	
	0,420	19,49	97,4	
	0,427	19,85	99,2	
	0,426	19,79	99,0	

\* Средняя из двух измерений.

## О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИНДОНА В АНАЛИЗЕ ФАРМПРЕПАРАТОВ

Л. А. ЧЕКРЫШКИНА, В. А. БАРЫШЕВА, Е. Н. ВОРОБЬЕВА

Пермский фармацевтический институт

Известно, что соединения, содержащие первичную аминогруппу (ПАГ), образуют с карбонильными соединениями окрашенные основания Шиффа. Нами изучена возможность применения ангидро-бис-индандиола (биндона) для идентификации фармацевтических препаратов, содержащих ПАГ: сульфаниламидов (стрептоцида, сульфадимезина, этазола, сульфацила, уросульфана, сульгина) и производных п-аминобензойной кислоты: анестезина, новокаина и новокаиамида. Перечисленные соединения в уксуснокислом растворе при непродолжительном нагревании образуют окрашенные в интенсивно-синий цвет (при малых концентрациях — в зеленый) основания Шиффа.

Нами установлена оптимальная концентрация биндона, время нагревания и чувствительность реакции для каждого препарата.

Методика определения.

В пробирку помещают 1 мл насыщенного раствора биндона в конц. уксусной кислоте, добавляют несколько кристалликов препарата (не более 0,01 г) и нагревают на кипящей водяной бане необходимое время. Если имеется раствор исследуемого вещества, то его выпаривают досуха. Появляется фиолетовое окрашивание раствора, при охлаждении переходящее в синее. Окраска устойчива в течение длительного времени (несколько суток) и не изменяется при добавлении конц. уксусной кислоты, хлороформа, метанола и этанола; при добавлении эфира, диоксана и ацетона становится фиолетовой, формамида и диметилформамида — малиновой.

В табл. 1 приведены открываемый минимум и время нагревания препаратов, содержащих ПАГ, с биндоном.

Таблица 1

Препарат	Открыв. мин. мкг.	Время нагрев. мин.	Препарат	Открыв. мин. мкг.	Время нагрев. мин.
Анестезин . . . . .	20	2	Сульфадимезин . . . . .	40	9
Новокаин . . . . .	20	5	Сульфацил . . . . .	50	12
Новокаиамид . . . . .	10	1,5	Этазол . . . . .	50	13
Сульгин . . . . .	20	4	Стрептоцид . . . . .	20	4
Норсульфазол . . . . .	30	7	Уросульфан . . . . .	30	7

Как видно из таблицы скорость образования окрашенного продукта различна: наименьшая у новокаиамида, наибольшая у этазола. Различную скорость образования оснований Шиффа можно объяснить природой заместителей в бензольном кольце, содержащем аминогруппу.

Замечено, что при pH=4,5—5,5 гидрохлориды препаратов, содержащих ПАГ — новокаин и новокаиамид, образуют экстрагирующиеся хлороформом, бензолом, четыреххлористым углеродом, дихлорэтаном и толуолом окрашенные в зеленый цвет продукты. Это свойство можно использовать для идентификации указанных соединений в присутствии оснований, содержащих ПАГ, по следующей методике:

в пробирку помещают 1 мл 0,15% хлороформного раствора биндона, 1 мл 0,05% водного раствора гидрохлорида первичного амина и 1 мл буферного раствора с pH=4,5—5,5, встряхивают. Хлороформный слой окрашивается в зеленый цвет, водный приобретает розовую окраску. (Буферный раствор можно заменить 0,01н раствором NaOH).

Экстракционный вариант реакции может быть применен для количественного определения, т. к. он прост в выполнении и достаточно чувствителен.

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ФОТОТУРБИДИМЕТРИИ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

А. И. СИЧКО

Тюменский медицинский институт

Фототурбидиметрия нашла применение в анализе некоторых неорганических и органических веществ, в том числе и лекарственных препаратов. Однако, работ по данному вопросу еще недостаточно.

Не в полной мере освещены такие вопросы, как: погрешность, измерения оптических плотностей, влияние различных факторов на точность анализа, пути повышения точности, зависимость светопропускания от степени дисперсности осадка и др.

Нами теоретически выведены и практически проверены формулы расчета кюветной и инструментальной ошибок, а также ошибки в вычислении углового коэффициента и измерении оптических плотностей. Анализ проводили с помощью спектроколориметра «Spekol», который имеет приставку для фототурбидиметрии и широко используется в химических лабораториях СССР.

Проверка проводилась с препаратами, производными фенотиазина (аминазин, дипразин, динезин, хлоразинин и трифтазин), сложными эфирами карбоновых кислот (спазмолитин, дипрофен, тифен и апрофен), а также некоторыми солями четвертичных аммониевых оснований (гексоний, пентамин, прозерин). В качестве реактива использовали фосфорно-вольфрамовую кислоту. Данные представлены в таблице.



Таблица

Ошибки фототурбидиметрического анализа

Препарат	Ошибки, в %					Препарат	Ошибки, в %				
	инструментальная	кюветная	измеренных оптических плотностей	вычисления углового коэффициента	общая		инструментальная	кюветная	измеренных оптических плотностей	вычисления углового коэффициента	общая
Аминазин	0,15	0,65	0,34	0,40	1,64	Дипрофен	0,18	0,71	0,37	0,50	1,76
Дипразин	0,19	0,74	0,37	0,62	1,92	Тифен	0,18	0,68	0,38	0,62	1,86
Динезин	0,19	0,74	0,35	0,53	1,81	Апрофен	0,18	0,67	0,35	0,42	1,62
Хлорацизин	0,18	0,74	0,39	0,61	1,94	Гексоний	0,17	0,70	0,36	0,56	1,79
Трифазин	0,16	0,70	0,39	0,55	1,80	Пентамин	0,20	0,74	0,36	0,51	1,81
Спазмолитин	0,18	0,72	0,35	0,57	1,86	Прозерин	0,20	0,73	0,38	0,46	1,77

Из таблицы видно, что ошибки находятся соответственно в пределах: кюветная 0,65—0,74%, инструментальная 0,15—0,20%, измерения оптических плотностей 0,34—0,39%, вычисления углового коэффициента 0,40—0,62%. Таким образом, суммарная погрешность анализа препаратов составляет 1,62—1,94, что не уступает точности анализа некоторых препаратов экстракционно-фотометрическим методом.

Нами построены экспериментальные кривые погрешностей измерения оптических плотностей и для сравнения теоретические кривые по Шмидту.

По полученным кривым сделали вывод, что оптимальный интервал измерений оптических плотностей, при котором ошибка не превышает удвоенного значения минимальной, равен 0,15—1,45 (общепринятый 0,20—0,80). Кроме того, анализ с ошибкой 1,76%, соответствующей  $2\Delta$  мин. по кривой Шмидта, возможно до значений  $D=1,6$ . Эти данные имеют практический интерес и показывают, что анализ можно проводить с большими концентрациями, не прибегая к разведению.

Такое расширение оптических плотностей мы объяснили тем, что при выводе формул ошибок анализа, необходимо учитывать ошибки при установке прибора на нулевое и 100% пропускание. Наши данные по фототурбидиметрии хорошо согласуются с литературными по спектрофотометрированию истинных растворов.

Для повышения точности анализа использовали дифференциальную фототурбидиметрию. Разработали оптимальные условия анализа. Выведены формулы оптимальных погрешностей, при которых погрешность анализа минимальна и минимальная погрешность с учетом граничного показателя шкалы пропускания. Показано, что дифференциальную фототурбидиметрию выгодно применять в анализе лекарственных препаратов, используя даже приборы с большой инструментальной ошибкой. Точность анализа при этом повышается в 1,5—2,5 раза. Дифференциальная фототурбидиметрия не уступает экстракционной фотометрии истинных растворов по точности.

Таким образом, нами впервые сделана попытка применения основного закона светопоглощения для вывода формул ошибок в исследовании дисперсных сред и их практической проверки. Для повышения точности анализа применена дифференциальная фототурбидиметрия.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИМЕДРОЛА И ПЛАТИФИЛЛИНА С ПОМОЩЬЮ АМИНОНА

В. Х. ЗАЛЬЦБЕРГ, О. Н. БОГОСЛОВСКАЯ, Т. Н. НИКУЛИНА

Пермский государственный фармацевтический институт

Предлагаемый метод количественного определения димедрола и платифиллина основан на способности их давать комплексные окрашенные соединения с бис-(4-диметиламинофенил)-(1-п-сульфофенил)-3-метилпиразолон-5-ил)-карбинолом, экстрагирующиеся органическими растворителями.

Для выяснения оптимальных условий экстракции димедрола и платифиллина были изучены: зависимость извлечения от кислотности среды, природы растворителя, количества реагента, объемов фаз.

Нами установлено:

1. Из исследованных растворителей (бензол, хлороформ, дихлорэтан) лучшим экстрагентом оказался хлороформ. Практически полная экстракция димедрола и платифиллина наблюдалась при однократном извлечении. Окраска хлороформного экстракта очень устойчива, не меняется в течение нескольких часов. Цвет экстракта желто-оранжевый. Молярный коэффициент погашения  $4 \cdot 10^4$  для димедрола,  $4,5 \cdot 10^4$  — для платифиллина.

2. Был выявлен максимум в спектрах поглощения хлороформных экстрактов обоих препаратов, он находится в пределах 465—470 нанометров.

3. Проведенные исследования показали, что наиболее полное извлечение димедрола наблюдается при pH=4—6, а платифиллина при pH=5—6.

4. Полнота экстракции димедрола и платифиллина достигается при использовании не менее, чем трехкратного избытка реагента.

5. Методами насыщения и изоляционных серий найдено соотношение между препаратами и аминомом в извлекающихся комплексных соединениях, оно равно 1:2.

С целью выяснения соответствия окрашенных экстрактов закону Бугера-Ламберта-Бера были построены калибровочные графики для димедрола и платифиллина с учетом найденных оптимальных условий. Для этого использовали стандартные растворы препаратов (10 мкг в 1 мл). Калибровочные графики строили по единой методике: в делительную воронку емкостью 100—300 мл вводили раствор, содержащий от 10 до 80 мкг исследуемого препарата, ацетатный буфер с pH=5,0—5,5, необходимое количество раствора реагента, в качестве экстрагента добавляли хлороформ. Содержимое воронки встряхивали 2 минуты и после отстаивания измеряли оптическую плотность хлороформного слоя на ФЭК-56 с синим светофильтром № 4. В качестве раствора сравнения использовали хлороформный экстракт холостой пробы, содержащей те же реактивы и в таком же количестве.

При разработке методики определения димедрола и платифиллина в лекарственных формах было установлено, что крахмал, тальк, сахар, борная кислота, аналгин, люминал, теофиллин, в сочетании с которыми применяются платифиллин и димедрол в медицинской практике, введенные в количестве до 0,5 г, не влияют на оптическую плотность хлороформного экстракта. Следовательно, отделение вышеуказанных веществ при данном методе анализа не является обязательным.

Определение димедрола и платифиллина в лекарственных смесях проводили следующим образом. Навеску растертой лекарственной формы растворяли в мерной колбе из расчета 0,01—0,08 мг определяемого вещества в одном мл раствора. Из приготовленного раствора брали 5 мл, помещали в делительную воронку и проводили определение по методике, по которой строился калибровочный график.

По разработанной методике проведено определение димедрола и платифиллина в чистом виде и лекарственных формах. В качестве примера приводим результаты определения платифиллина в смеси с аналгином. (Таблица).

Содержание платифиллина в порошке, г	Найдено платифиллина в порошке		Метрологические данные
	г	%	
0,0020	0,0019	95,0	$\bar{x}=97,0$
0,0020	0,0020	100,0	$S=2,73$
0,0020	0,0019	95,0	$S_{\bar{x}}=1,22$
0,0020	0,0019	95,0	$E_{\alpha}=3,13$
0,0020	0,0020	100,0	$A = \pm 3,22$



## О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХРОМПИРАЗОЛА II В АНАЛИЗЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В. Х. ЗАЛЬЦБЕРГ, В. П. ЖИВОПИСЦЕВ

Пермский государственный фармацевтический институт

Хромпиразол II бис-(4-метилбензиламинофенил)-антипирилкарбинол известен в органическом анализе как реактив для фотометрического определения малых количеств кадмия, галлия, рения, ртути, сурьмы, для титриметрического определения кадмия, молибдена. Хромпиразол II является высокочувствительным реактивом.

Нами была изучена реакция хромпиразола II с веществами органического характера, а именно лекарственными веществами, с целью разработки качественных и количественных методов их определения.

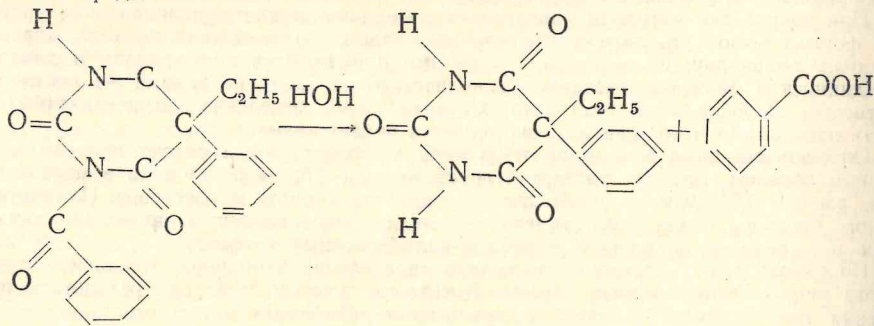
В водном растворе хромпиразол II способен образовывать с некоторыми лекарственными веществами, имеющими кислотную функцию, соединения хорошо растворимые в органических растворителях, например, бензоле. Извлекающиеся соединения — соединения типа ионных ассоциатов, получаются вследствие процесса обычного солеобразования.

Была проверена способность хромпиразола II к экстракции с 25 препаратами. Интенсивное фиолетовое окрашивание бензольного экстракта наблюдалось при извлечении салициловой, ацетилсалициловой, фенилсалициловой, бензойной кислот, из производных барбитуровой кислоты — бензонала, а также нафтамона, прозерина, бензогексония.

Проведенные исследования позволили разработать ряд методов с использованием хромпиразола II. Разработаны методы качественного определения бензонала, анальгина и количественного определения нафтамона и бензогексония.

Качественное определение бензонала.

Хроматографический анализ подтвердил полный гидролиз бензонала в кислой и щелочной среде:



Образующаяся бензойная кислота реагирует с хромпиразолом II. Продукт реакции растворяется в бензоле, окрашивая его в интенсивный фиолетовый цвет.

Методика определения. Бензонал в количестве 0,001 г и выше вносят в пробирку, растворяют в 0,1 н. растворе NaOH (1—2 мл), добавляют 2—3 мл 0,05% раствора бис-(4-метилбензиламинофенил)-антипирилкарбинола на 2 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем в пробирку вводят 2—3 мл бензола и содержимое встряхивают. Бензольный слой окрашивается в интенсивный фиолетовый цвет. По предлагаемой методике можно проводить определение бензонала в смеси, содержащей барбитал и фенобарбитал.

Количественное определение нафтамона.

Метод основан на реакции взаимодействия нафтамона с хромпиразолом II и последующем извлечении окрашенного продукта в бензольный слой.

Для выяснения оптимальных условий экстракции нафтамона были изучены: зависимость извлечения от кислотности среды, от природы растворителя, от количества

реагента, от объемов фаз. Проведенные исследования показали, что наиболее полное извлечение нафтамона происходит при pH=2—6. Так как при pH=5—6 наблюдается заметное извлечение хромпиразола II, то в последующем поддерживался pH=3 введением фосфатного буфера.

При разработке методики экстракционно-фотометрического определения нафтамона учтены все проведенные ранее исследования (влияние количества красителя, реакции среды, времени экстракции и другие факторы).

Методика определения. Около 0,01 г порошка нафтамона (точная навеска) растворяют при нагревании в 5—8 мл этанола, переносят в мерную колбу емкостью 100 мл и доводят объем до метки дистиллированной водой. Для анализа берут 5 мл (точный объем) приготовленного раствора, помещают в делительную воронку, прибавляют 5 мл 0,05% раствора хромпиразола II, 15 мл буферного раствора с pH=3 и 10 мл бензола. Содержимое воронки встряхивают 2 минуты, после отстаивания зачерпывают оптическую плотность бензольного экстракта на ФЭК-56 с оранжевым светофильтром № 7 в кювете с  $l=10,040$ . В качестве раствора сравнения используют бензольный экстракт холостой пробы, содержащей все компоненты кроме нафтамона. Содержание нафтамона находят в анализируемых пробах по калибровочному графику, построенному путем измерения оптической плотности стандартного раствора нафтамона, проведенного через все стадии анализа.

Таблица

Взято нафтамона, мг	Найдено нафтамона		Метрологические данные
	мг	%	
0,5000	0,4900	98,0	$\bar{x}=98,4\%$ $S=2,45$ $S\bar{x}=1,08$ $E\alpha=2,7$ $A=\pm 2,74\%$
0,5000	0,4910	98,2	
0,5000	0,4940	98,8	
0,5000	0,4900	98,0	
0,5000	0,4950	98,9	
0,5000	0,4950	98,9	

По данной методике было проведено определение нафтамона в порошке (таблица). Относительная ошибка определения  $\pm 2,74\%$ .

## ФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА

Л. П. ХАБАРОВА, А. А. ХАБАРОВ, В. И. ТРУХИНА

Читинское медицинское училище, Читинский медицинский институт, Пермский фармацевтический институт

Задача нашей работы состояла в том, чтобы разработать для производных изохинолина общую качественную реакцию, которую в свою очередь можно было бы в дальнейшем использовать для методики флуориметрического определения.

Почти все изучаемые соединения флуоресцируют в кристаллическом состоянии (исключение составляет сольсалидин), но не флуоресцируют или флуоресцируют в водном растворе очень слабо (за исключением сольсалидина, который обладает яркой флуоресценцией в водном растворе).

Нами найдено, что производные изохинолина в кислой среде с раствором перманганата калия образуют флуоресцирующие соединения, интенсивность которых можно использовать для количественного определения их в лекарственных смесях (см. таблицу).



Таблица

Препарат	Цвет флуоресценции	
	в кристаллическом состоянии	с раствором перманганата калия в кислой среде
Папаверина г/х	слабо голубой	ярко светло-голубой
Сальсолина г/х	нет	ярко-голубой
Сальсолина г/х	слабо голубой	зеленовато-голубой
Но-шпа г/х	желтый	ярко-голубой
Котарнина г/х	салатный	ярко-голубой
Берберина б/с	желтый	ярко-голубой
Эметина г/х	голубоватый	ярко-голубой

На основе данной реакции нами разработаны методики количественного определения папаверина г/х, сальсолина г/х, но-шпа г/х и эметина г/х. Для чего предварительно изучались их спектры возбуждения и излучения флуоресценции, влияния pH среды, раствора перманганата калия и зависимость между концентрацией изучаемых препаратов и интенсивностью флуоресцирующих соединений, образованных после окисления в кислой среде перманганатом калия.

Прямая зависимость между интенсивностью флуоресценции, образующегося соединения и концентрацией изучаемых соединений лежит для папаверина гидрохлорида от 1 до 70 мкг/мл; сальсолина гидрохлорида от 0,1 до 400 мкг/мл; но-шпа гидрохлорида от 0,02 до 14 мкг/мл; эметина гидрохлорида от 0,1 до 35 мкг/мл.

Используя предложенную методику, мы определяли папаверина гидрохлорид в препарате «Теодибаверин»; сальсолина гидрохлорид в смеси: Теобромин 0,25, Амидопиридин 0,3 и Сальсолина гидрохлорид 0,03; но-шпа в таблетках никшошпан; эметина гидрохлорид в 1% растворе эметина гидрохлорида для инъекций.

Истинное значение определяемой величины для папаверина г/х лежит:  $a = 0,02044 \pm 23,8 \cdot 10^{-4}$  г.

для сальсолина г/х:  $a = 0,0307 \pm 9,8 \cdot 10^{-4}$  г;

для но-шпа г/х:  $a = 0,07828 \pm 8,6 \cdot 10^{-4}$  г;

для эметина г/х:  $a = 0,01014 \pm 6,7 \cdot 10^{-4}$  г.

### ФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРА-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (ПАСК) В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Л. П. ПАВЛЮЧЕНКОВА

Хабаровский медицинский институт

В настоящей работе приведены данные о применении выбранных условий флуоресценции для исследования ПАСК в биологических жидкостях.

С целью очистки ПАСК, выделенной из мочи и крови (искусственные смеси), проводили хроматографическое разделение препарата и биокомпонентов в тонких слоях сорбента. В качестве сорбента использовали силикагель марки ЛБ/40м. Хроматографическое разделение осуществляли в системе хлороформ-метанол-уксусная кислота (60:10:5). Детекцию проводили подкисленным 5% раствором пара-диметиламинобензальдегида в этаноле по желтому окрашиванию пятен. Биокомпонент мочи и сыворотки крови в указанной системе имеет  $R_f$  в пределах 0,45—0,50; ПАСК— $R_f$  0,79—0,82.

Идентичность элюированного с хроматограммы препарата подтверждали, кроме величины  $R_f$ , спектром флуоресценции. Чтобы характеризовать метод флуориметрического определения ПАСК в биологических жидкостях, мы предварительно провели определение водного раствора препарата тем же способом. Получив удовлетворительные результаты, мы предлагаем следующие методики количественного флуориметрического определения ПАСК в моче и крови.

**Определение в моче.** На хроматографические пластинки наносили в виде двух полос по 50, 100 и 150 мкг ПАСК в моче (искусственные смеси). Хроматографировали, идентифицировали и определяли размер и положение пятен на одной половине хроматограммы. С другой половины хроматограммы снимали слой силикагеля, содержащий ПАСК, элюировали 10 мл (дробно) концентрированной серной кислоты, центрифугировали, раствор декантировали в пробирки от флюорометра ЭФ—ЗМА и измеряли интенсивность флуоресценции при выбранных ранее светофильтрах. Содержание препарата находили по калибровочной кривой с учетом разведения.

**Определение в крови.** В искусственную смесь (кровь, содержащую ПАСК) добавляли трихлоруксусную кислоту и центрифугировали. На хроматографические пластинки наносили по 50, 100, 150 мкг ПАСК (0,5; 1,0 и 1,5 мл центрифугата), далее определение и расчет проводили, как и при исследовании ПАСК в моче.

В результате статистической обработки было установлено, что данным методом можно обнаружить в среднем 75% препарата в моче и 71,5% — в крови.

### ФЛЮОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОНАХЛАЗИНА

С. В. МАЛАХОВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Нами исследована возможность применения флуоресцентной фотометрии для количественного анализа нового оригинального препарата, производного фенотиазина-нонахлазина, синтезированного в НИИ Фармакологии АМН СССР и обладающего выраженным коронарорасширяющим эффектом.

Известно, что кислотные красители, в молекуле которых имеется не менее 4-х атомов галогенов, способны взаимодействовать с азотосодержащими соединениями основного характера с образованием флуоресцирующих продуктов.

При выяснении оптимальных условий были проделаны качественные пробы с имеющимися кислотно-основными индикаторами, в состав которых входят от 2-х до 4-х атомов галогена: бромфеноловый синий, бромкрезоловый зеленый, бромтимоловый синий.

Результаты показали, что только продукт взаимодействия нонахлазина с бромкрезоловым зеленым способен флуоресцировать в УФ-свете.

0,12% раствор красителя готовился на ацетатном буфере pH 1,0 с последующей очисткой хлороформом.

Для экстрагирования продукта взаимодействия использовался хлороформ, поскольку интенсивность флуоресценции комплекса «нонахлазин-бромкрезоловый зеленый» в метилхлориде, дихлорэтане, изоамиловом спирте, циклогексане ниже интенсивности флуоресценции хлороформных извлечений. (Для полноты извлечения необходимо двукратное экстрагирование хлороформом по 5 мл).

Экспериментально установлено, что объем водной фазы не должен превышать объема органической фазы более чем в 1,5 раза.

Линейная зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации препарата наблюдается от 0,2 до 1,2 мкг/мл хлороформа.

Для определения концентрации нонахлазина был применен метод сравнения интенсивности флуоресценции исследуемого и стандартного раствора. В качестве рабочего стандарта использовался порошок нонахлазина, который отвечал требованиям временной фармакопейной статьи.

В результате выбора оптимальных условий флуориметрического определения нонахлазина нами предлагается методика количественного определения изучаемого препарата в порошке и в таблетках, покрытых оболочкой.

Разработанная методика позволяет определить количество нонахлазина в порошке и таблетках с  $A_{0,71} = 99,99 \pm 1,94$ ;  $A_{0,71} = 98,98 \pm 2,04$  соответственно.



## ФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОВКАИНА, ДИПИРИДАМОЛА, МЕТОТРЕКСАТА И ВИТАМИНА В<sub>1</sub>

А. А. ХАБАРОВ, Л. В. ЧИРКОВА, С. Ц. ДОРЖИЦЕРЕНОВА

Читинская областная контрольно-аналитическая лаборатория и Читинский медицинский институт

Известно, что азотная кислота и ее растворы являются сильными гасителями флуоресценции органических соединений, однако, совкаина гидрохлорид, имеющий собственную голубую флуоресценцию в кристаллическом состоянии и водном растворе, изменяет ее на синюю в растворе азотной кислоты. Это позволило использовать данную флуоресценцию для идентификации совкаина в ряде лекарственных форм.

Было изучено влияние концентрации раствора азотной кислоты на интенсивность флуоресценции совкаина. Найдено, что концентрация азотной кислоты от 0,5 до 2 н не сказывается на интенсивности флуоресценции совкаина. Прямая зависимость между концентрацией совкаина и его интенсивностью флуоресценции лежит от 3 до 160 мкг/мл в 1 н растворе азотной кислоты, что позволяет определить содержание совкаина как 0,5% в растворе для инъекций, так в растворе, содержащем новоканин и адреналин, без от деления.

Дипиридамо л в кристаллическом состоянии флуоресцирует желто-зеленым цветом, а в водном и спиртовом растворах флуоресцирует зеленым цветом. Наибольшая интенсивность флуоресценции дипиридамола лежит при рН 10,5—11,5.

Найдена прямая зависимость между интенсивностью флуоресценции и его концентрацией, как в водном, так и спиртовом растворах. Этот интервал находится в водном растворе от 0,1 до 73 мкг/мл, а в спиртовом от 0,04 до 80 мкг/мл дипиридамола при рН 11.

Это позволило разработать количественное определение дипиридамола в таблетках по 0,025 г и 0,5% растворе для инъекций. Предварительно было установлено, что наполнитель, входящий в таблетки, не влияет на интенсивность флуоресценции.

Мы исследовали возможность применения для идентификации метотрексата фармакопейную флуоресцентную реакцию для фолиевой кислоты раствора перманганата калия в кислой среде с образованием голубой флуоресценции.

Найдено, что метотрексат образует с раствором перманганата калия в кислой среде при нагревании ярко-голубую флуоресценцию. Выявив влияние концентрации перманганата калия, серной кислоты и времени нагревания, а также зависимости между концентрацией и интенсивностью флуоресценции, образующегося в результате реакции соединения, интервал которой лежит от 0,1 до 30 мкг/мл, разработана методика флуориметрического определения метотрексата в таблетках по 0,0025.

Для определения тиамин а в лекарственных препаратах предложен флуориметрический метод, основанный на окислении его до тиохрома, флуоресцирующего ярко голубым цветом.

Используя этот метод, нами разработана методика определения тиамин а бромид а в растворе полиглюкина, для чего первоначально выявлена прямая зависимость интенсивности флуоресценции между концентрацией тиамин а и образующегося в результате реакции тиохрома. После экстракции изобутиловым спиртом этот интервал лежит от 0,1 до 0,8 мкг/мл.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ Р

А. Я. ЦЕЙТИНА, М. Б. ЖДАНОВА, И. С. ЖИВОТОВСКАЯ

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств

В настоящее время отечественная промышленность выпускает ряд препаратов витамин а Р (биофлавоноидов) — рутин, комплекс чайных катехинов, кверцетин, препараты из цитрусовых и черноплодной рябины, ликвиритон, фламин и другие.

Целью данной работы явилось изучение возможности использования физико-химических методов для определения некоторых витамин а группы Р.

Для определения суммы катехинов в препарате из листьев чая и его таблетках с аскорбиновой кислотой разработан метод, основанный на реакции фенольных оксигрупп с железом-тарtratoным комплексом. Выраженный максимум поглощения полученного окрашенного комплекса в присутствии 0,1 мол раствора фосфатного буфера рН 8,2—8,3 обнаружен в области 540—550 нм.

В качестве стандартного образца используется галловая кислота.

Разработанный метод включен в нормативно-техническую документацию на препарат витамин а Р из листьев чайного растения и таблетки витамин а Р из листьев чайного растения и аскорбиновой кислоты.

Для определения флаванона гесперидина, являющегося основным активным веществом в препаратах витамин а Р из цитрусовых, предлагаются колориметрический и полярографический методы.

Характерной реакцией флаванонов является реакция щелочного расщепления, протекающая с раскрытием гетероциклического ядра и образованием халконов, имеющих ярко-желтое окрашивание, пригодное для фотометрирования.

Растворение препаратов проводят в смеси пиридин-метанол (1:1) или в 90% водном растворе этиленгликоля с добавлением едкого натра. Развивающаяся стабильная желтая окраска раствора имеет максимум поглощения в области 360—370 нм. В качестве стандартного образца использовался гесперидин.

Для определения гесперидина в препаратах витамин а Р из цитрусовых полярографическим методом используется производная полярография.

Полярографические кривые снимают на фоне 0,2 мол раствора фосфатного буфера рН 7,4—7,6. Концентрация гесперидина — около  $2 \cdot 10^{-4}$  моля. Потенциал пика волны в этих условиях  $E_p = -1,50 \div -1,55$  в. (относительно НКЭ).

Весьма перспективно применение полярографического метода для количественного определения рутин а и кверцетин а.

Удобным фоном, дающим четкие полярографические волны, является смесь этилового спирта и 0,4 мол раствора хлористого аммония (1:1). Концентрация указанных веществ составляет около  $2 \cdot 10^{-4}$  —  $3 \cdot 10^{-4}$  моля.

Потенциал полуволны рутин а и кверцетин а в этих условиях  $E_{1/2}$  составляет около 1,5 в.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ И МЕХАНИЗМА ГИДРОЛИЗА НЕКОТОРЫХ N-ГЛИКОЗИЛАМИНОВ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Р. Д. ГРЕШНЫХ

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Исследования реакции гидролиза N-гликозиламинов до настоящего времени не дают исчерпывающих представлений о механизме данной реакции, имеющей важное биологическое значение, поскольку N-гликозиды могут синтезироваться в живых организмах как метаболиты различных ядов, а также они являются структурной единицей биологически важных природных полимеров. Синтетические N-гликозиды привлекают внимание химиков и как потенциальный источник новых лекарственных соединений. Как известно, введение сахарного остатка в фармацевтические препараты изменяет их свойства: выгодно увеличивается растворимость, значительно снижается токсичность, а также может изменяться и терапевтическое действие исходного препарата.

Факторы, наиболее затрудняющие изучение реакции гидролиза N-гликозиламинов—это недостаточное исследованная структура самих N-гликозидов, трудность определения свободных сахаров в присутствии негидролизованного гликозиламина и реакции аномеризации и мутаротации нередко сопровождающие гидролиз. Авторы, исследовавшие реакцию гидролиза N-гликозидов поляриметрическим, спектрофотометрическим и другими методами, предполагали, что реакция гидролиза, так же как и реак-



ция аномеризации этих соединений, следует через образование промежуточного продукта, имеющего форму основания Шиффа. Но выше названные методы исключали детальное исследование механизма гидролиза, т. к. не давали возможности определить вообще какие-либо промежуточные продукты.

Для экспериментального доказательства существования промежуточного продукта гидролиза *N*-гликозидов типа основания Шиффа (ациклической формы *N*-гликозидов) нами использовался полярографический метод.

Изучено полярографическое поведение *N*-бутилглюкозиламина в фосфатном буфере в широком интервале рН (1—12) при температуре 33,6°C.

Найдено, что *N*-бутилглюкозиламин дает кинетическую волну при потенциале 1,0—1,2 в при рН 1—7 и 1,2—1,4 в при рН 8—12. Величина тока не зависит от высоты ртутного столба над капельным электродом и имеет высокий температурный коэффициент. Энергия активации 12 000 кал/моль.

Доказано, что полярографически активным соединением, ответственным за возникновение кинетической волны, является протонированная форма основания Шиффа — иммониевый ион, что подтверждает предположение, что реакция гидролиза и реакция мутаротации могут включать образование промежуточного продукта в виде иммониевого иона.

Определено, что *D*-глюкоза, получающаяся при гидролизе исследованного *N*-глюкозиламина, дает также кинетическую волну, но величина кинетического тока сахара, определяемая скоростью восстановления альдегидной формы, во много раз меньше величины кинетического тока самого *N*-глюкозиламина.

Для подтверждения, что уменьшение кинетической волны и следовательно уменьшение концентрации исходного вещества во времени соответствует гидролизу или другим процессам, например, мутаротации, проведено исследование кинетики гидролиза *N*-бутилглюкозиламина с анализом одного из конечных продуктов гидролиза — бутиламина. Последний дает продукт конденсации с изомаляльным альдегидом типа основания Шиффа, который восстанавливается на ртутном капельном электроде в фосфатном буфере при рН 10,6 с потенциалом полуволны 1,6—1,7 в.

Расчитаны константы скорости реакции гидролиза *N*-бутилглюкозиламина при рН 1—12 и определена зависимость константы скорости от рН.

Сопоставление данных, найденных по двум независимым методам, дает возможность определить некоторые детали механизма гидролиза *N*-гликозидов в зависимости от рН.

## К ВОПРОСУ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ СУЛЬФИТОВ К НЕПРЕДЕЛЬНЫМ АЛЬДЕГИДАМ

Н. В. КОКОРЕВА, Т. С. ЦУРКАН

Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Целью данной работы являлось определение чистоты веществ и полноты протекания химического взаимодействия с помощью полярографии. Объектом изучения была выбрана реакция присоединения гидросульфита натрия к акролеину. Эта реакция находит широкое применение в синтезе для связывания карбонильных соединений, а также в их качественном и количественном анализе и представляет большой интерес с точки зрения выяснения этапов реакции и состава образующихся продуктов.

Указанная реакция зависит от многих факторов — концентрации реагирующих веществ, рН, порядка прибавления реагентов, температуры. Согласно литературным данным, касающимся полярографического определения непредельных альдегидов и, в частности, акролеина, восстановление легко протекает в кислых фонах. Для акролеина отмечается одна полуволна  $E_{1/2} = -0,85$  в, не изменяющаяся во времени. В щелочных фонах идет полимеризация, которая препятствует полярографическому определению.

Данная работа проводилась на полярографе ППТ-1 с ртутно-капельным катодом, в постоянноточковом режиме. Первоначально было изучено полярографическое определение исходных продуктов в различных средах. Были установлены наиболее благо-

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ ПОТЕНЦИОСТАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

В. З. ЛОКШТАНОВ, А. И. УДАЛОВ, Л. Н. КАСПАРЯН

Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Настоящая работа проведена, прежде всего, с целью изыскания возможных путей электролиза производных кумарина, которые обладают большой биологической активностью и находят применение в фармации.

Нами использовался потенциостат марки П-5827М, трехэлектродная электрохимическая ячейка с разделенными, при помощи стеклянной мембраны, катодным и анодным отделениями. Изучались процессы восстановления и окисления кумарина на гладком платиновом электроде в растворах следующего состава: кумарин—0,01 н., хлористый литий — 1 н. и —пропиловый спирт — 50 об.%, вода — 50 об.%. Присутствие спирта необходимо для увеличения растворимости кумарина, а хлористый литий вводился для увеличения электропроводности раствора. Время электролиза в большинстве опытов—15 часов. Во время электролиза раствор непрерывно перемешивался магнитной мешалкой. Электродом сравнения во всех случаях был насыщенный хлорсеребряный электрод. Вспомогательным электродом служила гладкая платиновая проволока. Все растворы готовились на бидистиллированной воде. Все реактивы были марки не меньше «ЧДА». У исследуемого раствора во время электролиза рН поддерживался в пределах  $7,0 \pm 0,5$ .



Разделение и идентификацию продуктов электролиза проводили методами тонкослойной хроматографии, УФ-спектроскопии и, в некоторых случаях, масс-спектрометрии. Для тонкослойной хроматографии в качестве адсорбента использовался силикагель марки L—40/100 производства СССР. Состав подвижной фазы: петролейный эфир — диэтиловый эфир—толуол—метанол—ледяная уксусная кислота в объемном соотношении: 4:4:1:1:0,5. Обнаружение зон проводилось в хроматоскопе при длине волны 256 нм. Идентификация веществ в зонах производилась, как при помощи эталонных веществ, так и по данным УФ-спектроскопии. Зоны с хроматограммы элюировались метанолом. УФ-спектры снимались на спектрофотометре СФ-4 в метанольном растворе и сравнивались со стандартными спектрами. В некоторых случаях зоны с пластины соскабливались и данный образец адсорбента с веществом анализировался на масс-спектрометре марки МИ-1305 (с приставкой СИ-01). Компоненты, присутствующие в зоне (в частности, о-оксикоричная кислота и кумарин) идентифицировались при помощи предварительно снятых масс-спектров чистых веществ.

Восстановление кумарина на платине исследовалось, в основном, при потенциале электрода — 2в. При таком потенциале электрода кумарин разряжается на предельном токе. При этом образуется несколько продуктов электролиза, которым на тонкослойной хроматограмме соответствует значение —  $Rf_1:Rf_2 = 0,067; Rf_3 = 0,17; Rf_4 = 0,33$ . Хроматограмма со свидетелем показывает, что  $Rf_2 = 0,17$  и  $Rf_4 = 0,33$ , соответствуют о-оксикоричной кислоте и кумарину. Масс-спектрометрический анализ также показал, что зоны на хроматограмме соответствовали данным веществам. Дополнительным подтверждением того, что в результате восстановления кумарина образуется о-оксикоричная кислота, свидетельствует УФ-спектр, на котором отсутствует максимум поглощения при 320 нм, что служит доказательством раскрытия лактонного кольца.

Соответствующие данные хроматографического и масс-спектрометрического анализов говорят о том, что одна из оставшихся зон принадлежит тетрагидро — 4,4' — бикумарину. Увеличение и уменьшение потенциала катода приводило к увеличению количества зон на хроматограмме и резкому уменьшению интенсивности свечения зон на хроматограмме, соответствующих о-оксикоричной кислоте и тетрагидро — 4,4' — бикумарину, что говорит об уменьшении выхода этих продуктов электролиза.

Основным продуктом при электрохимическом окислении кумарина на платине является 7-гидроксикумарин (умбеллиферон). Наибольший выход этого вещества наблюдается при потенциалах анода, близких к +0,2 в. После разделения продуктов окисления в тонком слое силикагеля и проявления в УФ-спектре на хроматограмме видны 3 зоны со значениями  $Rf_1:Rf_2 = 0,054, Rf_3 = 0,17, Rf_4 = 0,33$ . Вторая зона по данным УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии соответствует умбеллиферону, третья — кумарину, первая — хлорпроизводному кумарина. Увеличение времени электролиза способствует повышению количества умбеллиферона. Этому способствует также применение для увеличения электропроводности веществ, не содержащих ионы хлора.

Полученные данные свидетельствуют о том, что возможно получение потенциостатическим методом из кумарина таких его производных, как умбеллиферон и тетрагидро-4,4'-бикумарин, а также некоторых продуктов его разложения (о-оксикоричная кислота).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПИРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТВОРЕ ГЕПАРИНА ДЛЯ ИНЪЕКЦИИ

С. С. ЧАУСОВСКИЙ, А. П. АРЗАМАСЦЕВ

Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория ГАПУ МЗ Литовской ССР  
Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Согласно требованиям ФС 42-80-72 испытание раствора гепарина для инъекций на пирогенность проводится биологическим методом ГФ X, сложность которого ограничивает возможности его применения.

Применение полярографического метода определения пирогенности гепарина осложняется тем, что это высокомолекулярное соединение (м. в. около 16000), обладает свойством отчетливо подавлять кислородные максимумы, возникающие при полярогра-

фии. Поэтому необходимо было подобрать такую концентрацию гепарина, чтобы при определенной чувствительности полярографа ( $S=1:50$ ) полярографический максимум подавлялся бы только частично.

Наиболее подходящей в условиях опыта оказалась концентрация 0,1 ед активности препарата в 1 мл раствора, которая достигается разведением препарата апиrogenной дистиллированной водой. Изучение подавляющих свойств гепарина мы проводили на порошках гепарина производства Каунасского завода эндокринных препаратов и стандарта гепарина, полученного от Государственного научно-исследовательского института по стандартизации и контролю лекарственных средств.

Ход исследования. В электролитическую ячейку наливают 6 мл 0,002 мол раствора сульфата калия и 1 мл апиrogenного раствора гепарина (активность 0,1 ед.). Полярографирование проводят при строгом соблюдении следующих параметров:

1. Чувствительность должна быть равной 1/50.
2. Время образования одной капли  $t$  должно быть равно 2,8 сек.
3. Количество ртути, вытекающей из капилляра  $m$  3,6 мг/сек.
4. Диапазон поляризации от 0 до 1,0 в.
5. Температура полярографической ячейки — 25°.

Оценку полученных результатов проводят графическим способом путем измерения высоты пиков 10 полярографических кривых в мм, а затем выводят среднюю величину. Отсчет начинается от основания ниспадающей длины волны пика. Если высота пиков полярографических кривых испытуемых образцов ниже средней величины стандартных образцов, раствор гепарина считается пирогенным.

Результаты, полученные при полярографировании апиrogenных стандартных образцов растворов гепарина, сведены в таблицу 1.

Таблица 1

№№ образцов	Высота полярографических максимумов (н) в мм	Результаты биологических исследований
1	81, 82, 83, 80, 79	При высоте полярографических максимумов в пределах—79—83 мм образцы оказались апиrogenными
2	81, 83, 82, 82, 81	
3	80, 82, 81, 82, 81 н — средняя — 81 мм	

Величина н-81 мм нами была принята за стандартную, характеризующую в условиях опыта отсутствие пирогенных веществ в гепарине.

Н-средняя может отличаться от приведенной в зависимости от избранного стандарта. Поэтому стандарт должен быть предварительно проверен на пирогенность биологическим методом.

Нами изучена зависимость между содержанием пирогенных веществ и подавлением полярографического максимума путем добавления к образцам апиrogenного раствора гепарина различных концентраций пирогенала. Результаты измерений высоты полярографических максимумов апиrogenных образцов растворов гепарина, в зависимости от концентрации пирогенала представлены в таблице 2.

Таблица 2

№№ образцов	Концентрация пирогенала в МПД	Средняя высота полярографического максимума (н) в мм	Результаты биологических исследований
1	30	58	Раствор пироген
2	20	65	Раствор пироген
3	10	72	Раствор пироген
4	1	76	Раствор пироген
5	менее 1	82	Раствор апиrogen



Таким образом, минимальная концентрация пирогенала, при которой наблюдаются изменения полярнографических максимумов, является 1 МПД. С увеличением концентрации пирогенала степень подавления максимумов возрастает.

Сравнительные результаты анализов определения пирогенных веществ в гепарине полярнографическим и биологическим методами сведены в таблицу 3.

Таблица 3

№№ образцов	Высота полярнографических максимумов испытуемых образцов (h) в мм	Результаты биологических исследований
1	79	Раствор апирогенен
2	83	Раствор апирогенен
3	81	Раствор апирогенен
4	76	Раствор пирогенен
5	72	Раствор пирогенен
6	65	Раствор пирогенен
7	58	Раствор пирогенен

Указанная таблица подтверждает совпадение результатов, полученных полярнографическим и биологическим методами.

Так как высота полярнографических максимумов зависит от условий опыта: а) строго соблюдать указанные выше условия при полярнографировании растворов; б) в каждом случае сравнивать испытуемые препараты с их заведомо апирогенными стандартными образцами.

#### АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ ПРИ ВНУТРИАПТЕЧНОМ КОНТРОЛЕ

М. И. КУЛЕШОВА, Л. Н. ГУСЕВА, О. К. СИВИЦКАЯ, В. С. ЕРЕМЕЕВА,  
Н. Н. ДЕМЕНТЬЕВА, Л. И. МУХАНОВА, В. Г. РУБИНСКАЯ, В. А. ЦАРЕВА,  
Т. А. РУБЦОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Многие новые и давно применяемые в медицине препараты из групп антибиотиков, алкалоидов и их синтетических аналогов, витаминов, местных анестетиков, сульфаниламидов, производных фурана, фенилалкиламинов и др., часто прописываются в составе различных лекарственных форм.

Для большинства из этих препаратов и их смесей отсутствуют методики качественного и количественного анализа, удовлетворяющие практических работников контрольно-аналитических лабораторий и аптек.

Разработка точных и быстро выполнимых при внутриаптечном контроле методик их анализа будет способствовать повышению качества лекарств, изготавливаемых в аптеках.

Работа включает: 1) изыскание новых качественных реакций на препараты, не имеющие специфичных реакций для установления их подлинности; 2) унификацию существующих и разработку новых методик количественного определения препаратов.

В результате проведенных исследований изысканы новые цветные и флуоресцентные реакции на викасол, витамин Р, гидроксизин, дикаин, диоксидин, кислоту аскорбиновую, ксикаин, мезатон, натриевую соль АТФ, натрия нуклеинат, олеандомицина фосфат, пиромеканн, прозерин, совкаин, сульгин, сульфадиметоксин, тримеканн, фетанол, фурагин, целновокаин.

Реакции чувствительны и специфичны, что позволяет обнаруживать эти препараты в смесях без отделения от сопутствующих компонентов при минимальном расходе лекарственной формы и реактива для их проведения.

Разработаны методики анализа лекарственных форм по часто повторяющимся рецептурным прописям (глазные капли, растворы для инъекций, порошки и др.), содержащие бензилпенициллина калиевую соль, коргликон, мезатон, новокаин, рутин, соли калия, кальция, магния, натрия, стрептомицина сульфат, тримеканн, фетанол, фурагин растворимый, цитраль в сочетаниях с различными веществами.

Количественное определение указанных препаратов проводили с применением объемных, рефрактометрического, колориметрического и фотоэлектроколориметрического методов анализа.

Предлагаемые методики точны, быстро выполнимы при внутриаптечном контроле и в большинстве своем позволяют анализировать лекарства без повторного их изготовления.

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНАТРУКСОНИЯ

С. В. МЕРИНОВА, Г. А. МЕЛЕНТЬЕВА, О. Б. СТЕПАНЕНКО, Н. В. ЕГОРОВ,  
Т. П. КАЗАКОВА

Институт фармакологии АМН СССР

Анатруксоний (антидеполяризующий миорелаксант) по химическому строению является дийодэтилатом ди-(γ-пиперидилпропилового эфира) α-труксильевой кислоты. Препарат синтезирован отделом органического синтеза Института фармакологии АМН СССР.

Для определения подлинности препарата разработаны реакции на основные функциональные группы анатруксония. Так, для обнаружения остатка α-труксильевой кислоты мы применили реакцию Витали-Морена. Продукт нитрования α-труксильевой кислоты обрабатывали смесью спиртового раствора едкого калия с ацетоном и наблюдали появление вишнево-красного окрашивания. В отличие от тропановых алкалоидов (атропина, скополамина и др.) окраска раствора усиливается при стоянии.

Для доказательства сложно-эфирного характера препарата разработана методика образования ферригидроксамата α-труксильевой кислоты: к 0,01 г анатруксония прибавляют 0,2 мл 2 н. раствора гидроксиламина гидрохлорида, 1 мл раствора едкого натра и осторожно нагревают до полного растворения препарата. После охлаждения к раствору добавляют 2—2,5 мл 50% спирта, 0,5 мл разведенной азотной кислоты и 1 мл раствора железно-аммониевых квасцов, приготовленного на 5% азотной кислоте; перемешивают после добавления каждого реактива; появляется вишнево-красное окрашивание (ферригидроксамат α-труксильевой кислоты).

При стоянии в растворе образуются мелкие блестящие кристаллы в виде перламутровой взвеси. Выпадение кристаллов при проведении гидроксамовой реакции на анатруксоний является необычным явлением. Поэтому было проведено хроматографическое изучение природы кристаллического осадка и установлено, что в данном случае выпадают кристаллы α-труксильевой кислоты, не вошедшей в реакцию. Последнее обстоятельство ставит общую гидроксамовую реакцию на сложные эфиры в ряд специфических реакций на анатруксоний, и сходный по химическому строению с анатруксонием, циклобутоний.

Нами также установлено, что гидроксамовая реакция на анатруксоний лучше выполняется при добавлении определенного количества 50% спирта, который препятствует прохождению побочной реакции, а именно, выделению молекулярного йода и образованию полийодидов.

Анатруксоний дает характерную реакцию на йодиды только с раствором нитрата натрия. При выполнении этой реакции с применением хлорида окисного железа свободный йод не выделяется, а образуются полийодиды, которые, растворяясь в хлороформе, окрашивают его в желтый цвет.

В процессе синтеза препарата применяются следующие полупродукты: коричневая и α-труксильевая кислоты, ди-1,3 (N-пиперидил) — пропаноловый эфир α-труксильевой



кислоты, которые могут присутствовать в готовом препарате в качестве примесей. Предполагаемыми продуктами разложения препарата могут быть следующие соединения: йодэтилат 1,3-*N*-пиперидилпропанола,  $\alpha$ -труксильная кислота, а также моноэфир-йодэтилат пиперидилпропанолового эфира  $\alpha$ -труксильной кислоты.

Для определения этих примесей был применен метод тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol R» и была разработана соответствующая методика.

Извлечение примесей из анатруксония проводили путем экстракции ацетоном. В качестве подвижной фазы были использованы две системы: первая — смесь ацетона и бензола (2:1) позволяет отделить  $\alpha$ -труксильную и коричневую кислоты;

вторая — смесь ацетона, концентрированной соляной кислоты и бензола (10:2:0,5) разделяет анатруксоний и другие примеси.

Обнаружение пятен  $\alpha$ -труксильной и коричневой кислот проводили облучением нефилтрованным УФ-светом после опрыскивания пластинки смесью 0,25% раствора перманганата калия, 0,1 м раствором нитрата серебра и ацетона (4:8:12).

Значение  $R_f$   $0,68 \pm 0,05$  и  $0,79 \pm 0,05$  соответственно. Чувствительность 0,4 мкг. Ана-труксоний и другие примеси обнаруживаются парами йода. Значение  $R_f$   $0,30 \pm 0,06$ .

Для определения количественного содержания анатруксония в препарате разработана методика неводного титрования в смеси уксусного ангидрида, муравьиной кислоты и раствора ацетата окисной ртути.

Разработанная методика позволяет определять содержание анатруксония в препарате с  $A_{отн.} = \pm 0,25\%$ .

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА, ТИОКСАНТЕНА И ДИБЕНЗАЗЕПИНА ПО РЕАКЦИЯМ ОКРАШИВАНИЯ

Б. Н. ИЗОТОВ, Г. М. РОДИОНОВА, И. М. МОВШОВИЧ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Настоящее сообщение посвящено выбору реагентов для обнаружения производных фенотиазина, тиоксанта и дибензазепина по продуктам реакций окрашивания в тонком слое силикагеля.

Из известных в литературе реагентов нами была выбрана 57% хлорная кислота, содержащая 3% 0,5% нитрита натрия, предложенная Bourdon для производных дибензазепина.

Исследуемые соединения в виде водных растворов с концентрацией вещества 1 мг/мл наносились с помощью микропипетки на пластинку «Силуфол» в виде пятен. Реакция с 57% хлорной кислотой, содержащей 3% 0,5% нитрита натрия, проводилась путем опрыскивания. Оценка полученных реакций окрашивания производилась визуально (участвовало 20 человек) и с помощью трехцветного колориметра «Тойя-Рика» (см. книгу П. И. Беленького «Применение цветоведения в текстильной промышленности»).

Полученные результаты представлены в таблице № 1. Специфичность данного реагента устанавливалась исходя из «разделяющей способности» последнего, т. е. на основе сходности окраски. Сходные по окраске соединения сгруппированы в пары. Разделяющая способность реагента (ДР) рассчитывалась по уравнению, предложенному А. С. Moffat и К. W. Smalldon. Из таблицы 1 видно, что количество сходных окрашиваний образует для приведенных 11 соединений 5 пар, что свидетельствует о недостаточной специфичности применяемого реагента. ДР = 0,910. Поэтому нами был продолжен поиск более специфичного реагента и найден реагент «А». Реакция проводилась на пластинках «Силуфол», реагент «А» добавлялся капельно.

Полученные результаты представлены в таблице № 2.

Таблица 1

Реакции окрашивания производных фенотиазина, тиоксанта и дибензазепина с 57% хлорной кислотой, содержащей 3% 0,5% нитрита натрия

Название вещества	Оценка реакций окрашивания			Чувствительность в мкг
	визуальная	машинная		
		х	у	
1' Френолон . . . . .	розово-сиреневое	0,324	0,289	0,1
2' Аминазин . . . . .	розово-сиреневое	0,324	0,296	0,1
3" Дипразин . . . . .	бело-розовое	0,327	0,307	0,1
4" Динезин . . . . .	бело-розовое	0,334	0,309	0,1
5" Мажептил . . . . .	бело-розовое	0,333	0,308	0,5
6. Мепазин . . . . .	розово-оранжевое	0,365	0,319	0,1
7. Трифлюоперазин . . . . .	оранжевое	0,340	0,321	0,2
8. Хлорпротиксен . . . . .	ярко-оранжевое	0,294	0,294	0,5
9. Имизин . . . . .	темно-синее	0,458	0,335	0,5
10. Тизерцин . . . . .	фиолетовое	0,308	0,306	0,1
11. Тиоридазин . . . . .	бирюзовое	0,297	0,309	0,1

1', 2', 3", 4", 5" — пары.

Таблица 2

Реакции окрашивания производных фенотиазина, тиоксанта и дибензазепина с реагентом «А»

Название вещества	Оценка реакций окрашивания			Чувствительность в мкг
	визуальная	машинная		
		х	у	
1' Имизин . . . . .	светло-желтое	0,324	0,333	3,0
2' Хлорпротиксен . . . . .	желтое	0,332	0,342	0,5
3" Френолон . . . . .	серо-фиолетовое	0,302	0,298	0,5
4" Дипразин . . . . .	серо-синее	0,297	0,297	0,5
5. Мажептил . . . . .	сирене-фиолетовое	0,312	0,228	0,05
6. Трифлюоперазин . . . . .	сиреневая	0,286	0,276	0,5
7. Мепазин . . . . .	сине-зеленое	0,281	0,317	0,5
8. Тизерцин . . . . .	ярко-зеленое	0,274	0,323	0,5
9. Тиоридазин . . . . .	серо-зеленое	0,303	0,320	0,5
10. Аминазин . . . . .	зелено-желтое	0,288	0,301	0,5
11. Динезин . . . . .	серо-коричневое	0,293	0,298	0,5

1', 2', 3", 4" — пары.

Из таблицы № 2 видно, что количество сходных пар окрашиваний составляет 2 для тех же соединений, и разделяющая способность реагента «А» составляет 0,963.

В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что параллельное использование 57% хлорной кислоты, содержащей 3% 0,5% раствора нитрита натрия и реагента «А» позволяет практически полностью отдифференцировать производные фенотиазина, тиоксанта и дибензазепина. Разделяющая способность реагентов в данном случае равна 0,997.



## РЕАКЦИИ ПОДЛИННОСТИ НА 1-ГЕПТИЛ-3-АМИНОФЕНИЛ-5-АМИНОПИРАЗОЛ-ДИХЛОРИД

А. А. НОВИКОВА, Ф. М. ШЕМЯКИН

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Препарат 1-гептил-3-п-аминофенил-5-аминопиразол дихлорид синтезирован Грандбергом, Длин-Вэй-Пы и Костом, обладает противосудорожными свойствами по отношению к действию стрихнина и коразола. Он представляет собой мелко-кристаллический порошок, цвета светлый беж, растворимый в воде с добавлением 25 капель 2 н HCl на 10 мл H<sub>2</sub>O.

Молекулярный вес 345,888. Максимум поглощения в УФ-области равен 271 мкм, коэффициент поглощения (*I*<sub>gε</sub>) равен 4,18.

Для определения 1-гептил-3-п-аминофенил-5-аминопиразола дихлорида предлагаются реакции сочетания с некоторыми диазолями, дающими яркоокрашенные осадки.

### 1. С диазолом «Бордо»

К 2 каплям 1% анализируемого раствора прибавляют 2 капли 10% раствора уксуснокислого натрия и 4 капли 1% водного раствора диазоля «Бордо» — образуется ярко-оранжевый осадок азокрасителя, растворимый в ацетоне и спирте.

Чувствительность реакции  $1,9 \cdot 10^{-5}$  г/мл

Предельное разбавление 1:50 000.

### 2. С диазолом «Синим-2с»

К 2 каплям 1% анализируемого раствора прибавляют 2 капли 10% раствора уксуснокислого натрия и 2 капли 1% водного раствора диазоля «синего-2с». Образуется азокраситель желтого цвета.

Чувствительность реакции  $3,75 \cdot 10^{-5}$  г/мл.

Предельное разбавление 1:25 000.

### 3. С диазолом «Коричневым»

К 2 каплям 1% анализируемого раствора прибавляют 2 капли 10% раствора уксуснокислого натрия и 4 капли 1% водного раствора диазоля «Коричневого», образуется черный осадок азокрасителя, растворимый в спирте и ацетоне. Чувствительность реакции  $7,5 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Предельное разбавление 1:13 000.

### 4. С диазолом «Темно-фиолетовым»

К 2 каплям 1% анализируемого раствора прибавляют 2 капли 10% раствора уксуснокислого натрия и 6 капель 1% водного раствора диазоля «Темно-фиолетового» — образуется осадок азокрасителя вишневого цвета с фиолетовым оттенком. Чувствительность реакции  $1,9 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Предельное разбавление 1:50 000.

### 5. С диазолом «Азорозы»

К 2 каплям 1% анализируемого раствора прибавляют 2 капли 10% раствора уксуснокислого натрия, 4 капли 1% водного раствора диазоля «азорозы», образуется кумачево-красный осадок. Чувствительность реакции  $1,9 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Предельное разбавление 1:50 000.

### 6. С паранитрофенил-анти-диазотатом натрия

Приготавливают 0,1 м раствор анти-диазотата натрия. Для этого навеску его 0,16 г растворяют в 10 мл 2 н соляной кислоты. Образующийся осадок отфильтровывают и к раствору добавляют равный объем 10% водного раствора ацетата натрия. Раствор продолжают добавлять по каплям до тех пор, чтобы была слабо-кислая реакция на азотистую кислоту по йодокрахмальной бумаге. К полученной соли диазония добавлялся равный объем 1% водного раствора 1-гептил-3-парааминофенил-5-аминопиразола. Образуется осадок азокрасителя кумачево-красного цвета, хорошо растворимый в спирте и ацетоне. Чувствительность реакции  $1,9 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Наиболее характерной реакцией для 1-гептил-3-п-аминофенил-5-аминопиразола дихлорида является реакция с диазолом «Коричневым», дающим **черный осадок** азокрасителя. Другие аминопирозолы дают с диазолом «Коричневым» осадки вишневого или коричневого цвета.

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ХОД АНАЛИЗА ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ БАРБИТУРАТОВ

Ф. М. ШЕМЯКИН, В. В. КУЛЕБАКИНА, Н. В. ЕГОРОВ

1-й Московский медицинский институт им. Сеченова, Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

Задачей настоящего исследования была разработка экспрессной, капельной идентификации барбитуратов. Для этой цели частично были использованы различия в кислотности и основности изучаемых барбитуратов. По этому признаку барбитураты можно разделить на две большие группы. Дальнейшее подразделение основано на различиях по окислительно-восстановительным реакциям барбитуратов и их кинетике. Это позволило в конечном итоге предложить систематический ход анализа ряда барбитуратов (барбитал, фенobarбитал, барбамил, бензонал, циклобарбитал, гексамидин, гексенал).

Методика проведения анализа (на примере перечисленных выше препаратов).

Пробу анализируемого вещества в количестве примерно 1 мг помещают на капельную пластинку и обрабатывают каплей реактива 1. При этом барбамил и гексенал дают красное окрашивание, а другие препараты желтое. Для разделения «кислой» группы берут еще 1 мг анализируемого вещества и обрабатывают его 2 каплями реактива 3. Барбитал дает с реактивом 3 фиолетовое окрашивание, циклобарбитал коричневое, а фенobarбитал, бензонал и гексамидин обесцвечивают реактив. Амнитал-натрий от эвипана и фенobarбитала с бензоналом от гексамидина отличаются при помощи реактива 2, беря новые пробы препаратов по 1 мг. Амнитал-натрий, фенobarбитал и бензонал не изменяют фиолетовый цвет реактива в течение нескольких минут, в то время как эвипан и гексамидин сразу изменяют цвет реактива на зеленый. Для отличия фенobarбитала от бензонала к фиолетовой капле на капельной пластинке (обработка реактивом 2) добавляют каплю реактива 4. В присутствии фенobarбитала образуется прозрачный розовый раствор, бензонал дает розовый раствор с осадком. Таким образом, для идентификации одного из семи перечисленных барбитуратов требуется максимум 3 мг вещества.

Реактивы: 1. Ализариновый красный — 0,1% водный раствор; 2. Смесь равных объемов 1% раствора перманганата калия и 1 н раствора гидрата окиси калия; 3. Перманганат калия — 0,1% раствор в концентрированной серной кислоте; 4. Азотная кислота концентрированная.

## ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ВЕЛИЧИНЫ КОНСТАНТ ДИССОЦИАЦИИ АЗОСОЕДИНЕНИЙ, ПРОИЗВОДНЫХ 8-ОКСИХИНОЛИНА И СУЛЬФАНИЛАМИДОВ

Н. И. КРИКОВА, С. Н. ЩЕРБАК

Пятигорский фармацевтический институт

Продолжая изучение кислотно-основных свойств азосоединений, полученных азосочетанием 8-оксихинолина с сульфаниламидами, нами были определены константы кислотной диссоциации восьми азосоединений (САОХ, АСАОХ, ЦСАОХ, УСАОХ, ТСАОХ, ТАСАОХ, ЭТСАОХ и ПСАОХ).

Величины рK<sub>a</sub> определялись методом потенциометрического титрования в спирто-водной (75%-ый этиловый спирт) и водно-диоксановой (75%-ый диоксан) средах по методике. В качестве титранта использовался 0,01 м раствор гидроксида калия, концентрация соответствующих азосоединений была равна  $1 \cdot 10^{-3}$  мол/л. Постоянная ионная сила поддерживалась прибавлением рассчитанного количества KNO<sub>3</sub>. Измерение рН производили на рН-метре (рН-340) со стеклянным и каломельным электродами, чувствительность  $\pm 0,02$  ед. рН. Полученные результаты приведены в таблице.



## ЗНАЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ И ОСАЖДЕНИЯ В АНАЛИЗЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ В НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

К. И. ЕВСТРАТОВА, А. А. КОЧЕГИНА, В. В. БЕЛОЗЕРСКАЯ, Н. А. КУПИНА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В уравнение, определяющее величину скачка рН (потенциала) при титровании кислот в апротонных диполярных растворителях, входит константа равновесия реакции гомосопряжения  $HA + A = HA_2^-$ . Степень протекания этой реакции зависит от силы титруемой кислоты. Например, фенобарбитал, сульфадимезин, норсульфазол и др. соединения со слабо выраженными кислотными свойствами, в противоположность кислотам сильным и средней силы, не участвуют в реакциях гомосопряжения, в среде диметилформамида (ДМФА). Никотиновая, бензойная и ацетилсалициловая кислоты образуют комплексы состава 1:1. Значения  $lg K_{HA_2^-}$  для этих кислот соответственно равны 2,3; 2,2; 2,0. Салициловая кислота участвует в 2-х процессах комплексобразования и имеет две константы. Одна из них ( $lg K_{HA_2^-} = 1,8$ ) характеризует процесс образования комплекса 1:1 при условии, когда  $C_K > C_C$ . Вторая величина  $lg K_{HA_2^-} = 3,8$  характеризует процесс образования водородной связи за счет фенольного гидроксильного центра. Появление другого протондонорного центра связано с присутствием сильного протонакцепторного салицилат-иона в большой концентрации вблизи точки эквивалентности (т. э.). Комплексообразование по двум функциональным группам приводит к тому, что салициловая кислота титруется с таким же скачком потенциала, как и бензойная кислота, хотя ее константа на 4 порядка больше  $K$  диссоциации бензойной кислоты. Замещение водорода фенольной группы на ацетильную в ацетилсалициловой кислоте приводит к ликвидации второго протондонорного центра.

За счет реакций гомосопряжения скачок потенциала при титровании бензойной, никотиновой и салициловой кислот уменьшается на 30, 40 и 230 мВ соответственно. При титровании никотиновой кислоты скачок потенциала уменьшается еще на 120 мВ за счет процесса комплексобразования, который протекает после т. э. и в котором участвует титрант и азот никотинат-иона.

Особенно большое влияние процессы комплексобразования оказывают на ход кислотно-основного титрования солей типа салицилат-, бензоат-калия хлорной кислотой и гидрохлоридов органических оснований (папаверина, дибазола, сальсолина и др.) раствором  $(C_2H_5)_4NOH$ . При титровании гидрохлоридов органических оснований протекают процессы гетеросопряжения, в которых участвует  $Cl^-$ -ион в качестве протонакцептора. Образуется комплекс примерного состава  $R_4NCl \cdot HN'R$ . При использовании в качестве титранта раствора  $KOH$  образуется малорастворимая в ДМФА соль  $KCl$  и процесс образования гетеросопряженного комплекса не осуществляется. Значения  $lg K$  гетеросопряжения для папаверина, новокаина, сальсолина и морфина равны соответственно 9,0; 7,8; 5,0; 4,7.

Процессы, протекающие при титровании солей в ДМФА, зависят от силы кислоты, основания, образующих соль, кислотности среды, концентрации протонакцептора и наличия в молекулах азотсодержащих оснований функциональной группы с кислотными свойствами. Например, дибазол практически не участвует в гетеросопряжении, т. к. в его молекуле имеется  $>NH$ -группа ( $pK \approx 11$ ). За счет  $OH$ -групп ( $pK \approx 13$ ) у морфина и сальсолина процесс комплексобразования выражен в меньшей степени, чем у папаверина и новокаина, не имеющих функциональных групп с кислотными свойствами. За счет процессов комплексобразования и функциональных групп с кислотными свойствами скачки потенциала при титровании гидрохлоридов органических оснований уменьшаются на 30—300 мВ.

В растворах с сильно выраженными процессами гомосопряжения функция индикаторных электродов при потенциометрическом титровании вблизи т. э. нарушается, за счет чего скачки потенциала уменьшаются на 20—130 мВ.

Процессы комплексобразования в значительной степени уменьшают возможности дифференцированного титрования смесей кислот и смесей кислот с солями типа фенобарбитал-папаверин гидрохлорид, никотиновая кислота—спазмолитин, тиамин бромид—никотиновая кислота и др. Применение титранта  $KOH$  и платинового электрода

При сравнении полученных данных по рКа видно, что растворитель оказывает большое влияние на величину констант кислотной диссоциации ( $\Delta pKa$  от +0,86 до +3,17 для соединений № 1, 2, 3, 4, 7; и от -0,02 до -1,02 для соединений № 5, 6, 7); для водных и водно-диоксановых растворителей эта разница еще больше (от +0,62 до +2,98 ед рН).

Уменьшение значений рКа можно объяснить образованием межмолекулярной связи между молекулой азосоединения и спиртовой группой —  $OH$  или атомом кислорода диоксана, вследствие чего увеличивается полярность внутримолекулярной водородной связи.

Таблица

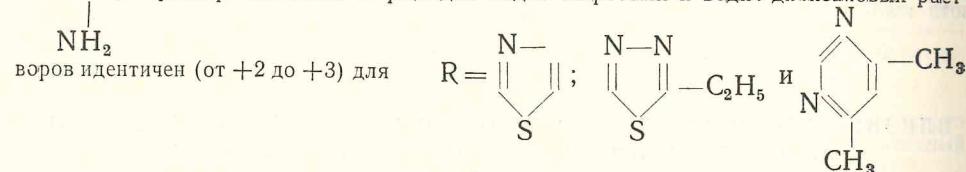
Константы кислотной диссоциации азосоединений (рКа) в водной, спирто-водной и водно-диоксановой средах

№№ п.п.	Вещество	Водные растворы		Спирто-водные		рКа	Водно-диоксановые		рКа
		рКа	K	рКа	K		рКа	K	
1	CAOX	9,52	$0,3 \cdot 10^{-9}$	8,66	$0,2 \cdot 10^{-8}$	+0,86	6,54	$0,3 \cdot 10^{-6}$	+2,98
2	АСАОХ	9,40	$0,4 \cdot 10^{-9}$	6,23	$0,6 \cdot 10^{-6}$	+3,17	6,51	$0,3 \cdot 10^{-6}$	+2,89
3	ЦСАОХ	8,40	$0,4 \cdot 10^{-8}$	6,35	$0,4 \cdot 10^{-6}$	+2,05	5,87	$0,1 \cdot 10^{-5}$	+2,53
4	УСАОХ	8,70	$0,2 \cdot 10^{-8}$	6,74	$0,2 \cdot 10^{-6}$	+1,96	6,11	$0,8 \cdot 10^{-6}$	+2,59
5	ГСАОХ	8,40	$0,4 \cdot 10^{-8}$	8,42	$0,2 \cdot 10^{-8}$	-0,02	—	—	—
6	ТСАОХ	7,15	$0,7 \cdot 10^{-7}$	8,37	$0,4 \cdot 10^{-8}$	-1,22	6,53	$0,3 \cdot 10^{-6}$	+0,62
7	ЭТСАОХ	7,70	$0,2 \cdot 10^{-7}$	6,36	$0,4 \cdot 10^{-6}$	+1,34	6,46	$0,3 \cdot 10^{-6}$	+1,24
8	ПСАОХ	7,15	$0,7 \cdot 10^{-7}$	8,13	$0,8 \cdot 10^{-3}$	-1,02	6,77	$0,2 \cdot 10^{-5}$	+1,38

Примечание. Значение констант кислотной диссоциации в водной среде было определено ранее.

В связи с этим константа диссоциации должна увеличиваться в водно-диоксановом растворе ( $K_{дисс}$  в водном растворе  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ , а в водно-диоксановом растворе  $10^{-5}$ — $10^{-6}$ ).

Порядок изменения величины рКа различен, что непосредственно связано с особенностью строения азосоединений. В случае заместителей:  $R = -H$ ,  $-COCH_3$ ;  $-CONH_2$ ;  $-C=NH$ , характер изменения  $\Delta pKa$  для водно-спиртовых и водно-диоксановых растворов идентичен (от +2 до +3) для



это изменение гораздо меньше (от 0,62—1,24 для водно-диоксановых растворов, а для спиртоводных растворов имеет даже отрицательное значение—0,02 (ГСАОХ) до -1,22 (ТСАОХ, ПСАОХ). ЭТСАОХ имеет положительное значение  $\Delta pKa = +1,34$ .

Более объемистые заместители, по-видимому, создают стерические препятствия вследствие возможности свободного вращения вокруг связи  $R-N$  для описанного ранее межмолекулярного взаимодействия.

Полярность внутримолекулярной связи уменьшается и значение  $K$  диссоциации должно уменьшаться, что и наблюдается (от  $10^{-7}$  до  $10^{-8}$ ).

Таким образом, влияние растворителей с донорными атомами оказывает существенное значение на полярность «пара-связи» и внутримолекулярной водородной связи. При этом наибольший эффект этого действия сказывается во взаимном влиянии полярного паразаместителя с более плоской структурой ( $R = -H$ ;  $-COCH_3$ ;  $-CN$ ,  $-CONH_2$ ).



вместо стеклянного сводит к минимуму процессы гетеросопряжения и увеличивает возможности титрования простых и комбинированных лекарственных препаратов, состоящих из кислот, солей и смесей кислот с солями.

Величина скачка потенциала зависит также от концентрации титруемого вещества, титранта и образующихся при титровании солей в точках, близких к т. э. За счет неполной диссоциации солей, особенно в присутствии бензола, скачок потенциала может увеличиться на 50—60 мв. Условия титрования можно улучшить за счет перевода образующихся солей в осадок путем соответствующего подбора титранта. За счет неполной растворимости солей теоретически скачок потенциала должен увеличиваться на 250—270 мв, однако практически он увеличивается примерно на 100 мв, что объясняется трудностью установления потенциала в гетерогенной системе и адсорбцией осадка на поверхности электрода.

Образование нерастворимых соединений при титровании увеличивает возможности дифференцированного титрования следующих смесей кислот и смесей кислот с солями в ДМФА и ацетоне: никотиновая кислота — сульфадимезин, никотиновая кислота — фенобарбитал, дибазол-сальсолин-фенобарбитал, папаверин-сальсолин-фенобарбитал, спазмолитин-никотиновая кислота, эфедрин-фенобарбитал и др.

### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ТИТРОВАНИЕ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА В СРЕДЕ НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

И. В. ВЕРЕМЬЕВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Необходимость повышения требований к качеству лекарственных средств и новых подходов к анализу создает предпосылку более широкого использования физико-химических методов.

Дополнительные возможности УФ—спектрофотометрии представляет метод спектрофотометрического (СФ)—титрования, позволяющий получить более точные данные с наименьшей затратой времени и реактивов по сравнению с существующими методами.

Объектом нашего исследования служил метилтиоурацил—производное пиримидина. Как известно, препараты этой группы играют важную роль во многих биологических процессах.

Теоретический и практический интерес представляют реакции кислотно-основного взаимодействия в среде неводных растворителей.

Целью нашей работы явилось исследование реакции нейтрализации метилтиоурацила (2—тио—2—окси—6—метил—1, 2, 3, 4—тетрагидропиримидин) в среде метилового спирта, его смеси с водой (1:1) и диметилформамиде (ДМФ). Для аналитических целей выбран интервал длин волн в диапазоне 335—351 нм. В качестве титранта использован раствор метилата натрия.

По методу ГФ X метилтиоурацил определяется индикаторным титрованием с помощью метилата натрия в ДМФ. Воспроизведение этой реакции со спектрофотометрической индикацией точки эквивалентности показало завышенные результаты, по сравнению с визуальным методом. При этом отмечено изменение типа кривой СФ — титрования по сравнению с титрованием препарата в среде метилового спирта. В данном случае следует предполагать, что молекулы ДМФ, вследствие высокой полярности, вероятно, образуют полимерные цепи, что ведет к уменьшению положительного заряда на атоме азота и, соответственно, к повышению способности связывать протоны. СФ — титрование метилтиоурацила в смеси метилового спирта с водой дало также завышенные результаты, но тип кривой остался прежним, как в случае с чистым метиловым спиртом.

Отмечено также, что растворы препарата в ДМФ претерпевают изменение во времени, которое сопровождается падением оптической плотности в точке эквивалентности соответственно через 30 и 60 минут после растворения навески.

В результате сравнительного СФ—титрования метилтиоурацила в среде неводных растворителей, наиболее пригодным из них оказался метиловый спирт, использованный при разработке методики количественного определения препарата в порошке и таблетках.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ PH СРЕДЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СПАЗМОЛИТИНА

Л. Н. ОЛЕШКО, Р. В. АНТИПКИНА, Г. И. ОЛЕШКО

Пермский фармацевтический институт

Спазмолитин в водных растворах подвергается гидролизу вследствие наличия в его молекуле сложной эфирной группировки. При этом он теряет свою терапевтическую активность. Существенными факторами стабильности спазмолитина является pH среды и температура.

Устойчивость растворов спазмолитина определялась путем использования экспресс-метода.

Изучение скорости инактивации 1% раствора спазмолитина осуществлялось в интервале температур 60, 70, 80°C и pH 5, 6, 7. Препарат термостатировался и через определенные промежутки времени, установленные экспериментально, отбирались пробы раствора для количественного контроля процесса гидролиза спазмолитина. Количественный анализ проводился экстракционно-фотометрическим методом на основе реакции комплексообразования с бромталлиевой кислотой. Предварительными опытами было установлено, что десятикратный избыток продуктов гидролиза спазмолитина не влияет на определение препарата предлагаемым методом.

Константа скорости реакции гидролиза спазмолитина при различных значениях pH и температурах рассчитывалась по уравнению реакции 1-го порядка

$$K = \frac{2,303}{\tau} \lg \frac{C_0}{C_\tau} \quad (1)$$

где  $\tau$ —промежуток времени, в течение которого идет реакция,  $C_0$ —начальная концентрация вещества,  $C_\tau$ —концентрация к моменту времени  $\tau$ .  $K_{ср}$ —являлась средним из 5-ти значений констант, определенных через различные промежутки времени.

Таблица 1

Средние значения констант скорости и энергии активации реакции гидролиза  
1% раствора спазмолитина

pH	lg K ср. (мин. <sup>-1</sup> )			E, ккал/моль
	температура			
	60	70	80	
5	—4,2217	—3,4667	—2,9626	32883,136
6	—2,8922	—2,4375	—2,0350	24939,200
7	—1,8554	—1,5511	—1,1981	16775,616

На основании полученных значений констант скорости реакции гидролиза построены графики в полулгарифмической системе координат, характеризующие зависимость lg K от обратной величины температуры. Из полученных графиков методом экстраполяции значений lg K, определенных из уравнения 1 при повышенных температурах к



температуре обычного хранения (20°C), находились значения  $\lg K$  при этой температуре, а затем по уравнению

$$\tau = \frac{1}{K} 2,303 \lg \frac{C_0}{C_\tau} \quad (2)$$

рассчитывалось время хранения 1% раствора спазмолитина до наступления разложения на 10%. Определенные таким образом сроки хранения 1% раствора спазмолитина составляют при: РН5 — 14556 часов (606,5 суток), РН6—370,63 часа (15,4 суток), РН7 — 4,187 часа.

Одновременно устойчивость раствора спазмолитина определялась классическим методом, для чего раствор спазмолитина оставляли на хранение при температуре 20°C и РН: 5, 6, 7. Результаты определения сроков хранения раствора спазмолитина по методу ускоренного старения и классическим методом находятся в хорошем соответствии, что позволяет рекомендовать обоснованные сроки хранения 1% раствора спазмолитина в зависимости от РН среды.

## АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

М. Д. ВАНИНА

Курский медицинский институт

В качестве объектов исследования нами взяты порошки, глазные капли, микстуры, содержащие анестезин, новокаин и дикаин, которые часто прописываются врачами в Центральной Черноземной полосе России.

В основу анализа лекарственных форм нами положены два метода:

1. Метод совмещенных графиков, разработанный В. И. Лобановым для интерферометрического определения.

2. Метод, основанный на разделении компонентов по их растворимости в разных растворителях, с последующим определением компонентов интерферометрическим методом.

Во всех случаях измерения проводили на приборе ИТР-2.

**Определение по методу совмещенных графиков.** Для всех компонентов лекарственных прописей №№ I, II, III строили калибровочные графики. После этого измеряли общее смещение, вызванное данной лекарственной формой. Для прописи №№ I и 2 в кювете № 2, для прописи № 3 в кювете № 3. Затем цинка сульфат и кальция хлорид определяли комплексонометрическим методом и по калибровочному графику для этих веществ, рассчитывали соответствующую им долю смещения в общем смещении. Вычитая из общего смещения смещение, приходящееся на цинка сульфат или кальция хлорид, находили долю смещения, приходящуюся на второй компонент, дикаин или новокаин и по графику для соответствующего препарата определяли его содержание в лекарственной форме.

**Определение на основании разделения компонентов.** В этом случае, основываясь на различной растворимости компонентов в разных растворителях, разделяли их и проводили определение интерферометрическим методом по предварительно построенным графикам.

Применение интерферометрии в анализе лекарственных форм обеспечивает высокую точность определения. При этом сокращается время анализа в 2—3 раза.

## ТЕРМОГРАФИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ю. К. МЕДВЕДЕНКО, В. П. МИШИН, В. А. ПОПКОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Нами исследована возможность идентификации веществ указанной группы методом термографии. Термография представляет собой один из физико-химических методов анализа, основанный на регистрации термограмм с помощью специальных приборов, называемых термографами. Наиболее существенной частью термограммы является дифференциальная кривая нагревания, которая представляет собой зависимость разности температур между исследуемым объектом и эталоном. В нашей работе использовалась фоторегистрирующая установка ФРУ-64.

В качестве эталона применялась свежeproкаленная окись магния, скорость нагревания образца — 11,6° в мин., навеска исследуемого вещества и эталона — 0,2000 г.

Температура исследуемого вещества и разность температур между этим веществом и эталоном регистрировались комбинированной хромелькопелевой термопарой.

Исследованные нами лекарственные вещества (в количестве 16) отвечали требованиям ГФ—X.

В качестве примера в таблице представлены вычисленные на основании полученных термограмм термографические показатели некоторых лекарственных веществ.

№№ п.п.	Название вещества	Термоэффекты и соответствующие им температурные интервалы		№№ п.п.	Название вещества	Термоэффекты и соответствующие им температурные интервалы	
		эндотермические	экзотермические			эндотермические	экзотермические
1	Ацетилхолин-хлорид	135,7—141,0 222,9—233,5	—	4	Метацин	178,6—187,0 187,2—187,2 281,7—278,3	203,5—217,5
2	Дитилин	224,4—234,7 238,1—238,5 268,1—272,7	—	5	Амизил	144,7—148,2 177,0—183,2 251,5—284,7	159,2—177,0
3	Новокаин	146,5—153,8 154,6—156,1	224,4—243,1	6	Дипрофен	99,4—103,5 129,5—130,3 238,0—257,5 293,7—299,9 336,2—353,2	—

Все полученные термографические показатели существенным образом отличаются друг от друга. Несмотря на большое разнообразие лекарственных веществ, идентификация каждого из них может быть произведена одним и тем же методом, в то время как идентификация этих же веществ потребовала бы использования большого числа различных методов, рекомендуемых Государственной фармакопеей СССР.

## НЕИЗОТЕРМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАГОСОДЕРЖАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Г. П. ДЕИКИНА, В. П. МИШИН, В. А. ПОПКОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

В настоящей работе рассматриваются неизомермические термографический и дериватографический методы определения влагосодержания лекарственных веществ.

Неизомермический термографический метод определения влагосодержания основан на измерении площади термоэффекта на термограмме, связанного с потерей исследуе-



мым веществом воды. Для количественного определения влагосодержания какого-либо лекарственного вещества необходимо получить для этого вещества калибровочный график, устанавливающий зависимость между влагосодержанием вещества и площадью термоэффекта, связанного с потерей веществом воды при его нагревании по заданной программе. Метод был проверен на барбамиле и теобромине натрия. Для построения калибровочных графиков барбамил и теобромин натрия выдерживали в течение трех суток в эксикаторах при различных относительных влажностях. После этого регистрировали их термограммы на установке ФПК-56 с использованием комбинированной хромель-копелевой термопары, нагревание со скоростью  $10^\circ$  в минуту проводилось до  $350^\circ\text{C}$ , навеска вещества составляла 0,200 г. Влагосодержание определяли методом изотермической сушки до постоянной массы при температуре полного удаления воды, найденной термографическим методом. Величины площадей термоэффектов на термограмме измеряли планиметром (Л. Г. Берг, 1945) и наносили на график, откладывая по оси абсцисс величину площади ( $\text{см}^2$ ), а по оси ординат — влагосодержание (%). Полученные точки хорошо укладывались на прямую линию.

Относительная средняя ошибка определения влагосодержания по калибровочному графику для барбамилла составляла 1,5%, для теобромин натрия 4,1%.

В результате исследования было также установлено, что для 18 (кофеин, фталазол, кодеин, барбамил, анальгин, этакридина лактат, лактоза, кодеина фосфат, трихлоромонадид, фтивазид, сульфацил натрия, уросульфат, сульгин, диуретин, теальбин, аминоакрихин, фитин, бепаск) из 30 исследованных нами лекарственных веществ между их влагосодержанием и площадью термоэффекта дегидратации существует прямолинейная зависимость.

Неизотермический дериватографический метод определения влагосодержания основан на получении дериватограмм, на которых регистрируются четыре кривые: дифференциальная кривая нагревания (ДТА), простая кривая нагревания (Т), кривая потери массы (ТГ) и кривая скорости потери массы (ДТГ). С помощью кривой ТГ можно определить влагосодержание лекарственных веществ, если известно, что низкотемпературный термоэффект и, следовательно, потеря массы связана только с дегидратацией вещества. Ранее нами (Г. П. Дейкина, В. П. Мишин, В. А. Попков, 1973) установлена связь низкотемпературного термоэффекта с дегидратацией веществ, что позволило использовать дериватографический метод для определения влагосодержания анальгина, бепаска, лактозы, морфина гидрохлорида, паска, сульгина, тетрациклина, уросульфана, хинина сульфата, этазола натрия, этакридина лактата.

Регистрация дериватограмм проводилась на дериватографе системы Ф. Паулик, И. Паулик, Л. Ерден в воздушной среде, навеска вещества составляла 0,15—0,30 г, равномерное нагревание до  $300^\circ\text{C}$  велось со скоростью  $3^\circ$  в минуту.

Таким образом, неизотермический термографический и дериватографический методы могут быть использованы для определения влагосодержания лекарственных веществ. Время определения сравнительно с временем определения методом изотермической сушки значительно сокращается (в 4—5 раз).

## К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАГИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ

М. Д. ВАНИНА, В. И. ЛОБАНОВ

Курский медицинский институт

В настоящем исследовании мы поставили перед собой задачу разработать методику определения влаги в фармацевтических препаратах, которая могла бы применяться в аптеках. Наше внимание привлек интерферометр, который прост в обращении и доступен аптекам в экономическом отношении. В качестве объектов исследования нами взяты фармацевтические препараты, относящиеся к разным классам химических соединений: анальгин, натрия бромид, натрия пара-аминосалицилат, сольсолина гидрохлорид и темисал.

Экспериментально для указанных препаратов был установлен интервал концентраций, в пределах которого растворы подчиняются правилу аддитивности и выведена формула, позволяющая определять содержание влаги в %:

$$\Delta n_x = \frac{[(\Delta n_1 - \Delta n_1^0) q_2 - (\Delta n_2 - \Delta n_2^0) q_1] \cdot 100}{(\Delta n_1 - \Delta n_1^0) q_2}$$

где:  $\Delta n_x$  — содержание влаги в определяемом препарате в %;

$q_1$  — навеска высушенного препарата в г;

$\Delta n_1$  — смещение интерференционной картины, вызываемое навеской высушенного препарата;

$\Delta n_1^0$  — ноль кюветы при измерении смещения высушенного препарата;

$q_2$  — навеска препарата, в котором определяется влага в г;

$\Delta n_2$  — смещение интерференционной картины, вызванное раствором, содержащим навеску, в котором определяется влага;

$\Delta n_2^0$  — ноль кюветы при измерении смещения, вызванного препаратом, в котором определяется влага.

**Методика определения влаги по формуле.** Предварительно составляется таблица, в которую заносятся навески высушенных препаратов (до постоянного веса в соответствии с требованием ГФХ). Навески подбираются таким образом, чтобы водный раствор, содержащий данную навеску в 100 мл, находился в интервале концентраций, подчиняющихся правилу аддитивности. После приготовления водных растворов измеряли вызванное ими смещение в кювете № 4 на приборе ИТР-2. Взятые навески и соответствующее им смещение приведено в таблице.

Имея исходные данные, определение влаги в дальнейшем сводится к следующему: точная навеска препарата, в котором определяется влага, возможно более близкая к навеске высушенного препарата, количественно переносится в мерную колбу объемом 100 мл, растворяется и доводится водой до метки. Полученный раствор измеряется в кювете № 4. Смещение интерференционной картины, вызванное этим раствором, навеска влажного препарата, а также данные по высушенному препарату подставляются в приведенную выше формулу, по которой рассчитывается содержание влаги в препарате в %.

## ЭКСПРЕСС-МЕТОД АНАЛИЗА ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИНА В ПРИСУТСТВИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ПРИМЕСЕЙ

Н. В. ГОЛЯКОВА, М. В. ОСТРОВСКИЙ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В оценке химиотерапевтических свойств того или иного антибиотика важнейшую роль играет его биологическая активность (А Ед/мг), которая определяется по способности подавлять рост и развитие микроорганизмов. Однако, в ряде случаев перспективными являются физико-химические методы определения активности антибиотиков.

**Экспериментальная часть.** Рабочие вещества перед опытом тщательно очищались от примесей. опыты проводились при температуре  $20 \pm 0,2^\circ\text{C}$ , контролируемой медицинским электротермометром ТПЭМ-1 (МРТУ 64-1-328-69).

Исследовалась поверхностная активность феноксиметилпенициллина в используемой современной промышленностью системе бутил-ацетат-водный раствор гидрокарбоната натрия и в системе бутил-ацетат-вода. Был приготовлен ряд концентраций антибиотика в бутилацетате. Последовательно эти растворы приводились в контакт с водой или водной фазой и по достижении адсорбционного равновесия снимались калибровочные изотермы межфазного натяжения ( $\sigma$ , эрг/см<sup>2</sup>) в зависимости от биологической активности антибиотика. Установление адсорбционного равновесия идет во времени и может характеризоваться следующим примером: при А=25 через



5 минут после соприкосновения фаз  $\sigma=7,0$ ; через 10 минут — 6,2; через 20 минут—5,0; через 30 минут — 4,5, после чего  $\sigma$  остается неизменным в течение 3—5 суток. На основании полученных экспериментальных данных можно утверждать, что межфазное натяжение системы количественно зависит от концентрации антибиотика и от срока хранения раствора.

Известно, что одним из характерных свойств пенициллина является неустойчивость, которую мы предлагаем выражать для феноксиметилпенициллина в его поверхностной активности. Так, для системы бутилацетат — вода при  $A=2$   $\sigma_{5\text{сут}}=9,0$ ;  $\sigma_{5\text{сут}}=13,0$ ; при  $A=4$   $\sigma_{5\text{сут}}=7,0$ ;  $\sigma_{5\text{сут}}=11,0$ ; при  $A=6$   $\sigma_{5\text{сут}}=5,5$ ;  $\sigma_{5\text{сут}}=9,5$ . Натриевая соль пенициллина значительно менее поверхностно-активна. Так, при  $A=1000$   $\sigma=9,0$ ;  $A=2000$   $\sigma=7,5$ ;  $A=4000$   $\sigma=5,5$ . Снижение  $\sigma$  до 5 эрг/см<sup>2</sup> дает  $A=5000$  Ед/мг. Малые же концентрации натриевой соли феноксиметилпенициллина не дают снижения  $\sigma$ , так при  $A=50$   $\sigma=14,5$  (равно межфазному натяжению на границе чистых растворителей).

Изотермы межфазного натяжения феноксиметилпенициллина подтверждают разложение антибиотика при хранении его в растворах.

Ввиду различия поверхностной активности пенициллина, его натриевой соли и продуктов распада можно использовать изотермы адсорбции пенициллина для определения его активности (концентрации) в присутствии последних.

Предлагаемый экспресс-метод позволит определить активность пенициллина в течение 30 минут, в то время как микробиологический метод значительно более длителен.

Предлагается следующая методика анализа феноксиметилпенициллина: (точную навеску пенициллина растворяют в бутилацетате в концентрациях  $0 < A < 10$  (участок резкой зависимости  $\sigma$  от  $A$ ). Раствор приводят в контакт с водой и измеряют межфазное натяжение. По величине последнего (при использовании калибровочных кривых) вычисляют процентное содержание антибиотика.

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АГЛИКОНОВ КАРДЕНОЛИДОВ ГРУПП ДИГИТАЛИСА И СТРОФАНТА

Ю. М. ШИЛОВ, А. В. КОТОВ, Т. М. ЗАЙЦЕВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт им. К. А. Тимирязева

Исследование строения и свойств сердечных гликозидов представляет несомненный интерес в связи с их физиологическим действием.

В настоящей работе была предпринята попытка выявить возможные структурные изомеры агликонов: дигитоксигенина, гитоксигенина, дигоксигенина, строфантидина — с тем, чтобы, сравнивая их, обосновать биологическую активность названных гликозидов.

Конформации выше приведенных агликонов изучались на структурных моделях, которые строились с соблюдением соответствующего масштаба для мехаточных расстояний и величин валентных углов.

Рассматривались жестко закрепленные системы, существующие в форме «кресла», в связи с чем положение заместителей в ядре строго фиксировано. Системы, содержащиеся в ядре кольца в форме «ванны», как менее стабильные, не исследовались.

Из большого числа гипотетических структур было отобрано 9 пространственных изомеров со следующими типами сочленения: А/В — цис; В/С — транс; С/Д — цис, транс.

Одним из наиболее интересных вопросов является возможность осуществления внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) между лактонной группой С=О и ОН-группой в стероидном ядре, которая, по нашему мнению, имеет отношение к проблеме физиологического действия гликозидов. Действительно, с одной стороны — образование водородной связи способствует повышению устойчивости соединения, с другой — по низает реакционную способность функциональных групп.

На ИК-спектрах дигитоксигенина, дигоксигенина и гитоксигенина, отчетливо видно уширение длинноволнового крыла полосы поглощения С=О-группы лактонного цикла, что может быть объяснено наличием водородной связи (ВС).

Однако, при рассмотрении структурных моделей, оказалось, что образование ВМВС между кислородом С=О-группы лактонного цикла и ОН-группами в вышеуказанных агликонах возможно лишь в случае, если между этими группами помещается молекула воды. При этом, в принципе, возможны два варианта водородной связи: в первом случае вода участвует в ней двумя протонами (водородами), а во втором — только одним. Геометрические параметры данной модели соответствуют условиям, необходимым для образования ВС.

Судя по внешнему виду спектров агликонов в области 1800—1600 см<sup>-1</sup>, водородная связь воды с С=О-группой лактонного цикла прочнее в случае дигоксигенина и гитоксигенина.

Для агликонов группы строфантидина, кроме образования ВС, рассмотренной ранее, возможно ее образование с участием воды между гидроксильной группой при С<sub>3</sub> и альдегидной группой при С<sub>10</sub>.

Анализ структур агликонов группы дигиталиса показал, что 14 β ОН-изомеров значительно меньше, чем 14 α ОН. Особенностью строения 14 α ОН-изомеров является то, что при повороте лактона в 17 β-положение молекула агликона, имеющая уплощенное строение, становится с одной стороны гидрофобной, а с другой — гидрофильной, которая, вероятно, более активна, чем гидрофобная, что не может не сказаться на характере взаимодействия гликозида с молекулами других веществ или с атакуемой поверхностью.

При цис-сочленении колец С/Д в 14 β ОН-изомерах пространственное расположение лактона и 14 β ОН-группы таково, что «плоскость» углеродного скелета более не разделяет полярные и неполярные группы. В таком случае активность обеих сторон плоскости агликона инвариантна по отношению к сахарной части. Можно высказать предположение, что физиологическая активность 14 β ОН изомеров несколько выше.

В отличие от агликонов группы дигиталиса, рассмотренных ранее, в случае группы строфанта практически не встречаются структуры с выраженными гидрофильными и гидрофобными свойствами по обе стороны «плоскости» стероидного скелета. Возможно, что эквивалентность свойств по обе стороны «плоскости» скелета (в смысле гидрофильности), является причиной повышенной физиологической активности гликозидов группы строфанта, по сравнению с гликозидами группы дигиталиса.

Разница в биологической активности определяется различием изомерных форм агликонов, а также строением сахарной части. Так, наибольшая активность конваллятоксина может определяться тем, что в молекуле сахара количество ОН-групп по обе стороны скелета одинаково.

## О КОНДЕНСАЦИИ СЕЛЕНОСЕМИКАРБАЗОНОВ С ХЛОРИСТЫМ ДЕЗИЛОМ

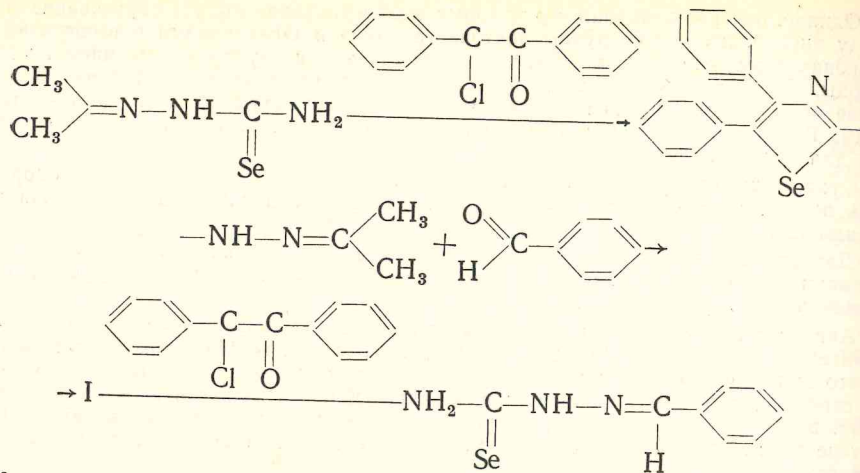
А. А. ЦУРКАН, З. Ф. ГРОМОВА

Рязанский медицинский институт им. академика И. П. Павлова

Нами для биологических испытаний осуществлен синтез продуктов конденсации селеносемикарбазонов ароматических альдегидов с хлористым дезилом.

Конденсация селеносемикарбазон-ацетона с хлористым дезилом привела к 2-изопропилиденгидразино-4,5-дифенилселеназолу, ( $T_{пл}=172^\circ$ ), который при взаимодействии с бензальдегидом в спирте в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты превращен в 2-бензалиденгидразино-4,5-дифенил-селеназол (I). При конденсации селеносемикарбазона бензальдегида с хлористым дезилом получено вещество, не отличающееся  $T_{пл}$  от I, не дающее с ним депрессии и имеющее одинаковую величину  $R_f$ .





Характерно, что время нагревания реакционной смеси по методу вытеснения, выделение осадков продуктов различно. Так, производные β-оксинафталяльдегида требуют 80 мин нагревания, в то время как основная масса продуктов получена при 15—30 мин. нагревания.

2-илиденгидразино-4,5-дифенил-селеназолы представляют собой окрашенные от желтого до красно-оранжевого цвета кристаллические вещества. Плавятся с разложением в основном около 200°. Их хроматографическое поведение изучалось методом ТСХ на незакрепленном слое окиси алюминия II степени активности (толщина слоя 0,8 мм) или с использованием пластины «Силуфол» в системе ацетон—гексан 1:1, 1:2, 2:3. Растворимы в спиртах, ароматических углеводородах, ледяной уксусной кислоте, диметилформамиде. Нерастворимы в воде и алифатических углеводородах.

Таким образом, для испытания антимикробной активности получена группа селеназол-гидразонов с фенольными радикалами в положении 4 и 5.

## К ИССЛЕДОВАНИЮ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ N-НИТРОЗО- N-АЛКИЛМОЧЕВИН НА НУКЛЕОТИДНЫЙ МАТЕРИАЛ

В. Ф. ГУСЬКОВ, А. Е. БЕДНЯК

Хабаровский государственный медицинский институт

В настоящем сообщении мы проводим основные результаты изучения реакций мононуклеотидов и ДНК с N-нитрозо N-этилмочевинной (НЭМ).

**Реакции с мононуклеотидами.** Растворы динатриевых солей аденозин-5'-монофосфата (АМФ) и цитидин-5'-монофосфата (ЦМФ) в 0,05 М фосфатном буфере, рН 7 (концентрация  $5,8 \cdot 10^{-6}$  мол/мл) обрабатывали 88,5 молярным избытком НЭМ и реакционные смеси выдерживали при 37° в течение 36 часов (до полного разложения НЭМ).

Результаты хроматографирования и основные характеристики продуктов превращения АМФ и ЦМФ приводим в таблице.

Разделение продуктов реакции проводили хроматографированием на бумаге (ленинградская «С», ватман № 3 английского производства) в системе растворителей Н—пропанол—раствор аммиака—вода, 7:1:2 (сист. 1) с последующим определением выходов продуктов реакции по величине поглощения в УФ—свете. Полученные продукты (накопленные и рехроматографированные в этой же системе) были исследованы на подвижность при электрофорезе на бумаге (градиент потенциала 15 в/см) и на ионообменной бумаге—ватмане ДЭАЭ—целлюлозе ДЭ-81. Характер гетероцикли-

Компоненты реакционной смеси	Значение R <sub>m</sub> в сист. 1	λ макс. нм		Выход в %
		0,1Н НСl	0,1Н КОН	
Непрореагировавший				
АМФ	1,00	260	260	93,00
(-2)	0,34	260	260	0,25
(-1)	0,60	260	260	0,60
1	2,70	257	260	0,80
2	6,50	260	260	4,00
3	12,70	257	260	1,40
Непрореагировавший				
ЦМФ	1,00	280	270	92,50
(-2)	0,22	280	270	—
(-1)	0,61	280	270	0,24
1	1,45	277	270	1,90
2	3,10	280	270	3,90
3	11,00	280	270	1,40

ческого фрагмента определяли после кислотного гидролиза производных АМФ (нагреванием с 1Н НСl при 100° в течение часа) и ЦМФ (нагреванием с 72% НСlO<sub>4</sub> при 100° в течение часа).

Мы пытались идентифицировать продукт 2, выход которого максимальный, как в случае АМФ, так и ЦМФ (см. таблицу). Свойства этих продуктов превращения обеих нуклеотидов оказались аналогичными. При электрофорезе рН 8 (0,05М фосфатный буфер) они движутся к аноду с меньшей скоростью, чем исходные нуклеотиды. Это свойство подтверждается их поведением на анионообменном ватмане — ДЭАЭ — целлюлозе: при хроматографировании (элюент 0,04 М NaCl) продвигаются значительно быстрее исходных нуклеотидов. Полученные результаты свидетельствуют об изменении отрицательного заряда молекул продуктов 2 в сравнении с исходными нуклеотидами. Это можно объяснить этилированием фосфатной группы с образованием моноэтилового эфира (по аналогии с образованием моноэтилового эфира в случае НММ). Сходство УФ—спектров поглощения продуктов 2 и исходных нуклеотидов (см. таблицу) может указывать на неизменность их гетероцилических остатков, что подтверждается результатом гидролиза. При хроматографировании гидролизатов на бумаге в системах бутанол — вода 86:14 (сист. 2) и метанол — соляная кислота — вода 7:2:1 (сист. 3) были изолированы основания, идентифицированные как аденин (из продукта 2 АМФ) и цитозин (из продукта 2 ЦМФ). Суммируя полученные результаты можно идентифицировать продукты 2 из АМФ и ЦМФ как аденозин-5'-этилфосфат и цитидин-5'-этилфосфат соответственно. Окончательная идентификация продуктов 2 как моноэтиловых эфиров исходных нуклеотидов была проведена сравнением с заведомо известными моноэтиловыми эфирами исходных нуклеотидов, полученных нами обработкой АМФ и ЦМФ диазоэтаном по методике, описанной в литературе: отмечено полное совпадение свойств при указанных физико-химических и химических испытаниях.

**Реакция с ДНК.** 40 мг ДНК (препарат фирмы Реанал) растворяли в 40 мл смеси 0,05 М нейтрального фосфатного буфера и 0,05 М NaCl и обрабатывали 2000 мг НЭМ. Смесь выдерживали при 37° в течение 36 часов (до полного разложения НЭМ) и хроматографировали на сефадексе Г—25 (колонка 4×25 см, элюент—дистиллированная вода, объем фракций — 3 мл, скорость элюации 1 мл/мин). Фракции регистрировали на спектрофотометре при λ 260 нм. При этом на хроматографическом профиле наблюдались два пика.

Низкомолекулярные фракции соответствовали пику 2, после концентрирования в вакууме подвергали двумерному хроматографированию на ватмане № 3 последовательно в системах 2 и 3. На хроматограмме обнаруживалось одно пятно, флуоресцирующее в УФ—свете (ультрахемиоскоп УИ-1). УФ—спектр поглощения этого соединения оказался сходным со спектром 7—метилгуанина (λ мах в 0,1 Н НСl около



250 нм и  $\lambda$  макс в 0,1 Н. КОН около 282 нм). После бромирования исчезает полоса поглощения в области 250—280 нм, что подтверждает гуаниновую природу исследуемого соединения. Значение  $R_m$  относительно аденина равно 1,0.

Исходя из полученных данных и литературных сведений о хроматографической подвижности и УФ — спектров поглощения 7 — этилгуанина, исследуемое соединение идентифицировано как 7 — этилгуанин. Следует подчеркнуть, что алкилированный гуанин может образоваться в реакционной смеси ДНК+НЭМ вследствие депуринизации алкилированной ДНК, что согласуется с литературными данными о свойствах ДНК, обработанной известными алкилирующими соединениями (диазоалканами, алкилсульфатами и др.). Этот вывод подтверждается результатом исследования высокомолекулярной фракции — алкилированной ДНК (пик 1). Объединенные фракции концентрировали в вакууме до минимального объема и выдерживали при 37° в течение 100 часов в присутствии хлороформа (депуринизации в нейтральной среде). Данную смесь пропускали через колонку с Дауэксом 1×1 (4×25 см) и элюировали дистиллированной водой: ДНК при этом связывалась анионитом, а депуринированные основания элюировались из колонки (фракции регистрировали спектрофотометрически). Поглощающие УФ — свет фракции, после концентрирования в вакууме, подвергали двумерному хроматографированию на ватмане № 3, как и в случае пика 2. На хроматограмме обнаружили два основных продукта, один из которых по хроматографическим и спектрофотометрическим свойствам полностью соответствовал основанию, выделенному из пика 2, то есть 7 — этилгуанину.

Второй продукт по хроматографическим свойствам (значение  $R_m$  в системе 3 относительно аденина — 1,9) и характеру УФ — спектров поглощения ( $\lambda$  макс в 0,1 Н НС1 — 274 нм и в 0,1 Н. КОН — 272—273 нм) соответствует 3 — этиладенину, описанному в литературе. Адениновая природа этого продукта подтверждается УФ — спектром поглощения после бромирования: характер спектра не изменяется.

### СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКТОВ АЗОСОЧЕТАНИЯ СУЛЬФАЦИЛА, СОДЕРЖАЩИХ СЕЛЕНАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ

А. А. ЦУРКАН, З. И. ПОПОВА, Н. И. ТИТОВА

Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

С целью получения новых производных селеназола для испытания антимикробной активности нами изучалась реакция азосочетания 2-илиденгидразино-4-фенилселеназодов с диазотированным сульфацилом.

Диазотирование сульфацила проводилось в солянокислой среде путем добавления эквимолекулярного количества нитрита натрия (0°). Реакция азосочетания выполнялась при —5° в спиртовой среде. При этом выделены азопродукты различной окраски от оранжевой до темно-красной, которые после кристаллизации из метанола, этанола или ацетона плавятся с разложением в интервале 195—275°. Азопродукты при растворении в спиртах, ледяной уксусной кислоте, ацетоне, диоксане дают оранжево-красную скраску раствора, в диметилформамиде — синюю, в щелочи — фиолетовую; растворимы в концентрированных серной и фосфорной кислотах с образованием ярко-малиновой окраски (явления галохроизма не обнаружено); нерастворимы в алифатических углеводородах, бензоле, толуоле.

Для всех азопродуктов изучалось хроматографическое поведение с использованием ТСХ на пластинах Silufol в системе ацетон — гексан 1 : 1. Получены хорошо очерченные пятна со стабильными значениями  $R_f$ .

Ультрафиолетовые спектры веществ I и VI снимались на спектрофотометре СФ—4А в интервале 320—480 нм. При этом получены хорошо выраженные максимумы для I 450 нм ( $\lg \epsilon$  4,25); для VI 480 нм ( $\lg \epsilon$  3,86).

Отмеченная нами для изучаемых азопродуктов способность давать характерную синюю окраску в диметилформамиде может быть использована в качестве реакции подлинности на сульфаниламидные препараты согласно следующей методике:

0,05 г сульфацила растворяют в 0,25 мл соляной кислоты (1 : 3) и при 0° добавляют 0,02 г кристаллического нитрита натрия и приливают к раствору 0,08 г 2-бензили-

Таблица

### 2—R или денгидразино-4-фенил-5-[п-(ацетилсульфамидо)-фенилазо]-селеназолы

Шифр R	Температура плавления, °С (растворитель)	Форма и цвет кристаллов	$R_f$ ацетон-гексан 1 : 1	Выход в %
I изопропилиден . . . . .	215—218 (метанол)	оранжевые пластины	0,43	79
II бензилиден . . . . .	273—275 (метанол)	красные иглы	0,41	85
III 4-метоксибензилиден . . . . .	219—222 (этанол)	красные пластины	0,40	82
IV 2-оксибензилиден . . . . .	270—272 (ацетон)	оранжевые иглы	0,33	84
V 3-метокси-4-оксибензилиден . . . . .	240—242 (метанол)	темно-красные иглы	0,30	86
VI фурилиден-2 . . . . .	195—198 (метанол)	красные иглы	0,35	83

денгидразино-4-фенилселеназола в 4 мл этанола. К полученному азокрасителю красного цвета добавляют 6 мл диметилформамида. Наблюдается растворение осадка и окрашивание раствора в сине-зеленый цвет. При добавлении воды раствор становится красным, при добавлении щелочи — сине-фиолетовым.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИЛИКОНОВОГО ПЕНОГАСИТЕЛЯ В АНАЛИЗЕ НЕКОТОРЫХ СИЛЬНОПЕНЯЩИХСЯ ЖИДКИХ ПРЕПАРАТОВ

В. Г. ЖУРБА, М. Т. АЛЮШИН, Н. И. НАГАЕВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт, Казанский химико-фармацевтический завод

Для предотвращения вспенивания и ускорения анализа пенящихся препаратов нами рекомендуется использовать силиконовый пеногаситель, представляющий собой 50% эмульсию полиметилсилоксановой жидкости ПМС-200А (ВФС 42-394-74).

Добавление одной капли эмульсии силиконового пеногасителя к 50 мл препарата, образующего пену при перегонке, разрушает пену и сокращает время получения отгона до 30 минут. Необходимо в добавлении кислот, хлорида кальция, парафина или воска отпадает.

Результаты определения спирта с применением силиконового пеногасителя на большом количестве серий бефунгина, настойки аралии, грудного эликсира, а также параллельные определения спирта в грудном эликсире, без и с применением пеногасителя (табл. 1), показывают, что пеногаситель не влияет на точность метода.

Таблица 1

### Содержание спирта (% об) в грудном эликсире

	№№ определений	Серия				
		1	2	3	4	5
Контроль (без пеногасителя) по ГФ VIII	1	14,20	15,60	14,00	16,18	14,74
	2	14,13	15,40	14,00	16,05	14,50
	3	14,00	15,32	14,20	16,00	14,60
	среднее	14,11	15,44	14,06	16,08	14,61
Опыт (с пеногасителем)	1	14,05	15,28	13,80	16,05	14,07
	2	14,20	15,52	14,00	15,45	15,20
	3	14,20	15,40	14,50	15,78	14,00
	среднее	14,15	15,40	14,10	16,09	14,42



ГФ IX изд. (ст. 539) не предусматривает количественное определение спирта в сложном мыльном спирте, по-видимому, из-за трудности его определения.

Для определения общего количества спирта в сложном мыльном спирте рекомендуем в круглодонную колбу емкостью 200—250 мл поместить 50 мл препарата, 5 мл пеногасителя, 20 мл воды и несколько кусочков прокаленного фарфора (для равномерного кипения). Приемник (мерную колбу емкостью 50 мл) необходимо поместить в сосуд с холодной водой и собрать в него в процессе перегонки 48 мл отгона. Затем довести температуру отгона до 20° и добавить воду до метки. Плотность отгона определить пикнометром и по алкогोलитрическим таблицам найти содержание спирта в процентах по объему. Содержание спирта в сложном мыльном спирте должно быть не менее 20%. Данные по определению общего содержания спирта (% об.) в сложном мыльном спирте с применением силиконового пеногасителя приведены в табл. 2.

Таблица 2  
Общее содержание спирта (% об.) в сложном мыльном спирте

№№ определений	Серия сложного мыльного спирта				
	1	2	3	4	5
1	20,95	22,45	24,04	25,45	24,00
2	21,05	22,50	23,95	26,00	24,00
3	21,55	22,00	24,15	26,05	24,28
среднее	21,18	22,32	24,04	25,83	24,09

### СОХРАНЯЕМОСТЬ НОВОКАИНА ПРИ ГНИЛОСТНОМ РАЗЛОЖЕНИИ ТРУПНОГО МАТЕРИАЛА

М. И. РАДЮК

Тюменский медицинский институт

В настоящем сообщении представлены результаты исследований по доказательству новокаина (ПАБК) при химико-токсикологическом исследовании гнилобно-измененной печени трупа. Объектом исследования была ткань печени трупа г-на К., умершего от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

По 100 г ткани печени измельчалось, смешивалось с определенным количеством 2% раствора новокаина и в банках, закрытых пергаментом, сохранялось в темном месте при температуре 18—20° в течение 10, 20, 30 и 90 дней.

По истечении указанных сроков объекты подвергались исследованию. Для изолирования новокаина было применено двухкратное извлечение 10% раствором уксусной кислоты (по 100 мл, с настаиванием 19 часов и 2 часа). Уксуснокислые вытяжки отфильтровывались через марлевый тампон, объединялись и после добавления концентрированной соляной кислоты до pH 2 подвергались нагреванию на кипящей водяной бане в течение одного часа — гидролиз связанной ПАБК.

После охлаждения жидкости добавляли 25% раствор аммиака до pH 4,0 (по универсальному индикатору) и подвергали экстракции (3×50 мл). В качестве экстрагента использовали смесь диэтилового эфира и хлористого метилена (3+7). Разрушение эмульсии производили с помощью центрифуги при 3000 об/мин. Экстракты объединяли и оставляли для испарения при комнатной температуре. Сухой остаток обрабатывали 30 мл 10% раствора уксусной кислоты. Жидкость фильтровали и экстрагировали (3×10 мл) при pH 4,0. Экстракты объединяли и после испарения экстрагента растворяли в 10 мл 70% этанола. Раствор наносили на полосы (20×250 мм) хроматографической бумаги «Филтрак ФН-11» и подвергали электрофорезу в течение 90 минут при напряжении 400 в (электролитбуфер Бриттона—Робинсона, pH 3,0). Одновременно производили исследование остатков, не содержащих искомым веществ. Из каждой

электрофореграммы вырезали продольную полосу шириной 5 мм. Для обнаружения искомым веществ на полосах применяли реакцию образования азокрасителя (сочетание с бета-нафтолом) и спиртовой раствор п-диметиламинобензальдегида. Участки электрофореграмм, соответствующие зонам ПАБК, элюировали 0,01 н. раствором соляной кислоты. Полноту элюирования контролировали реакцией образования азокрасителя. Элюат использовали для определения ПАБК.

При проведении электрофореза остатков, полученных в ходе исследований, наблюдались зоны ярко-оранжевой окраски при реакции образования азлкрасителя, ярко-желтой — при реакции с п-диметиламинобензальдегидом. В контрольных опытах наблюдается соответственно слабо-розовая и слабо-желтая окраска зон. Это происходит, по-видимому, за счет ПАБК, естественно содержащейся в тканях организма.

При электрофорезе извлечений на линии старта оставались некоторые вещества, не обладающие электрофоретической подвижностью (такowymi могут быть вещества белкового происхождения, жиры, липиды и др.), дающие окрашивание (образование азокрасителя по реакции с п-диметиламинобензальдегидом).

Результаты опытов по сохраняемости новокаина в трупном материале

№№ опытов	Внесено новокаина в объект, мкг	Продолжительность хранения объекта (дней)	Изолировано ПАБК		Средний арифметический результат (%)	№№ опытов	Внесено новокаина в объект, мкг	Продолжительность хранения объекта (дней)	Изолировано ПАБК		Средний арифметический результат (%)
			мкг	%%					мкг	%%	
1	50 000	10	306,46	0,61	0,61	9	50 000	30	71,90	0,14	0,14
2	50 000	10	305,00	0,61		10	50 000	30	72,80	0,15	
3	50 000	10	304,20	0,60		11	50 000	30	69,90	0,14	
4	Контр. опыт	10	+	—		—	12	Контр. опыт	30	+	
5	50 000	20	182,00	0,36	0,36	13	50 000	90	795,60	1,59	1,55
6	50 000	20	180,40	0,36		14	50 000	90	735,60	1,47	
7	50 000	20	180,00	0,37		15	50 000	90	790,00	1,58	
8	Контр. опыт	20	+	—		—	16	Контр. опыт	90	+	

Таким образом, при исследовании трупного материала, подвергшегося гнилобным изменениям с частичным (опыты 1—4) и полным высыханием (опыты 5—16), установлено, что выход искомым веществ постепенно уменьшается (20—30 дней), а при дальнейшем хранении увеличивается (90 дней). Вероятно, это происходит вследствие разложения белков и освобождения ПАБК, естественно, содержащейся в организме. Поэтому исследовать трупный материал, подвергшийся разложению в течение продолжительного времени, нецелесообразно.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ХИНОНОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ПРЕПАРАТАХ

А. С. РОМАНОВА, Н. В. ТАРЕЕВА, В. М. ГРЕЦКИЙ,  
В. В. ВАСИЛЕНКО, Г. С. ПРИБЫЛОВА

Всесоюзный институт лекарственных растений,  
1-й Московский медицинский институт имени И. М. Сеченова

Настоящее сообщение включает исследования по разработке, проверке и уточнению методов определения производных антрацена в ревете тангутском и кассии остролистной, шиконины в ряде растений сем. Бурачниковых, оксигидрофенантренихинонов в



различных видах шалфея, а также определения содержания этих веществ в препаратах и их лекарственных формах.

Используя методику ГФ X и видоизмененную нами, мы провели определение содержания производных антрацена в трех образцах листьев и трех образцах створок бобов кассии остролистной

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Содержание производных антрацена в листьях и створках бобов кассии остролистной

№№ п.п.	Образец	Метод	Число определений	Доверительный интервал (%)	Относительная ошибка (%)
2	Листья (образец № 1) . . . . .	б	10	2,00±0,07	±3,55
3	Листья (образец № 2) . . . . .	а	5	1,39±0,05	±3,30
4	Листья (образец № 2) . . . . .	б	5	1,41±0,06	±4,07
5	Листья (образец № 3) . . . . .	а	5	1,62±0,03	±2,13
6	Листья (образец № 3) . . . . .	б	5	1,58±0,05	±2,91
7	Створки бобов (образец № 1)	а	5	5,06±0,18	±3,63
8	Створки бобов (образец № 1)	б	5	5,08±0,15	±2,95
9	Створки бобов (образец № 2)	а	5	2,41±0,07	±2,86
10	Створки бобов (образец № 2)	б	5	2,27±0,10	±4,55
11	Створки бобов (образец № 3)	а	5	2,14±0,09	±4,30
12	Створки бобов (образец № 3)	б	5	2,12±0,08	±3,79

Примечание. а — по методу ГФ X, б — по видоизмененному методу.

Из корней некоторых растений сем. Бурачниковых нами выделены шикониин и его ацильные производные. Для определения содержания шикониина в растительном сырье применили фотоколориметрический метод, достоверность которого проверена на искусственных смесях порошка корня осносмы и шикониина.

Для количественной оценки содержания шикониина в мазях разработан спектрофотометрический метод. В таблице 2 приведены результаты количественного анализа мазей шикониина.

Таблица 2  
Содержание шикониина в мазях

Концентрация препарата (%)	Сразу после приготовления		Срок хранения (в годах)			
	доверительный интервал	относительная ошибка (%)	2		4	
			доверительный интервал	относительная ошибка (%)	доверительный интервал	относительная ошибка (%)
0,25	0,23±0,006	±2,60	0,21±0,008	±4,00	0,20±0,005	±2,26
0,50	0,48±0,010	±2,06	0,47±0,014	±2,98	0,42±0,005	±2,61
1,00	0,48±0,006	±0,61	0,98±0,014	±1,43	0,89±0,010	±2,22

Из корней нескольких видов шалфея (дубравного, лекарственного, песчаного, сухостепного и др.) нами выделены оксигидрофенантренины типа роилеанола, которые показали выраженное антимикробное действие.

Для определения суммы хинонов (роилеанонов), в корнях шалфея дубравного разработан фотоколориметрический метод, а для количественной характеристики содержания хинонов шалфея в мазях разработан спектрофотометрический способ

количественного определения, по сумме ацетоксироилеанола и оксироилеанола. В таблице 3 представлены результаты определения хинонов шалфея в мазях.

Таблица 3

Содержание хинонов шалфея в мазях

Концентрация препарата в мази (%)	Сразу после приготовления		Срок хранения (в годах)			
	доверительный интервал	относительная ошибка (%)	2		4	
			доверительный интервал	относительная ошибка (%)	доверительный интервал	относительная ошибка (%)
0,25	0,18±0,008	±4,44	0,19±0,008	±4,21	0,16±0,014	±4,18
0,50	0,38±0,015	±3,95	0,36±0,011	±3,05	0,35±0,008	±2,47
1,00	0,78±0,010	±1,28	0,78±0,017	±2,18	0,74±0,050	±3,25

Результаты исследования показывают хорошее сохранение концентрации препаратов в мазях при длительном хранении.

### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ НОВОЙ ГРУППЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ N — НИТРОЗО — N — АЛКИЛМОЧЕВИН

А. Е. БЕДНЯК, В. Ф., ГУСЬКОВ, В. П. КИСЛИЦЫН

Хабаровский государственный медицинский институт  
Хабаровское краевое научное фармацевтическое общество

Нитрозоалкилмочевинны (НАМ) — сравнительно новая группа противоопухолевых средств, усиленно изучаемая, как в нашей стране, так и за рубежом.

Результаты нашей работы по исследованию реакционной способности НАМ, в первую очередь, нитрозометилмочевинны (НММ), по отношению к нуклеиновым кислотам и их компонентам показали, что основной реакцией НАМ с нуклеотидным материалом является реакция алкилирования.

Алкилирующие свойства НАМ, по-видимому, в наибольшей степени и определяют ее биологические свойства, в частности, противоопухолевую активность. Следовательно, по степени алкилирования нуклеотидного материала можно судить о биологической активности НАМ.

Располагая экспериментальными данными о продуктах превращения нуклеотидного материала под действием НММ, мы сделали попытку аналитической оценки качества НММ по величине выхода основных продуктов реакции.

Удобными моделями нуклеотидного материала являются мононуклеотиды, представляющие все основные фрагменты нуклеиновых кислот (гетероциклическое основание, сахар и фосфатная группа). Для этой цели мы взяли аденозин-5'-монофосфат, динатриевую соль (АМФ), превращение которого под действием НММ изучено наиболее полно (9). В этой связи представлялось интересным провести сравнение двух образцов НММ, синтезированных нами разными методами: исходя из метиламина и ацетамида.

Реакции полученных образцов НММ с АМФ проводили в нейтральном 0,05 М фосфатном буфере (концентрации АМФ и НММ соответственно 2,26 мг/мл и 50 мг/мл)



при 37° в течение 24 часов. Продукты реакции разделяли двумерным хроматографированием на бумаге (Ленинградская С) последовательно в системах пропанол — раствор аммиака — вода (7 : 1 : 2) и насыщенный раствор сульфата аммония — 0,1 М фосфатный буфер, рН 7 — пропанол (79 : 19 : 2). При этом было установлено (9), что основными продуктами реакции являются метиловый эфир АМФ, 6-метил АМФ, 1-метил АМФ и метиловый эфир 1-метил АМФ с выходами соответственно 25%, 1%, 2%, 1%. Эти данные получены при исследовании НММ, синтезированной исходя из метиламина. Аналогичная экспериментальная работа проведена и с НММ, синтезированной исходя из ацетамида. Полученные результаты как по качественным, так и по количественным показателям не отличались от вышеприведенных. Это позволило сделать вывод об одинаковой реакционной способности сравниваемых образцов НММ.

#### ЧЕТВЕРТАЯ СЕКЦИЯ

#### ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Председатели: проф. *Д. А. Муравьева*  
канд. фарм. наук *А. Н. Обоймакова*  
доцент *В. И. Глызин*

Ответственные секретари: доцент *Е. Я. Ладыгина*  
канд. фарм. наук *А. П. Сало*  
провизор *Н. П. Бологова*



## ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ, ВКЛЮЧЕННОЕ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР

А. Н. ОБОЙМАКОВА

*Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники  
Министерства здравоохранения СССР*

В соответствии с Основами законодательства СССР о здравоохранении все разрешенные для медицинского применения и промышленного производства лекарственные средства включаются в Государственный реестр под определенным регистрационным номером.

На 1 января 1975 года в Государственный реестр включено 2756 наименований, в том числе 230 наименований лекарственного растительного сырья.

Анализ показал, что около 40 наименований лекарственного растительного сырья, включенного в Государственный реестр, содержит алкалоиды, около 30 — гликозиды и сапонины, по 15 — эфирные масла и дубильные вещества, около 25 наименований — слизи, органические кислоты, кумарины и др. Довольно большая группа лекарственного растительного сырья, разрешена к применению — с неизвестными или малоизученными действующими веществами. Среди них имеется лекарственное растительное сырье, давно применяемое в медицинской практике, сырье, разрешенное в более поздние годы (корневище и корень лабазника шестилепестного, трава живучки Лаксмана, сухоцвета однолетнего и др.).

За последние годы современные, более совершенные методы анализа стали применяться при определении действующих веществ и в лекарственном растительном сырье: глауцин в траве мачка желтого определяется фотозлектроколориметрическим методом; секуринин в побегах секуринеги полукустарниковой — поляриметрическим методом; эхинопсин в плодах мордовника — методом неводного титрования и др. Вместе с тем следует отметить, что во многом сырье действующие вещества определяются либо весовым методом, либо методом нейтрализации.

За последние 5 лет приказами Министра здравоохранения СССР разрешено к медицинскому применению 227 новых лекарственных средств, в том числе только 14 наименований лекарственного растительного сырья: плод псоралеи кустарниковой для получения псоралена, плод аморфы кустарниковой — для получения фрутицина, трава термопсиса очередно-цветкового для получения цитизина, трава мачка желтого для получения глауцина и др. Это очень маленький процент. Вместе с тем известно, что в научно-исследовательских институтах, на кафедрах фармакогнозии фармацевтических институтов и факультетов проводится большая исследовательская работа по изучению новых видов лекарственного растительного сырья, по-видимому, работа должна завершаться либо передачей материалов в установленном порядке в фармакологический комитет для рассмотрения вопроса о клиническом изучении полученного вещества, либо в фармакопейный комитет, если отработан более точный метод, для рассмотрения вопроса о внесении изменений в фармакопейные статьи.

За последние годы внедрена в медицинскую практику новая дозированная форма лекарственных средств растительного происхождения — брикеты (7 наименований — брикеты травы череды, душицы, зверобоя, листа брусники, эвкалипта, почечного чая, корневищ с корнями валерианы). Однако это только начало и работу в этом направлении следует улучшить.

Комитет стандартов Постановлением № 1510 от 20/VI 1973 года отменил с 1 января 1974 года 28 стандартов на лекарственно-техническое сырье, применяемое



исключительно для медицинских целей. Действующей нормативно-технической документацией на эти виды сырья являются фармакопейные статьи, либо МРТУ 42 (трава трифоли, пустырника, горичвета, кора крушины ломкой, лист шалфея, белены и др.).

На 25 видов лекарственного растительного сырья, имеющего непосредственное применение в медицинской практике, ГОСТ'ы также будут отменены по мере утверждения на них фармакопейных статей.

ГОСТ'ы сохранены на те виды лекарственно-технического сырья, которые помимо нужд здравоохранения используются в пищевой промышленности и в других отраслях народного хозяйства. Качество лекарственного растительного сырья, используемое для медицинского применения, должно проверяться только на соответствие требованиям фармакопейным статьям всех категорий.

Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники последние 5 лет изучает зарубежный и отечественный опыт промышленного производства продуктов из растительного сырья по использованию этого опыта и готовит рекомендации для изготовления из него лекарственных форм.

## НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗУЕМОГО В СТРАНЕ

*П. С. ЧИКОВ, Л. П. САЛО, Г. И. БЕРЕСНЕВА*

*Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений*

Приказом Министра медицинской промышленности № 28 от 16/1 1970 г. Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений (ВИЛР) утвержден базовой организацией по стандартизации лекарственного растительного сырья.

Одной из основных задач, поставленных перед головными и базовыми организациями страны, явилась необходимость определения номенклатуры продукции каждой отрасли. ВИЛР предстояло установить номенклатуру лекарственного растительного сырья.

Начиная с 1970 г. институтом стали проводиться работы в этом направлении. Однако, в решении этой задачи выявились немалые трудности: действующая нормативно-техническая документация на лекарственное растительное сырье (особенно государственные стандарты) нередко была устаревшей и не отвечала современным требованиям производства и потребителей к качеству сырья; имели место факты, когда на один и тот же вид сырья действовали два — три документа с несовпадающими требованиями к его качеству; некоторые нормативно-технические документы потеряли свое значение, т. к. сырье, на которое они распространялись, не заготавливалось и т. д.

Поэтому, до начала массового пересмотра нормативно-технической документации, ВИЛР совместно с В/О «Лекраспром»; В/О «Центросоюз», ГАПУ СССР и ГАПУ РСФСР был проведен ряд мероприятий, направленных на уточнение номенклатуры лекарственного и лекарственно-технического растительного сырья.

На основании материалов, представленных Министерством здравоохранения СССР и Министерством медицинской промышленности, учитывая также разностороннее использование растительного сырья, Госстандарт СССР закрепил его за различными ведомствами (в зависимости от принадлежности организаций, ведущих заготовки, организаций, перерабатывающих и потребляющих лекарственное растительное сырье.

В результате 51 вид лекарственного сырья был закреплен за Министерством здравоохранения СССР, 50 видов — за Министерством медицинской промышленности, 1 вид за Министерством внешней торговли; лекарственно-техническое сырье закреплено преимущественно за Центросоюз — 16 видов, Министерством сельского хозяйства — 3 вида.

В процессе пересмотра действующей нормативно-технической документации в 1971-74 годах исключены из номенклатуры лекарственных средств 31 вид сырья, потерявшего свое медицинское значение; отменена большая часть параллельно-действующей документации (эта работа продолжается и в настоящее время); уточнен состав ботанических видов используемых в медицине растений.

ВИЛР проведена большая работа по установлению номенклатуры лекарственного и лекарственно-технического растительного сырья. По состоянию на 1 января 1975 года она выглядит следующим образом:

1. Общее число ботанических видов растений, используемых в медицинских и технических целях составляет около 300 наименований.

2. Общее число действующей в стране нормативно-технической документации на лекарственное и лекарственно-техническое сырье составляет более 300 наименований.

Из общего числа используемых видов около 130 наименований перерабатываются химико-фармацевтической промышленностью, около 100 видов подвергаются первичной переработке на заводах В/О «Лекраспром», более 80 наименований — Швенченской фабрикой лекарственных растений ГАПУ Литовской ССР. Из 7 видов сырья заводами В/О «Лекраспром» изготавливаются брикеты. Внедрение в производство брикетирования лекарственного растительного сырья имеет большое практическое значение: облегчается приготовление в домашних условиях водных извлечений, обеспечивается точность дозирования сырья, облегчаются условия транспортирования и хранения сырья, увеличивается срок годности лекарственного средства и т. д. Работы по внедрению в производство брикетирования лекарственного растительного сырья продолжаются Красноярским заводом В/О «Лекраспром».

Общее число лекарственных сборов, поступающих в аптечную сеть, составляет 18 наименований. В настоящее время ВИЛР ведет работы по уточнению их номенклатуры.

Изучение номенклатуры лекарственного растительного сырья по вопросу продолжительности сроков годности позволило установить, что в действующей нормативно-технической документации установлены следующие сроки годности:

1 год	для 35 видов сырья
2 года	для 45 видов сырья
3 года	для 53 видов сырья
4 года	для 13 видов сырья
5 лет	для 9 видов сырья
6 лет	для 2 видов сырья
10 лет	для 3 видов сырья

Работы по всестороннему изучению номенклатуры лекарственного и лекарственно-технического растительного сырья продолжаются.

Наш адрес: Московская область, Ленинский район, п/о ВИЛАР.

## МИКРОСПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЛОКАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТКАНЯХ РАСТЕНИЙ

*Е. Я. ЛАДЫГИНА*

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Вопросы распределения биологически активных веществ в тканях растительного организма представляют значительный интерес для выяснения путей их образования. Наряду с этим изучение локализации этих веществ в тканях лекарственных растений имеет большое практическое значение для разработки наиболее рациональных методов их выделения из растительного материала при производстве лекарственных препаратов. В настоящее время работы по изучению локализации биологически активных веществ в растениях ведутся как на уровне тканей, так и на уровне клетки, в зависимости от поставленной задачи.

Среди методов исследования локализации веществ в тканях растений наиболее перспективными являются такие, с помощью которых вещество обнаруживается непосредственно в клетках тканей растения. Таким требованиям отвечает метод люминесцентной микроскопии: о распределении тех или иных веществ можно судить по характеру флуоресценции тканей, так как их свечение обусловлено наличием в них определенных веществ. Однако не всегда можно ограничиться визуальным наблюдением флуоресценции. Часто в растении присутствует ряд веществ, обладающих близким ха-



рактором флуоресценции. Наряду с этим некоторые вещества, содержащиеся в растении, способны гасить флуоресценцию. В связи с этим люминесцентно-микроскопические исследования должны сочетаться с различными другими методами идентификации веществ.

Для идентификации биологически активных веществ в тканях лекарственных растений, наряду с люминесцентно-микроскопическими наблюдениями, мы используем различные методы в зависимости от физико-химических свойств веществ и особенностей их локализации. При изучении локализации кумариновых соединений хорошие результаты были получены с применением метода изолирования тканей и содержимого секреторных каналов, химический состав которых изучали путем хроматографирования на бумаге и в тонком слое сорбента. При изучении локализации флавоноидов и некоторых алкалоидов оказалось удачным использование гистохимических реакций, особенно флуоресцентных.

Каждое вещество характеризуется определенным спектром возбуждения и спектром люминесценции, которые обусловлены структурой вещества, а поэтому могут быть использованы для обнаружения и идентификации веществ. Представляло интерес изучение возможности идентификации веществ по спектрам люминесценции непосредственно в тканях растения. Для этих целей мы изучили возможность двух приборов: регистрирующего фотометра EPS-3T фирмы HITACHI и отечественного прибора — микроспектрофлуориметра МЛИ-1.

Регистрирующий фотометр EPS-3T позволяет регистрировать интенсивность и спектр люминесценции вещества не только в растворе, но и в виде порошка и пленки (или пятно хроматограммы). Использование этого прибора дало хорошие результаты для таких объектов, в которых содержится вещество, обладающее очень яркой флуоресценцией: снят спектр люминесценции алкалоида берберина («свидетеля»), его пятна, полученного на хроматограмме извлечения из корня барбариса обыкновенного, и измельченного растительного материала (изолированных тканей, в которых локализуется берберин).

Большие возможности для идентификации биологически активных веществ непосредственно в тканях растения дает микроспектрофлуориметр МЛИ-1 производства ЛОМО. Прибор предназначен для исследования видимой и ультрафиолетовой люминесценции объектов методом визуального наблюдения и фотографирования, а также дает возможность регистрировать как интенсивность, так и спектры люминесценции и возбуждения. Большим преимуществом прибора является то, что он позволяет получать спектры с отдельных микроучастков исследуемого объекта. Наименьший участок, с которого можно снять спектр, имеет диаметр 10 мкм, что в большинстве случаев не превышает диаметра наиболее мелких клеток растительных тканей. Таким образом, с помощью прибора можно снимать спектры тканей и отдельных клеток растения.

Мы исследовали спектры люминесценции некоторых видов сырья, содержащих кумариновые соединения и антраценпроизводные. Одновременно изучались спектры люминесценции образцов веществ, выделенных из исследуемых объектов («свидетелей»). Наиболее полное совпадение спектров люминесценции исследуемых тканей растений и образцов веществ, выделенных из них, получено в тех случаях, когда в тканях наблюдаются кристаллические включения этих веществ. Указанное явление наблюдается довольно часто, так как большинство биологически активных веществ находится в растении в виде раствора, в вакуолярном соке или в липофильном содержимом секреторных вместилищ. При высушивании растительного материала эти вещества часто кристаллизуются, образуя микрокристаллы характерной формы со свойственной для них люминесценцией.

С помощью микроспектрофлуориметра мы сняли спектры люминесценции некоторых антраценпроизводных (руберитриновой кислоты) и кумариновых веществ (пеucedанин) непосредственно в тканях растения.

Полученные результаты показывают, что метод спектрофлуориметрии обладает высокой чувствительностью и специфичностью, и открывает большие возможности в исследовании локализации биологически активных веществ в тканях лекарственных растений.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ПО ХИМИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТАМ С ПОМОЩЬЮ КРУГОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ НА БУМАГЕ

С. В. ТЕСЛОВ

Пермский фармацевтический институт

Продолжая исследования по применению люминесцентно-хроматографического метода для решения некоторых проблем фармакогнозии, нами разработан унифицированный метод определения подлинности лекарственных корневищ, корней и кор по характерным для каждого вида сырья химическим веществам, обнаруживаемым на хроматограммах с помощью облучения кварцевой лампой или хромогенных реакций.

Перспективность идентификации лекарственного растительного сырья по химическим компонентам вытекает из того факта, что лечебное применение его основано на содержании в нем биологически активных соединений и, следовательно, с помощью этого метода можно одновременно решать вопрос о его чистоте и доброкачественности.

Нами разработано два варианта метода: 1) для подтверждения, соответствия сырья своему наименованию; 2) для определения неизвестного сырья.

По второму варианту предлагается ключ-определитель, построенный на основе анализа некоторых физических, органолептических и химических свойств вытяжек из сырья и результатах хроматографирования на бумаге с последующим анализом полученных хроматограмм методом люминесценции и хромогенными реактивами. Мы провели анализ 30 видов сырья (коры, корни, корневища); в качестве примера приводим из них 3 (см. табл.).

Наименование сырья	Цвет зон в УФ-свете						
	Порядок расположения зон на хроматограммах от старта к фронту						
	1	2	3	4	5	6	7
Кора дуба . . . .	сиреневый	темный	зеленоватый	синий	зеленоватый	синеголубой	синиофиолетовый
Кора крушины . .	желтый	светлофиолетовый	светлооранжевый	синеголубой	зеленоголубой	—	—
Кора калины . .	светлофиолетовый	синий	светлозеленый	синий	темносиний	—	—

Методика исследования: измельченное сырье экстрагируют водой (1:10) на водной бане в течение 15 минут. Фильтруют и 10 мл фильтрата выпаривают в фарфоровой чашке досуха; остаток обрабатывают 1 мл этанола и полученный раствор (0,025—0,05 мл) наносят капилляром на бумагу и подвергают хроматографированию в 2-процентном растворе уксусной кислоты по методу круговой хроматографии.

Полученную хроматограмму высушивают на воздухе и просматривают в УФ-свете при 360 нм до и после проявления парами аммиака. При этом на бумаге наблюдается радуга, состоящая из окрашенных в различные цвета зон. Эти радуги для различных видов сырья специфичны, что и позволяет устанавливать подлинность сырья. Достоверность идентификации сырья повышается при опрыскивании хроматограмм хромогенными реактивами на различные группы химических соединений или на вещество, специфичное для определенного вида сырья.

Предлагаемый метод является общедоступным, быстро выполнимым, не требует дорогостоящих реактивов и растворителей, сложного оборудования, позволяет достоверно идентифицировать сырье и некоторые лекарственные формы и препараты (настойки, отвары, настоики, экстракты и др.), обнаруживать возможные примеси и фальсификаты.



фикаторы, не прибегая к трудоемкому микроскопическому методу, требующему основательных знаний по анатомии растений.

Нами разработаны также хроматографические характеристики для идентификации 55 лекарственных трав и листьев.

При детальном исследовании некоторых видов сырья (трава зверобоя, корни ревеня, листья подорожника) установлены изменения в хроматографических характеристиках, связанные с фазами вегетации растений, условиями и продолжительностью хранения сырья. Это позволяет в процессе анализа сырья на подлинность по химическим компонентам, в известных пределах, решать вопрос о его доброкачественности. В этом состоит еще одно из преимуществ предлагаемого нами метода.

## РЕСУРСЫ ДИКORAСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РАЙОНОВ БАРНАУЛЬСКОГО «КУСТА» (АЛТАЙСКИЙ КРАЙ)

К. Ф. БЛИНОВА, М. Н. КОМАРОВА, Н. И. ПРЯХИНА, Г. П. ЯКОВЛЕВ

*Ленинградский химико-фармацевтический институт*

В 1972-74 гг. экспедиция кафедры фармакогнозии Ленинградского химико-фармацевтического института обследовала 20 районов Алтайского края. В настоящем сообщении излагаются материалы обследования 8 районов, относящихся к Барнаульскому кусту. Работы проводились в Кытмановском, Косихинском, Первомайском, Усть-Пристанском, Сорокинском, Залесовском, Троицком и Тальменском районах, образующих сплошной массив на севере и северо-востоке края.

Большая часть этой территории представляет увалистую равнину, постепенно понижающуюся к Оби и повышающуюся, а затем переходящую в предгорья невысокого Салаирского кряжа на северо-востоке. Большая часть обследованной территории, в частности Косихинский, почти целиком Первомайский и значительные части Сорокинского и Кытмановского районов заняты средней лесостепью с преобладанием распаханных остепненных пространств, чередующихся с березовыми колками. Лишь вдоль северо-восточной границы территории лесостепь сменяется массивами соснового, реже пихтового леса. Кроме того, значительные площади заняты сосняками на территории приобской равнины и в долине Чумыша. Такого рода распределение типов растительности в значительной мере определяет и ассортимент лекарственных растений, образующих заросли, годные для промышленных заготовок. Это обстоятельство особенно важно, поскольку при ресурсном обследовании территории основное внимание, в соответствии с заданием В/О «Лекраспром», было уделено выявлению промышленных зарослей и выяснению запасов на конкретных зарослях, доступных для заготовок.

В результате проведенной работы составлен список лекарственных растений, встречающихся на этой территории, выделены объекты, для которых возможна промышленная заготовка, и сделаны рекомендации для дальнейшего развития заготовок лекарственных растений. Было установлено, что на обследованной территории перспективными для промышленной эксплуатации (на основе величины зарослей, но без учета потребности в этих растениях) в настоящий момент являются 22 вида.

Весьма значительный практический интерес представляют заросли адониса весеннего. Эксплуатационный запас его составляет для 18 районов не менее 12 т. Особенно перспективны заросли в Троицком, Сорокинском и Косихинском районах.

Запасы айра (эксплуатационные) составляют не менее 580 т, причем во многих местах заросли расположены близ населенных пунктов и удобны для заготовок. Следует отметить особое обилие зарослей в Усть-Пристанском районе.

При обследовании территории было обнаружено несколько очень больших зарослей дефицитного для фармацевтической промышленности боярышника кроваво-красного. Общий эксплуатационный запас его равняется 175 т. Особый интерес представляют заросли вокруг с. Залесово (около 30 т), близ с. Стародраченино (Сорокинский район) (около 30 т) и в Троицком районе между с. Новоеловка и Гордеево (до 30 т). Величина и комплектность зарослей боярышника позволят в 5-6 раз увеличить

объем заготовок этого вида сырья в Алтайском крае. Рекомендуется направить для заготовок в указанные выше районы студенческие строительные отряды.

В Усть-Пристанском районе нами обнаружен пригодный для промышленной эксплуатации массив жостера (по левому берегу реки Оби, в 8 км ниже Усть-Пристанки). Этот массив позволит заготовить до 290 кг сухих плодов жостера (эксплуатационный запас).

Глазомерное определение позволяет сделать заключение, что во многих местах возможны заготовки коры калины, которая в настоящее время является дефицитным сырьем. Наиболее рациональны заготовки в пойме р. Чумыша.

Обращают внимание довольно значительные запасы важного лекарственного сырья коры крушины. Эксплуатационные запасы составляют не менее 1,5 т, причем основные заросли очень компактно сосредоточены по реке Б. Лосиха в Косихинском районе (около 800 кг). Эти заросли в настоящее время почти не эксплуатируются, в связи с чем предлагается начать их использование.

В Усть-Пристанском районе были обнаружены (по правому берегу р. Оби, выше с. Вяткино) заросли облепихи. Эти заросли не входят в зону основной промышленной эксплуатации этого растения, но глазомерное определение позволяет рекомендовать здесь организацию заготовок и окультуривание массива.

В некоторых местах были отмечены значительные запасы пижмы (около 2 т по всем районам). Возможна эксплуатация заросли этого растения вдоль реки вниз по течению от с. Верх. Жилино (Косихинский район). В этом же районе возможны промышленные заготовки травы пустырника.

Черная смородина образует значительные заросли вдоль среднего и нижнего течения р. Чумыш (Залесовский и Тальменский районы). Здесь практически почти везде возможны заготовки и общий эксплуатационный запас составляет не менее 10 т.

Помимо перечисленных выше растений для местных заготовок в небольших количествах могут быть рекомендованы: девясил (Крытмановский район); душица (все районы); зверобой (все районы); березовые и сосновые почки, плоды шиповника (все районы); тысячелистник (многие районы), чага (лесные массивы Троицкого, Залесовского, Кытмановского и Сорокинского районов); ромашка зеленая, подорожник (все районы); крапива двудомная (повсеместно) и рябина.

## К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В. А. ПЕШКОВА, И. Д. НЕШТА, В. В. НОВОПАШИНА

*Тюменский медицинский институт,  
Тюменское областное аптечное управление*

С 1970 по 1974 годы включительно проведено экспедиционное обследование ресурсов дикорастущих лекарственных растений 10 районов Тюменской области общей площадью 85 тыс. квадратных километров, расположенных на территории Западно-Сибирской низменности в пределах подзоны сосново-березовых лесов таежной зоны. Эти районы характеризуются чрезвычайной равнинностью рельефа и сильной заболоченностью водораздельных пространств. Во время экспедиции проводились работы по изучению видового состава лекарственных растений и определялись запасы отдельных видов, проводились маршрутные обследования с параллельным использованием картографических материалов, планов лесонасаждений и лесотаксационных описаний к ним.

В результате проведенных исследований установлено, что на территории обследованных районов произрастает 49 видов лекарственных растений, используемых в научной медицине. Они встречаются в следующих растительных сообществах:

1. Сосновые леса — черника, брусника, ятрышники, коровяк.
2. Березовые леса — черемуха, липа, смородина, рябина, синюха, тысячелистник, зверобой, кровохлебка, чага, горичвет весенний (по опушкам).
3. Смешанные леса — калина, крушина, рябина, липа, синюха, душица, лапчатка прямостоячая, тысячелистник, зверобой, валериана.
4. Болота верховые и переходные — сфагнум, клюква, багульник, вахта.



5. Болота низинные и водоемы — ольха, крушина, кубышка желтая, водяной перец, череда.

6. Сорные места — подорожник большой, подорожник ланцетовидный, ромашка душистая, крапива, пустырник, горец птичий, полынь горькая, пастушья сумка, одуванчик, мать-и-мачеха, белена, донник.

7. Луга пойменные — шиповник, душица, зверобой, тысячелистник, кровохлебка, пижма, конский щавель.

Даны уточненные рекомендации для заготовки в промышленных масштабах отдельных видов сырья и приведены сведения о запасах сырья по районам:

Вагайский район — лист брусники — 5 т, лист трифоли 2,5 т, плоды черники — 8 т, плоды шиповника — 5 т, плоды черемухи — 5 т.

Ярославский район — плоды черники — 12 т, плоды черемухи — 7 т, лист брусники — 7 т, лист трифоли — 3,5 т, плоды шиповника — 8 т.

Нижне-Тавдинский район — лист брусники — 7 т, лист трифоли — 4 т, цветки липы — 0,5 т, плоды черники — 8,5 т, плоды черемухи — 8 т, плоды шиповника — 5,5 т.

Тобольский район (южная часть) — лист брусники — 6 т, лист трифоли — 4 т, цветки липы — 0,5 т, плоды черники — 7,5 т, плоды черемухи — 5 т, плоды шиповника — 4 т.

Голышмановский район — плоды боярышника — 2 т.

Ишимский район — трава горичвета весеннего — 1 т, плоды боярышника 0,5 т, плоды рябины 1 т, плоды шиповника 1,2 т.

Казанский район — трава горичвета весеннего — 21 т, плоды шиповника — 0,4 т.

В Сладковском и Омутинском районах заготовка в промышленных масштабах невозможна.

Сорокинский район — плоды боярышника — 5 т.

Даны рекомендации для аптек о возможных заготовках лекарственного растительного сырья, имеющегося в значительных количествах в обследованных районах области.

В описаниях по каждому району приведены также сведения по лекарственным растениям, запасы которых ограничены, но заготовка их может производиться в количествах, необходимых только для аптек. Перечисляются также растения Тюменской области, которые на территории данного района не произрастают. Все полученные сведения сгруппированы в сводную таблицу «Ассортимент лекарственного сырья, заготовка которого возможна на территории южных районов Тюменской области».

По материалам проведенных работ составлены карты распространения дикорастущих лекарственных растений и описания к ним, необходимые для организации заготовки сырья в системе аптечных учреждений.

В дальнейшем, по окончании изучения ресурсов всех районов области, полученный материал будет использован для составления сводной карты лекарственных растений Тюменской области.

## ИЗУЧЕНИЕ ДИКОРАСТУЩИХ ЯГОДНИКОВ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. В. ДОЩИНСКАЯ, Н. С. ЯЩУК

Томское аптекоуправление, Томский медицинский институт

Растительность Западной Сибири богата и разнообразна. Среди дикорастущих лекарственных растений Томской области имеется много видов, играющих значительную роль в народном хозяйстве и содержащих ценные биологически активные соединения.

Весьма перспективное значение могут иметь ягодники, т. к. крупномасштабное промышленное освоение нефтеносных северных районов области, ставит условия для обеспечения витаминными препаратами все увеличивающееся население этих районов.

Томская область, занимающая 316 тыс. кв. км., обладает крупными ресурсами лесных и болотных ягод: клюквы, черники, брусники, а также малины, смородины и двух видов шиповника, которые используются лишь частично из-за отсутствия достоверных данных о районах и местах заготовок.

В течение последних лет кафедрой фармакогнозии совместно с аптекоуправлением проводится изучение лекарственных растительных ресурсов в широком плане. Особое внимание уделяется изучению ряда ягодных лекарственных растений: их биологическим особенностям, фенологии, выяснению влияния сушки, времени и сроков сбора и др. показателей на химический состав сырья.

Наибольшее значение имеют два вида шиповника — *Rosa cinnamomea* L., *Rosa acicularis* L., повсеместно распространенные во всех 16 административных районах и произрастающие в долинах рек, на лугах, на островах и в качестве подлеска в сосновых и смешанных лесах.

Нами составлена карта распространения шиповников в области и определен учет запасов по районам. Всего по области биологический запас сухих плодов составляет 433 тонны, тогда как эксплуатационный запас почти в два раза меньше. Проведенные нами исследования химического состава плодов на содержание аскорбиновой кислоты показывают, что в цельных плодах шиповника коричневого количество аскорбиновой кислоты колеблется от 1,78 до 2,82%, в шиповнике иглистом от 1,97 до 2,90% и соответственно в очищенных плодах содержание аскорбиновой кислоты находится в пределах 2,41—3,98% и 2,52—3,96%. Плоды шиповников северных районов значительно богаче аскорбиновой кислотой, чем в южных районах.

В плодах шиповников не остается постоянным и количественный состав флавоноидов, который изменяется в зависимости от вида, времени сбора и способа сушки, хотя качественный набор флавоноидных гликозидов и их агликонов остается постоянным.

Значительные площади в Томской области занимает черника, голубика, брусника и особенно клюква на переходных и верховых болотах. Полученный нами в 1972—1974 гг. экспедиционный материал и ранее имевшийся (Березнеговская и др. 1968) позволили выявить запасы сырья этих растений по районам, указать, определенные сроки сбора, а также выявить факторы, которые могут влиять на урожайность и биологический запас плодов. Установлено, что эксплуатационный запас сырья по районам неравноценен и в зависимости от урожайности и возможности заготовок может колебаться и снижать или повышать объем ежегодных заготовок.

Итоги проведенных исследований по запасам и химической оценке сырья дикорастущих ягодных лекарственных растений Томской области позволили установить их высоковитаминные свойства и рекомендовать заготовки плодов с учетом рационального использования зарослей, не истощая природных богатств Сибири.

## ОХРАНА ЗАПАСОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

В. И. КОКОЛО

Калининградское областное аптечное управление

Изучение лекарственной флоры области проведено кафедрой ботаники Калининградского Государственного университета и областным научным обществом фармацевтов. По материалам проведенных исследований составлены карты произрастания лекарственных растений, определены места заготовок, составлен календарь сбора лекарственных растений, а также подготовлена книга «Лекарственные растения Калининградской области». Эта книга является первым наиболее полным описанием лекарственной флоры области.

В настоящее время в области ведется заготовка 30 видов лекарственных растений. Заготовку осуществляют облпотребсоюз, аптечное управление и управление лесного хозяйства.

Объем заготовок лекарственных растений в 1974 г. по сравнению с 1970 г. увеличился в 5 раз.

Увеличение объема заготовок, наличие в области разветвленной сети шоссе дорог, общедоступность мест сбора делают вопрос охраны и рационального использования запасов лекарственного растительного сырья актуальным. Областное научное



общество фармацевтов одной из своих основных задач считает обеспечение охраны и увеличения запасов лекарственных растений, необходимых для нужд аптечной сети.

В соответствии с решениями IV областной научно-практической конференции членов НОФ, фармацевтические работники призваны к активному участию в этой работе.

Охрана лекарственных растений проводится совместно с обществом «Знание», областным обществом охраны природы и ботаническим обществом. В области осуществляется широкая пропаганда идей охраны природы через печать, кино, телевидение, радио; членами научного общества фармацевтов ежегодно проводится до 300 лекций по заготовке лекарственных растений и их охране, около 50 лекций публикуется в местной печати. В период массовой заготовки лекарственного растительного сырья во всех районах и городах области проводится инструктаж сборщиков по вопросам организации правильного сбора. С 1975 г. совместно с областным обществом охраны природы организована выдача сборщикам удостоверений на право заготовки растений в том или ином месте. Для получения удостоверения необходимо пройти семинар по специально разработанной программе. Семинары проводятся во всех городах и районах области при местных организациях общества охраны природы с участием представителей аптек. Детям разрешается заготовка лекарственного растительного сырья только под контролем взрослых. Пионеры и школьники в летние каникулы организуют сбор лекарственных растений под руководством вожатых или представителей аптек.

В г. Калининграде областным обществом охраны природы, обществом «Знание» и ботаническим обществом организован кинолекторий «Наш друг — природа», который ежемесячно проводит занятия.

В целях охраны лекарственных растений, при разработке планов заготовок учитывается ассортимент заготовленного в минувший год сырья и его количество, вводится чередование районов заготовки. Особое внимание уделяется редко встречающимся и охраняемым растениям области.

Из-за резкого сокращения запасов, прекращена заготовка спор плауна, плодов можжевельника, травы донника. Ограниченно проводится заготовка цветков тмина песчаного, цветков ромашки аптечной, плодов тмина обыкновенного и других растений, введено ограничение на продажу лекарственного растительного сырья на колхозных рынках области, запрещена продажа травы плауна для венков, продажа выдернутых вместе с корнями растений тмина песчаного, зверобоя, а также веток облепихи, шиповника, черемухи, калины, рябины, боярышника и др.

Важным звеном в деле охраны лекарственных растений является увеличение их запасов. Облсполком решением № 70 от 13 марта 1972 г. обязал управление лесного хозяйства и управление сельского хозяйства при проведении лесозаготовительных, лесозащитных и других работ обеспечить сохранение и увеличение зарослей некоторых лекарственных растений.

За последние годы в области увеличены посадки сосны, дуба, липы, шиповника.

В некоторых районах выделены участки с зарослями лекарственных растений, на которых возможны ежегодные заготовки сырья. На этих участках, по договоренности с колхозами и совхозами, не проводится сенокосение и выпас скота.

Аптечное управление ежегодно обеспечивает семенами лекарственных растений школы, санатории для организации посевов их на пришкольных участках и площадях, принадлежащих санаториям. Управлением лесного хозяйства организовано выращивание сеянцев шиповника и отпуск их всем учреждениям.

Проводимая работа по охране лекарственных растений позволит сохранить их запасы в области, а также позволит длительно вести заготовку лекарственного растительного сырья для нужд аптечной сети.

## ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЗАПАСЫ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА В ПАВЛОДАРСКОЙ ОБЛАСТИ

М. А. КУЗНЕЦОВА, В. Г. КЛЯЗНИКА, В. В. МАЛИНКОВСКИЙ

Московское фармацевтическое училище, Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений

В летне-осенний сезон 1971 года нами проводились работы по выявлению промышленных массивов шиповника на территории Павлодарской области. Заросли шиповника изучались по обе стороны поймы Иртыша Казахской ССР. На правом берегу в районах: Железинском, Качирском, Лебяжинском; на левом — в Иртышском, Краснокутском, Ермаковском, Майском.

Изучение запасов шиповника в Прииртышье начато В. Г. Хржановским (1941, 1958), но его работы не содержат достаточных материалов, характеризующих запасы плодов шиповника в Павлодарской области. В 1972 году опубликована работа о продуктивности шиповника рыхлого в Казахстанском Прииртышье и содержание аскорбиновой кислоты в его плодах (Хржановский и др., 1972), а также о запасах плодов шиповника в пойме реки Иртыш в пределах Павлодарского, Лебяжинского районов Павлодарской области (Прозорова, 1972).

По данным В. В. Фисюн (1961) в Павлодарской области Казахской ССР встречаются следующие виды шиповников: шиповник майский — *Rosa majalis* Heermann, шиповник иглистый — *R. acicularis* Lindl., шиповник Павлова — *R. pavlovi* Chrschan. и шиповник рыхлый — *R. laxa* Retz. Вышеуказанные виды приурочены к различным местообитаниям. Шиповник иглистый занимает большие площади в березовых колках в подлеске вместе с ивой — *Salix* sp. div и осинкой — *Populus tremula* L., его сплошные заросли отмечены также на песчаных дюнах. Шиповник Павлова встречается на залитых злаково-разнотравных лугах. Большие массивы его расположены между Павлодаром и с. Долонь. В пойме Иртыша встречается спорадически по берегам пересохших рек и озер. Шиповник майский (коричный) — на лугах среднего и недостаточного увлажнения, в урехах и сограх (пойменный лес).

Нами изучались местообитания и учитывались запасы плодов шиповников только в пойме реки Иртыш. Внепойменные местообитания не учитывались. Учет запасов плодов шиповника проводился по методике, изложенной нами в журнале «Растительные ресурсы», 1974, т. X, вып. 4.

Выявленные запасы плодов шиповника (в пересчете на воздушно-сухое сырье) в Павлодарской области неодинаковы. В Майском районе на площади в 27 га биологический запас составляет 4,9 т, промышленный — 2,93 т; в Лебяжинском районе на площади 816 га биологический запас равен 158,46 т, промышленный — 95,08 т; в Ермаковском районе на площади 15 га биологический запас составляет 6,04 т, промышленный — 3,63 т; в Качирском районе на площади 1427 га биологический запас — 98,43 т, промышленный — 59,06 т; в Краснокутском районе на площади 157 га биологический запас составляет 22,71 т, промышленный — 13,63 т; в Иртышском районе на площади 55 га биологический запас равен 12,11 т, промышленный — 7,26 т; в Железинском районе на площади 100 га биологический запас составляет 17,38 т, промышленный — 10,42 т. Большие запасы плодов шиповника составлены в Лебяжинском и Качирском районах, значительный интерес для заготовки сырья представляют также Краснокутский и Иртышский районы, Ермаковский район значительно беднее шиповником. Таким образом, промышленная заготовка плодов шиповника возможна во всех обследованных нами районах. По запасам сырья шиповника Павлодарская область может быть рекомендована в качестве новой и интересной базы для организации промышленных заготовок. Шиповники майский, иглистый и рыхлый относятся к высоковитаминным с содержанием аскорбиновой кислоты от 2,3 до 5,5% на сухой вес мякоти плодов (В. В. Фисюн, 1961). Содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника Павлова составляет 6,7% (Хржановский, 1958). Ценным оказался шиповник рыхлый, содержащий 2,92—6,34% аскорбиновой кислоты (на абсолютно сухое сырье) (Хржановский и др., 1972).

Плоды всех четырех видов шиповников в обследованных районах Павлодарской области являются ценным природным сырьем для витаминной промышленности.



## ИЗУЧЕНИЕ ЗАПАСОВ СЫРЬЯ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

И. Ф. ГУСЕВ, Н. В. ДОЩИНСКАЯ

Томский медицинский институт

Кемеровская область расположена в лесостепной зоне на юге Западной Сибири. На территории области добывается много каменного угля, работает крупный Кузнецкий металлургический комбинат. Благодаря развитой промышленности, в области проживает самое большое количество населения среди областей Сибири.

Указанные аспекты стали причиной последовательного обследования лекарственных растительных ресурсов Кемеровской области, начатого в 1971 году.

При проведении полевого учета и в дальнейшем при камеральной обработке данных, мы руководствовались «Методическими указаниями по изучению запасов дикорастущих лекарственных растений» (Москва, ВИЛР, 1971).

В полевой сезон 1974 года нами были обследованы Топкинский район (цементная промышленность), Ленинск-Кузнецкий (угольная и металлургическая промышленность) и Промышленновский районы.

Видовой состав дикорастущей лекарственной флоры исследуемого региона недостаточно обширный. На территории названных районов обнаружены заросли адониса весеннего, змеевика, кровохлебки, боярышника, трилистника, лапчатки, черной смородины, подорожника большого, мать-и-мачехи и шиповника. В неограниченных количествах возможна заготовка березовых почек, так как береза занимает определяющее положение среди древесных пород лесного покрова области.

Топкинский район располагает зарослями адониса весеннего у сел. Симаново, Зарубино, Черемичкино и Осиновая грива. Биологический запас сырья адониса по району — 72,9 т (здесь и далее на сухой вес). Заросли боярышника позволяют заготавливать до 5 т его плодов. В этом же районе можно заготавливать около 5 т корневищ змеевика (с. Топки, с. Симаково, с. Тыхта и др.). Район богат зарослями кровохлебки (с. Опарино, Топки, Центральный, Усть-Сосновка, Черемичкино, Тыхта и др.) — около 40 т. В Топкинском районе можно заготавливать лист мать-и-мачехи (0,8 т), лист подорожника большого (1,5 т), трилистник (1,2 т) и лист черной смородины (0,4 т).

В Ленинск-Кузнецком районе большие площади заняты сельскохозяйственными предприятиями, обеспечивающими своей продукцией крупный контингент работающих в тяжелой промышленности. Хотя территория района относительно мала, однако запасы сырья некоторых видов представляют хозяйственный интерес. Траву адониса весеннего можно заготавливать у сел Чусовитино и Ново-Покасыма (около 1,5 т), плоды боярышника (4 т) в окрестностях Панфилово и Красное, корневищ с корнями кровохлебки (4 т) и плодов шиповника не менее 250 килограммов.

В Промышленновском районе обнаружено 6 крупных зарослей адониса весеннего (в окрестностях сел Журавлево, Тарасово, Листвянка, Горбуново) с возможностью заготовки сырья до 9 т. Сбор плодов боярышника может составить до 14 т, крупные заросли которого обнаружены у сел Журавлево, Усть-Тарсыма, Абышево (всего — 650 га). В районе можно заготовить 1 тонну корневищ змеевика, 0,4 т коры калины, корневищ и корней кровохлебки (с. Бормотово, Журавлево, Усть-Тарсыма) около 4 т, лапчатки 3 т, листа подорожника большого 1,8 т; плодов шиповника 3,5 т (с. Васьково, Ваганово, Журавлево). Большая заросль трилистника (эксплуатационный запас сырья 87 т) обнаружена на северо-запад, в 1 км. от села Журавлево.

Следует отметить, что в обследованных районах часто обнаруживаются очень разреженные заросли адониса весеннего. Очевидно, пагубное состояние этих зарослей является следствием нарушения правил заготовки сырья (вырывание травы и уничтожение почек возобновления).

Такие печальные факты должны учитываться при организации заготовок адониса весеннего, заросли которого восстанавливаются в течение 20—30 лет.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. Н. БЕРЕЗНЕГОВСКАЯ

Томский медицинский институт

В настоящее время метод культуры тканей лекарственных растений выходит за рамки лабораторных исследований и развивается в промышленном масштабе. Для этих целей применяется культивирование тканей в больших емкостях, действующие по типу закрытой или открытой полупроточной культуры. При выращивании тканей в замкнутых системах структура популяции клеток проходит 3 стадии развития: привыкания, активного роста и стационарная, переходящая в старение. Синтез и накопление алкалоидов в связи с этим происходит неравномерно. Более экономичным являются полупроточные установки, в которых культура тканей выращивается при частичной смене среды. Скорость роста клеток и поддержание культуры на определенной фазе ее развития регулируется скоростью протока питательной среды.

Хорошо освоены в культуре в СССР ткани женьшеня (Слепан, 1963 г.), раувольфии (Воллосович, 1968 г.), диоскореи (Саркисова, 1972 г.) дурмана индийского и скополии гималайской (Дмитрук, 1972 г.; Гусев, 1973 г.; Смородин А., Смородин В., 1974 г., Трофимова, 1971 г.) и других. Продуктивность тканей этих растений достаточно велика и экспериментами доказано, что их можно использовать как исходное сырье для приготовления лекарственных препаратов.

Для развития промышленного использования культуры ткани в качестве лекарственного сырья необходимо применение ферментеров крупных габаритов, подобно применяемым для культивирования микроорганизмов. Выращивание тканей высших растений рентабельно в виде суспензий, на агаризованной среде.

Для приготовления фармацевтических препаратов пригодны как сами ткани, так и культуральные жидкости, на которых они росли и в которые выделяются многие биологически активные вещества. Извлечение действующих веществ из среды и приготовление из них лекарственных препаратов имеет некоторые преимущества, так как в этом случае меньше балластных веществ.

Применение культуры тканей в качестве лекарственного сырья является новым в фармации и поэтому многие вопросы, связанные с рентабельностью этого метода, требуют уточнения. Ряд лабораторий мира, в том числе и в СССР, работают в области изучения оптимизации условий культивирования тканей, изыскания наилучшего сочетания факторов внешней среды для повышения продуктивности тканей.

Выращивание тканей на искусственных средах представляет интерес и с некоторых других сторон. Так, открывается широкое поле для исследований генетического кодирования процессов образования вторичных метаболитов. Среди вторичных веществ, вырабатываемых тканями в культуре, известны бактерицидные, инсектицидные вещества, а также обладающие цитостатическим действием.

По данным Мизава и др. (1974 г.), культура тканей американской фитолаки вырабатывает ингибиторы растительных вирусов, эффективных против *Bacillus subtilis*, *Streptococcus taecalis*.

Шарли и Канна (1974 г.) обнаружили в суспензионной культуре некоторых растений инсектицидные вещества. По данным Мотеса (1967 г.) ингибирующей способностью по отношению к росту *B. subtilis* обладают ткани *Populus*, *Ipomea batatus*, *Salvia officinalis* и др.

Эти данные доказывают, с одной стороны, возможность использовать культуры тканей растений в качестве источника ингибиторов роста по отношению к микроорганизмам, с другой — представляют методический интерес, так как создание культур с антибактериальными свойствами может облегчить процесс культивирования тканей в асептических условиях.

Известна способность культуры тканей растений вырабатывать ферменты и их ингибиторы. Это свойство также может иметь большое практическое значение.

Культура тканей скополии японской вырабатывает ингибирующий агент, проявляющий активность по отношению ко многим протенназам (трипсин, химотрипсин, плазмин, пепсин и другие).



Интересным свойством культуры ткани растений является способность некоторых из них к биотрансформации. Особый интерес представляет трансформация стероидов. Фуруйа и другие (1974 г.) сообщают о трансформации сердечного гликозида-дигитоксина каллусными тканями *Digitalis purpurea* в пурпуреагликозид А и В и гитоксин. Рейнхард (1974 г.) отмечает, что суспензионная культура клеток *Digitalis lanata* способна трансформировать его в пурпуреагликозид А, ланатозид А и С, дигитоксин. Здесь реакции шли по пути гидроксирования стероидного скелета дигитоксина в 12 положении, присоединения глюкозы к боковой углеводной цепи и ацетилирования дигитоксозы.

Эти сведения позволяют предположить о возможности использования трансформирующей активности культуры тканей растений в целях получения фармакологически активных веществ из их предшественников.

Мы вправе также ожидать появления новых соединений, среди которых могут оказаться обладающие высокой биологической активностью.

### ВЛИЯНИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА УРОЖАЙНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

Л. В. СЕЛЕНИНА, О. Г. СТЕПАНЕНКО, В. М. ПОТАШЕВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Исследованиями советских и зарубежных ученых показано положительное влияние проникающей радиации на продуктивность сельскохозяйственных и лекарственных растений.

Целью наших исследований являлось изучение влияния предпосевного гамма-облучения семян на развитие и содержание действующих веществ в ромашке аптечной, белене черной, белене полевой и гречихе татарской. Семена перед посевом облучали гамма-лучами  $Co^{60}$  при мощности дозы 800 рад/мин.

Возделывание контрольных и облученных растений проводилось на питомнике лекарственных растений Ленинградского химико-фармацевтического института на Карельском перешейке.

С целью установления оптимальной дозы облучения семена перед посевом облучали в следующих дозах: белена черная — 1, 3, 5, 10 и 20 тыс. рад (крад); белена полевая — 1, 5, 10 и 20 крад; ромашка аптечная — 10, 20 и 40 крад; гречиха татарская сорта М-66 — 3, 6 и 12 крад и сорта К-17 — 0,5; 1,0; 3,0 и 6,0 крад.

Установили, что оптимальными дозами гамма-облучения для ромашки аптечной оказались 10 крад, белены черной — 5—10 крад, белены полевой — 5 крад. Облучение семян ромашки аптечной в дозе 10 крад ускорило всхожесть семян на 6—7 дней, увеличило интенсивность побегообразования в среднем на 40%, повысило урожайность соцветий на 70%, содержание эфирного масла на 34%, хамазулена в сырье на 135% и флавоноидов на 31% по сравнению с контролем. При облучении в дозе 20 крад положительное влияние радиации проявилось слабее, а при дозе в 40 крад наблюдалось угнетение развития растений и процессов биосинтеза хамазулена.

В опытах с белой черной облучение в дозах 5 и 10 крад оказало почти одинаковое влияние как на развитие растений, так и на содержание в них алкалоидов. При этом наблюдалось ускорение всхожести семян, облученных в дозе 10 крад по сравнению с контролем, на 5 дней, цветение и плодоношение наступило раньше на 5—6 дней. Отмечено увеличение высоты растений в среднем на 50%, урожайности листьев на 50% в первый год вегетации и на 25% — во второй. Содержание алкалоидов при облучении семян в дозе 10 крад увеличилось на 33% у однолетних растений и на 23% — у двулетних.

Белена полевая оказалась более чувствительной к действию гамма-лучей, чем белена черная. При облучении семян белены полевой в дозе 5 крад вес листьев увеличился на 137%, содержание алкалоидов — на 37,5% и флавоноидов — на 59%.

Облучение семян гречихи татарской в дозах менее 3 крад не оказало значительного влияния на рост и развитие растений. Облучение в дозе 3 крад привело к ускорению всхожести семян, увеличению побегообразования, сокращению фенологических фаз и увеличению веса зеленой массы. Максимальное процентно-весовое содержание листьев при соотношении  $\frac{\text{листья}}{\text{растение}}$  наблюдалось у обоих сортов при облучении семян в дозе 3 крад. Максимальное содержание флавоноидов (при пересчете на 1 растение) было у растений сорта М-26, облученных в дозе 3 крад и равнялось 270 мг, что в 2 раза больше, чем в контрольных растениях. Воздействие в дозе 12 крад привело к снижению содержания флавоноидов в траве на 55% по сравнению с контролем. Биосинтез флавоноидов у гречихи татарской сорта К-17, облученной в дозах 3 и 6 крад, проходил интенсивнее по сравнению с контролем на 45—50%. Изменения в содержании флавоноидов по фазам развития в облученных и необлученных растениях были аналогичными. Содержание аскорбиновой кислоты повышалось при облучении 3 крад у сорта К-17 в 1,5—2 раза и у сорта М-26 — в 1,3—1,5 раза по сравнению с контролем.

Положительное влияние предпосевного гамма-облучения семян гречихи татарской сохранилось и во втором поколении.

### О ПРОДУКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ УКРОПА ОГОРОДНОГО

И. А. КУРЛЯНЧИК

Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова

Укроп с глубокой древности используется человеком как лекарственное растение. Травя укропа содержит флавоноиды (кверцетин, изорамнетин, кемпферол) и рекомендуется при гипертонической болезни. Из плодов укропа в ХНИХФИ получен препарат анетин, который обладает спазмолитическим действием и применяется для профилактики грудной жабы и лечения хронической коронарной недостаточности. В плодах укропа содержится до 5% эфирного масла, в котором обнаружены карвон, фелландрен, апиол, лимонен и др. терпены.

С целью расширения сырьевой базы укропа в нечерноземной полосе РСФСР, мы изучили продуктивность различных форм и сортов его, взятых из различных географических мест происхождения. При этом определяли продуктивность вегетативных и репродуктивных органов растений. Обращали внимание на рост вегетативных органов и формирование цветков, плодов, число лучей в сложном зонтике, число созревших плодов и процент сброса. Проведенные исследования позволили установить, что по всем перечисленным показателям наиболее продуктивными являются формы следующего происхождения: из Финляндии (К-295 — № каталога ВИРа), из Швеции (К-299), из Афганистана (К-94/71), из Азербайджана (К-13/13), из Болгарии (К-314). Среднепродуктивными — из Норвегии (К-301), из Грузии (К-333), из Армении (К-269), из Румынии (К-182).

Учитывая, что укроп, как пряность, широко применяется населением и, следовательно, является профилактическим средством в межсезонье, нами был проведен опыт в зимне-весенний период по выращиванию его вегетативной массы в теплицах с дополнительным освещением: синий+красный свет одновременно. Наиболее продуктивными в этих условиях оказались формы происхождения из Афганистана со средним весом одного растения  $15,2 \pm 0,06$ , из Армении —  $18,0 \pm 0,05$ , из Азербайджана —  $17,8 \pm 0,04$  и из Грузии —  $18,0 \pm 0,07$ . В условиях полевого опыта во время технической зрелости эти же формы имели в 2—2,5 раза больший средний вес одного растения по сравнению с фазой хозяйственной годности (6—10 настоящих листьев).

Нами определялся также выход эфирного масла из плодов укропа в молочновосковой зрелости. Мы наблюдали повышение содержания эфирного масла в пределах от 2,21 до 4,53% (в пересчете на абсолютно сухое сырье). Наиболее высокое содержание эфирного масла имели следующие образцы: К-299 (4,53%), К-233 (3,0%) и К-314 (2,84%).



Таким образом, по продуктивности вегетативных и репродуктивных органов и выходу эфирного масла наиболее перспективными образцами для повсеместного возделывания в средней полосе Европейской части СССР являются формы К-299, К-233, К-245 и К-314.

## СТРОЕНИЕ ФЛАВОНОИДНЫХ ГЛИКОЗИДОВ ИЗ ЧИСТЕЦА БОЛОТНОГО

В. И. ГЛЫЗИН, А. И. БАНЬКОВСКИЙ, В. С. КАБАНОВ,  
В. И. ШЕЙЧЕНКО, А. А. КИРЬЯНОВ

Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова,  
Всесоюзный институт лекарственных растений

Нами из надземной части чистеца болотного (*Stachyspalustris*) выделены четыре новых флавоноидных гликозида, названных стаханозидином (I), стаханозидинином (II), ацетилстаханозидином (III), ацетилстаханозидинином (IV).

В результате кислотного гидролиза из I и III получен агликон  $C_{16}H_{12}O_6$  (V), а из II и IV  $C_{15}H_{10}O_6$  (VI).

Данные ЯМР- и УФ-спектров свидетельствуют о том, что три положения в кольце А агликонов замещены, а в кольце В замещено одно положение, причем, в отличие от агликона VI, агликон V имеет метоксигруппу (таблица 1).

Данные УФ-спектров V и VI указывают на наличие свободной гидроксильной группы в положении 4' у VI и отсутствие таковой у V. Поэтому следовало ожидать, что у V в этом положении находится метоксильная группа.

Три заместителя в кольце А у V и VI на основании УФ- и ЯМР-спектров являются гидроксильными группами и, следовательно, вещества I—VI представляют собой производные скутелляреина (VII), либо изоскутелляреина.

Для установления строения V и VI сравнили ЯМР- и масс-спектры этих соединений со спектрами скутелляреина.

Масс-спектры V, VI, VII хорошо согласуются со схемой фрагментации, предложенной ранее.

Фрагменту А (рис. 1) в перечисленных соединениях соответствует пик иона с  $m/e$  168 (100%), а фрагменту В — пик иона с  $m/e$  118 (VI и VII) и 132 (V).

Пики ионов с  $m/e$  140, 112 и 84 соответствуют фрагментам, образующимся из иона А путем последовательного элиминирования одной, двух и трех молекул CO; пик иона с  $m/e$  89 соответствует фрагменту В — COH (VI, VII) и В — COCH<sub>3</sub> (V).

Три гидроксильных группы в кольце А, по-видимому, позволяют этим соединениям легко переходить в хиноидную форму под действием электронного удара, что хорошо объясняет последовательное элиминирование трех молекул CO и образование интенсивного пика иона с  $m/e$  69, который имеется и в масс-спектрах оксинафтохинонов.

Между собой масс-спектры V, VI, VII отличаются интенсивностями некоторых пиков, по которым их можно легко отличить. Например, в масс-спектре VII интенсивность пика молекулярного иона выше, чем у V и VI, а интенсивность пика иона с  $m/e$  140 выше у VI и т. д. В масс-спектре у пика иона В с  $m/e$  118, также как и молекулярный пик сдвинут на 14 массовых единиц (В-132), что позволяет сделать вывод о нахождении метоксильной группы в кольце В соединения V.

В ЯМР-спектрах V, VI, VII, снятых в ДМСО, имеются сигналы протонов Н-2' 6', Н-3' 5', Н-3. Синглет VII при 6.50 м. д. является сигналом протона Н-8, а сигнал у V и VI при 6.21 м. д. соответствует протону в положении 6 этих соединений.

Таким образом, агликон VI имеет структуру 5.7.8.4'-тетраоксифлавона, а агликон у 5.7.8-триокси-4'-метоксифлавона.

Структура V и VI подтверждается получением 5-окси-7, 8, 4'-триметоксифлавона метилированием агликонов диазометаном. Углеводная часть гликозидов I—IV представлена двумя молекулами глюкозы.

Исходя из анализа констант спин-спинового взаимодействия протонов при С-1 и С-2 глюкозы следует, что одна из них имеет  $\alpha$  — конфигурацию ( $J=2, 5$  гц), другая  $\beta$  конфигурацию ( $J=7$  гц) гликозидного центра.

Моногликозиды VIII и IX, полученные при ступенчатом гидролизе III и IV, имеют ЯМР-спектре дублеты при 4,86 и 4,90 м. д.  $J=7$  гц, которые указывают на  $\beta$ -конфигурацию гликозидного центра

В результате исчерпывающего метилирования гликозидов I—IV и последующего метанолиза образовались метиловые гликозиды 2, 3, 4, 6 тетраметилглюкозы и 3, 4, 6 триметилглюкозы, которые были идентифицированы методом газо-жидкостной хроматографии.

Получение перечисленных продуктов указывает на 1—2 порядок связи между молекулами и их пиранозный цикл.

Гликозиды III и IV содержат ацетильную группу, которая находится в углеводной части, что следует из данных ЯМР-спектра (синглет 3Н при 1,74 м. д.) и получения уксусной кислоты при омылении III и IV щелочью.

Ацетильная группа этерифицирует одну из первичных спиртовых групп, т. к. в ЯМР-спектре их триметилсилиловых эфиров в области выше 5,2 м. д. сигналов протонов углеводной части (кроме протонов гликозидного центра) нет.

Биоза в гликозидах I—IV находится в положении 7, что было доказано получением 5.7 дioxи 8,4' диметоксифлавона после метилирования гликозидов диазометаном с последующим гидролизом полученных продуктов.

Исходя из полученных данных, выделенные гликозиды имеют структуру: стаханозидин-5.8 дioxи 4' метоксифлаво-7- $\beta$ -D-глюкопиранозил (1  $\leftrightarrow$  2)- $\alpha$ -D-глюкопиранозид; ацетилстаханозидин-5.8 дioxи 4' метоксифлаво-7- $\beta$ -D-глюкопиранозил (1  $\leftrightarrow$  2)- $\alpha$ -D-глюкопиранозид 6<sup>11</sup>(6<sup>11</sup>) моноацетат стаханозидин-5, 8, 4' триоксифлаво-7- $\beta$ -D-глюкопиранозил (1  $\leftrightarrow$  2)- $\alpha$ -D-глюкопиранозид; ацетилстаханозидин-5.8.4' триоксифлаво-7- $\beta$ -D-глюкопиранозил (1  $\leftrightarrow$  2)- $\alpha$ -D-глюкопиранозид 6<sup>11</sup>(6<sup>11</sup>) моноацетат.

## ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАСАТИКА МЕЧЕВИДНОГО

К. Ф. БЛИНОВА, Н. И. ПРЯХИНА, Н. И. КАЛЮПАНОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт  
Крестецкая районная аптека

Касатик мечевидный — *Iris ensata* Thunb. семейства касатиковых Iridaceae относится к числу растений, применявшихся в тибетской медицине. Его цветки, трава, корни и корневища использовали в составе сложных комплексов для лечения желтухи, воспалений легких, бронхитов, хронических гастритов, как слабительное и противоглистное средство. Наше внимание привлекло интенсивное использование растения.

Учитывая, что поиски средств для лечения легочных заболеваний, особенно хронических пневмоний, желтухи и вирусных заболеваний, представляют определенный интерес, а установление рациональности применения связано с химическим составом, мы провели фитохимическое исследование надземной части растения.

При предварительном анализе были обнаружены следы алкалоидов и фенольные соединения. Последние были подвергнуты исследованию.

Выделение суммы фенольных соединений проводили исчерпывающей экстракцией 25% этанолом при нагревании на водяной бане. Вытяжку сгущали до сиропообразной консистенции, разбавляли водой, а затем обрабатывали несколько раз хлороформом для удаления балластных веществ.

При хроматографировании на двумерных бумажных хроматограммах обнаружили 10 веществ фенольного характера. Разделение суммы проводили на колонках с полиамидом. При элюировании 5% и 10% этанолом выделили 4 индивидуальных вещества. Хроматографирование проводили в 3-х системах растворителей.

Вещество I темп. плавл. 208—210° (из воды) по хроматографическому поведению спектральным характеристикам и сравнением с достоверным образцом охарактеризовано как ксантон мангиферин (2-С-глюкозил-1, 3, 6, 7-тетраоксиксантон).

Вещество II темп. плавл. 248—250° (из воды) по хроматографическому поведению и спектральным характеристикам идентифицировано как изомангиферин (4-С-глюкозил-1, 3, 6, 7-тетраоксиксантон).



Мангиферин и изомангиферин были обнаружены ранее во всех видах *Iris* секции *Rogoniris* и в одном виде секции *Arogon*. В представителях рода касатик из отечественной флоры мангиферин и изомангиферин обнаружены впервые.

Вещество III темп. плавл. 189—192° и вещество IV темп. плавл. 183—185° по хроматографическому поведению, УФ- и ИК-спектроскопии предварительно охарактеризованы как изофлавоновые гликозиды.

Таким образом, нами впервые из надземной части касатики мечевидного выделены вещества фенольного характера, присутствием которых может быть объяснена рациональность применения растения в тибетской медицине. Интересно нахождение мангиферина и изомангиферина, так как из литературы известно, что некоторые ксантоны задерживают развитие туберкулезной палочки, обладают бактерицидным и противовирусным действием.

## ПОЛИФЕНОЛЫ ЛАПЧАТКИ РЯБИНКОЛИСТНОЙ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Л. В. СЕЛЕНИНА, Р. Н. ЗОЗУЛЯ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В данной работе представлены результаты фитохимического и фармакологического изучения надземной части лапчатки рябинколистной — *Potentilla lapacetifolia* Willd. Это многолетнее травянистое растение, широко распространенное в Забайкалье. Материал для исследования был заготовлен в фазу цветения растения в 1971 г. в Забайкалье.

Исследование показало, что химический состав растения представлен разнообразными полифенольными соединениями: дубильными веществами, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами. При двумерном хроматографировании экстракта (70% этанол) в системах *n*-бутиловый спирт-уксусная кислота — вода (4:1:2) и 15% уксусная кислота обнаружено не менее 7 флавоноидных соединений и 8 фенолкарбоновых кислот. При кислотном гидролизе гущенного и очищенного хлороформом экстракта с 2% раствором серной кислоты в течение 5 часов были получены 2 агликона флавоноловой природы. В результате хроматографирования их на полиамидной колонке, элюирования спирто-хлороформными смесями были получены два индивидуальных вещества. Вещество I имеет температуру плавления 270—274°, в ИК-спектре его имеются полосы поглощения, характерные для гидроксильных (3150—3430 см<sup>-1</sup>) и карбонильной (1570, 1610 см<sup>-1</sup>) групп; ароматических соединений (1570, 1610 см<sup>-1</sup>). В УФ-спектре обнаружены два максимума (360—268 нм), характерные для флавонолов. По данным УФ-спектроскопии в присутствии ионизирующих и комплексообразующих реагентов вещество I имеет свободные гидроксильные группы у C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub> и C<sub>4</sub> и совпадает по значению R<sub>f</sub> с кемпферолом.

Продуктами щелочной деструкции этого вещества оказались флороглюцин и *p*-оксибензойная кислота.

Вещество II плавится при температуре 309—311°. В ИК-спектре отмечены полосы поглощения при 3300—3400 см<sup>-1</sup> (гидроксильные группы); 1660 см<sup>-1</sup> (карбонильная группа  $\gamma$ -пиронового кольца); 1504, 1570, 1620 см<sup>-1</sup> (валентные колебания СН-групп ароматических колец). Спектральные измерения в УФ — области показали, что вещество II имеет свободные гидроксильные группы в положениях 3, 5, 7, 3' и 4'. При щелочном разложении получены флороглюцин и протокатеховая кислота. Таким образом агликон I идентифицирован как кемпферол, агликон II — как кверцетин.

При хроматографии на полиамиде экстракта, подкисленного HCl до pH 3, получена сумма из 8-и фенолкарбоновых кислот. С помощью повторного хроматографирования элюатов на полиамидной колонке, а затем на целлюлозе были получены в чистом виде 2 кислоты. Кислота I после очистки диэтиловым эфиром и перекристаллизации из горячей воды имеет температуру плавления 195—196°. В УФ — области в этаноле  $\lambda$  макс. 326 и 244 нм, с ацетатом натрия  $\lambda$  макс. 313 и 288 нм, с этилатом натрия  $\lambda$  макс. 260—250 нм; с хлоридом алюминия  $\lambda$  макс. 362—241 нм. По качествен-

ным реакциям, хроматографическому анализу с достоверными образцами и УФ-спектроскопии кислота I охарактеризована как кофейная. Кислота II с температурой плавления 204—205° при щелочном гидролизе дает кофейную и хинную кислоты. Аналогичными методами кислота II идентифицирована как хлорогеновая. Методами бумажной хроматографии и по качественным реакциям кислота III предварительно отнесена к *p*-оксикоричной, кислота IV — к изохлорогеновой.

Фармакологическому изучению подвергалась сумма флавоноидов.

Изучение капилляроукрепляющих свойств проводили на кроликах с применением баночной пробы. Установлено, что однократное подкожное введение полученной суммы флавоноидов в дозе 30 мг/кг привело к некоторому снижению количества петехий по сравнению с контролем. Но особенно сильно эффект проявился при длительном введении. Если в контроле количество петехий равнялось 32±9,4 на площади 154,8 мм<sup>2</sup>, то в опытной группе через 9 дней после введения составило 11±6,4 (P=0,05).

Противовоспалительное действие этого вещества особенно выражено при его введении в течение 2-х недель (на асептической модели воспаления, вызванной термическим раздражителем).

Изучение противовоспалительной активности суммы флавоноидов проведено на модели дистрофии, вызванной внутрибрюшинным введением его белым крысам.

Устойчивый спазмолитический эффект суммы флавоноидов на изолированном отрезке кишки отмечается при испытании концентрации 1·10<sup>-3</sup>. Изучение механизма спазмолитического действия показало, что изучаемое вещество частично понижает «ацетилхолиновый спазм» и полностью снимает «бариевую» контрактуру, что может указывать на наличие миотропного действия препарата.

Сумма флавоноидов практически нетоксична. Однократное подкожное введение дозы 5 мг/кг не вызвало гибели ни одного животного; введение в дозе 1 г/кг белым мышам в течение 28 дней также не привело к гибели и отклонениям от физиологического поведения ни у одного подопытного животного.

## О ХИМИЧЕСКОМ СОСТАВЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ЧЕРТОПОЛОХОВ ПОНИКАЮЩЕГО, КРЮЧОЧКОВОГО И КУРЧАВОГО

Ф. И. АНДРИЙЧЕНКО, З. Ф. СЮЗЕВА, Л. Н. ОГУРЦОВА,

В. Э. КОЛЛА, Л. П. ДРОВОСЕКОВА

Пермский фармацевтический институт, Естественнонаучный институт при Пермском государственном университете

Растения рода чертополох (*Carduus* L.) семейства астровых, известные в народе под названиями — чертополох, татарник, колючка, осот, царь-трава и др., широко применяются в народной медицине.

Из 35 видов, произрастающих в СССР, наиболее широкое распространение имеют девять видов: чертополох поникающий, ч. ложно-холмовый, ч. крючочковый, ч. курчавый, ч. колючий, ч. крючковатый, ч. полуголый, ч. сероватый, ч. аравийский.

Продолжая наши поиски лекарственных средств среди растений семейства астровых, применяемых в народной медицине, мы подвергли химическому и фармакологическому исследованию чертополохи — поникающий, крючочковый и курчавый.

В. Э. Колла и Л. П. Дровосекова провели испытание на стимулирующее центральную нервную систему действие 10% инфузов видов чертополоха. Для изучения стимулирующего действия были использованы методики «повторного принудительного плавления белых мышей» и «непрерывного канатика», предложенные И. И. Брехманом. Опыты проведены на белых мышках обоего пола весом 20—24 г. Инфузы вводили перорально по 0,1 мл на 10 г веса мыши. Контрольным животным вводили физиологический раствор в той же дозе. Стимулирующее действие наиболее четко выражено у инфузов чертополоха крючочкового.

Химическими исследованиями в надземных частях растений установлено наличие флавонов и антоцианов, азотсодержащих веществ основного характера незначительного количества эфирных масел и др. вещества.



Азотсодержащие вещества представлены, в основном, холином, который и идентифицирован путем хроматографии на бумаге со свидетелем — холином и по температуре плавления его реинката. В составе суммы азотистых веществ, кроме холина, присутствуют еще от 4 до 7 неидентифицированных соединений.

В надземных частях видов чертополоха обнаружены с помощью хроматографии на бумаге, качественных реакций, сравнения со свидетелями олигосахариды, относящиеся к классу фруктозанов, и простые углеводы, среди которых преобладают глюкоза, сахара и фруктоза.

Из цветков изучаемых видов выделена сумма антоцианов, представленная двумя соединениями. При изучении антоцианов цветков чертополоха поникающего, курчавого и крючочкового обнаружены гликозиды 3'-метилдельфинидина.

Флавоновые соединения из травы чертополоха поникающего, крючочкового и курчавого выделены путем экстракции метанолом, с последующей очисткой и разделением их на полиамидном сорбенте. Методом двумерной хроматографии на бумаге в системах: *n*-бутанол-уксусная кислота — вода (4:1:5) и 15% раствора уксусной кислоты, с использованием хромогенных реакций, в очищенных спиртовых извлечениях обнаружены до 6—7 веществ флавоноидной природы. Из индивидуальных флавоноидов химическому исследованию были подвергнуты три вещества. По их физико-химическим свойствам, поведению с хромогенными реактивами, по продуктам кислотного и щелочного распада, УФ-спектральным характеристикам с ионизирующими и комплексобразующими добавками установлено, что изучаемые флавоноиды являются тремя разными гликозидами лютеолина, из них 7-О-Д-глюкопиранозид лютеолина содержится во всех трех видах.

#### ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КОЛОКОЛЬЧИКОВ СБОРНОГО И ГОЛОВКОВОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИХ ПРЕПАРАТОВ

Л. С. ТЕСЛОВ, С. С. ГЕРАСЬКИНА, К. Ф. БЛИНОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Объектом настоящего исследования явились два вида рода *Campanula* — колокольчик сборный (*C. glomerata* L.) и к. головковый (*C. serphalotes* Nakai) — широко распространенные на территории нашей страны. Колокольчик сборный применяется в народной медицине; колокольчик головковый известен в тибетской медицине.

Нами исследовались надземные части растений, заготовленных в фазу цветения. Колокольчик головковый был собран в Бурятской АССР, а колокольчик сборный — в предгорьях Алтая.

При ориентировочном фитохимическом анализе колокольчиков обнаружили флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты. По качественным реакциям и данным хроматографии на бумаге в различных системах растворителей в колокольчике головковом содержится 10 веществ флавоноидной природы, а в колокольчике сборном — не менее 21 компонента.

Хроматографированием на полиамиде из колокольчика головкового выделили и идентифицировали 4 флавоноида: рамнетин, рамнетин-3-галактозид, рамнетин-3-глюкозид и изокверцитрин.

Из колокольчика сборного изолировали 15 веществ флавоноидной природы и на основании физико-химических свойств установили их строение. Все выделенные соединения можно подразделить на три группы: 1) производные изорамнетина — изорамнетин, кактицин, изорамнетин-3-глюкозид, изорамнетин-3-глюкуроид, изорамнетин-3-рамногалактозид и изорамнетин-3-рамноглюкозид; 2) производные кверцетина — кверцетин, гиперозид, изокверцитрин, кверцимеритрин, рутин, биокверцетин, миквелианин и кверцетин-7-глюко-3-галактозид (кампанулозид); 3) производные кемпферола-кемпферол-3-галактозид (трифолин).

Помимо флавоноидов, мы исследовали также состав фенолкарбоновых кислот. Среди выделенных соединений оказались производные бензойной, кофейной и *p*-кумаровой кислот: ванилиновая, сиреневая, *p*-оксibenзойная, протокатеховая, феруловая,

хлорогеновая, неохлорогеновая, 3-*p*-кумароилхиная и *p*-метоксикоричная. Преобладающей в этих растениях является хлорогеновая кислота.

Для фармакологического изучения были получены сухие экстракты колокольчиков, содержащие комплекс полифенольных соединений.

Учитывая данные народной медицины, а также наличие изученных нами фенольных соединений, мы исследовали влияние препаратов колокольчиков на уровень артериального давления (АД), диурез, центральную нервную систему (ЦНС), желчеотделение, противовоспалительное действие и токсичность.

В острых опытах на 23 кошках, находящихся под эфирно-уретановым наркозом установлено, что при внутривенном введении в дозах 10, 25 и 50 мг/кг кратковременно (5—20 минут) препараты снижают уровень артериального давления.

О влиянии полученных препаратов на ЦНС судили по их действию на ориентировочную реакцию мышей, снотворный эффект хлоралгидрата и гексенала и судорожное действие, вызванное введением коразола и стрихнина. Опыты поставлены на 200 белых мышках весом  $20,0 \pm 2,0$  г. Результаты опытов показали, что сухие экстракты в дозах 50 и 100 мг/кг снижают двигательную активность мышей по сравнению с контрольными. Введение препаратов в дозе 100 мг/кг не оказывало влияния на продолжительность сна животных, вызванного хлоралгидратом и гексеналом. Однако сухой экстракт колокольчика головкового достоверно ( $P < 0,05$ ) укорачивал (на 32%) латентный период зачича головного мозга. Препараты колокольчиков головкового и сборного, введения опытных животных. Препараты колокольчиков головкового и сборного, введенные за 20 минут до инъекции стрихнина и коразола не оказывали влияния на выживаемость животных, а также не изменяли характер судорог и длительность судорожных приступов, но достоверно ( $P < 0,05$ ) удлиняли латентный период, т. е. время до возникновения судорог и, таким образом, продолжительность жизни опытных мышей по сравнению с контрольными увеличивалась. В опытах со стрихнином при введении колокольчиков в дозе 50 мг/кг продолжительность жизни животных увеличивалась на 36% (колокольчик сборный) — 58% (колокольчик головковый), в дозе 100 мг/кг — на 66% (колокольчик сборный) — 69% (колокольчик головковый).

В опытах с коразолом сухие экстракты в дозе 100 мг/кг также удлиняли продолжительность жизни опытных мышей за счет увеличения латентного периода.

Проведенные эксперименты позволяют полагать, что сухие экстракты колокольчиков сборного и головкового оказывают угнетающее действие на ЦНС.

Влияние препаратов из колокольчиков на течение асептического воспаления, вызванного термическим раздражителем (Салямон, 1951), диурез (в условиях водной нагрузки) и желчевыделение (в острых опытах) изучали на белых крысах. Препараты вводили внутривентриально в дозах 50 и 100 мг/кг. Выявить противовоспалительное действие препаратов, а также влияния их на диурез и желчевыделение не удалось.

Токсичность препаратов изучали в острых опытах на мышках весом  $20,0 \pm 2,0$  г при внутривентриальном введении от 500 до 3000 мг/кг. Ввиду хорошей переносимости препарата животными ЛД<sub>50</sub> установить не удалось, так как доза препаратов 3000 мг/кг не вызывала гибели мышей в течение суток и в последующие сроки наблюдения.

#### ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ОТХОДОВ КОРНЕВИЩ КРЕСТОВНИКА ПЛОСКОЛИСТНОГО

Г. П. ЧЕРНОВА

Пятигорский фармацевтический институт

В данном сообщении мы приводим результаты исследования шрота, составляющего сотни тонн при переработке корневищ крестовника плосколистного, который используется для получения алкалоидов платифиллина и сенецифиллина. Шрот был получен на одном из химико-фармацевтических заводов после выделения алкалоидов дихлорэтановым методом.

При химическом исследовании шрота были обнаружены полифенольные соединения, сумма которых составляет  $1,98 \pm 0,03\%$ . Сумму полифенольных соединений подвергли тщательному хроматографическому анализу на бумаге и в тонком слое.



Качественный состав полифенолов из отходов аналогичен составу полифенолов в корневище крестовника плосколистного.

Используя колоночную хроматографию с применением полиамида, силикагеля, целлюлозы в качестве элюантов — спирто-хлороформную, спирто-водную смесь, 1—2% уксусную и соляную кислоты, из суммы полифенольных соединений удалось выделить два индивидуальных соединения:

**Вещество 1** — темп. пл. — 203—205° С.

Пятно вещества на хроматограмме в видимом свете бесцветное, в УФ — голубое, под действием паров аммиака флуоресцирует серовато-зеленым светом, в 5% растворе едкого кали — желто-коричневое, после обработки реактивом Шмидта — оранжевое, что говорит о кислотной природе вещества. В результате щелочного плавления обнаружена протокатеховая кислота. Щелочной гидролиз дает кофейную и хинную кислоты. Температура плавления ацетильного производного — 196—199° С. УФ-спектральная характеристика этого вещества очень близка к таковой хлорогеновой кислоты, депрессии темп. пл. при смешении последней с веществом 1 не наблюдалось, значения  $R_f$  этих соединений на хроматограммах совпали.

На основании проведенных исследований вещество 1 идентифицировано как хлорогеновая кислота.

**Вещество 2** — тем. пл. 195—197° С.

В видимом свете — бесцветное, в УФ — голубое, после проявления в парах аммиака становится более ярким, с 3% раствором хлорида окисного железа — зеленое, с диазореактивом — коричневое, что позволило судить о кислотной природе вещества. УФ-спектральный анализ показал, что максимумы поглощения обеих полос близки к таковым большинства фенолкарбоновых кислот — 372 и 236 нм. Темп. пл. ацетильного производного — 196—198° С, в продуктах гидролиза обнаружена протокатеховая кислота. Значения  $R_f$  во всех системах совпали со значениями кофейной кислоты в этих же системах, депрессии температуры плавления при их смешении не наблюдалось. Вещество 2, таким образом, идентифицировано как кофейная кислота.

Таким образом, из суммы полифенольных соединений, полученных из шрота, выделены и идентифицированы хлорогеновая и кофейная кислоты.

## ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ АСТРАГАЛОВ ТОНКОГО И ХОЛОДНОГО

Р. К. ШАТОХИНА, Р. Н. ЗОЗУЛЯ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Поиски биологически активных веществ среди представителей растительного мира ведутся широко, при этом большое внимание уделяется фенольным соединениям. Эта группа природных веществ характеризуется широким распространением в растениях и большим диапазоном физиологического действия. В медицинскую практику введен ряд флавоноидных препаратов, обладающих седативным, спазмолитическим, диуретическим, сердечно-сосудистым действием. В этом отношении интерес представляют растения тибетской медицины астрагалы тонкий и холодный.

Нами установлено, что флавоноидный состав этих видов очень сложный как по количеству веществ, так и по физико-химическим свойствам, что представляет трудности для их разделения. Флавоноиды астрагалов можно отнести, в основном, к двум группам: производные флавона и флавонола. В астрагале тонком обнаружено не менее 17 веществ, а в астрагале холодном не менее 33 веществ флавоноидной природы. Используя хроматографию на полиамидном сорбенте, нами из надземной части растений были выделены производные кверцетина, проведено их физико-химическое исследование. Одно из выделенных веществ уже описано в литературе как изокверцитрин. Два других флавоноида являются монозидами кверцетина. Углеводные компоненты, по данным УФ-спектроскопии, находятся у третьего углеродного атома. У одного из них сахар представлен галактозой, у другого — D-глюкозой. Оба флавоноида ацилированы фенолкарбоновыми кислотами.

Из астрагала тонкого выделен флавоноид с температурой плавления 198—199°, имеющий значение  $R_f$  в 15% уксусной кислоте 0,58. Выделенное вещество является

гликозидом, т. к. оранжевый пигмент, образующийся при проведении цианидиновой пробы, не переходит в слой октанола. На основании кислотного, щелочного и ферментативного гидролизом, а также данных УФ-спектроскопии данное соединение, предвательно, идентифицировано как кверцетин-3-О-β-D-глюкобиозид.

Для фармакологического изучения применяли густые экстракты из надземной части астрагалов, которые содержали всю сумму флавоноидов. Обследование препаратов проводили с учетом применения растений в народной медицине, а также биологической активности обнаруженных в растениях флавоноидов. Влияние экстрактов на уровень артериального давления изучали на кошках, находящихся под эфирно-уретановым наркозом. Препараты испытывали в дозах 10 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг. Установлено, что увеличение дозы экстрактов с 10 мг/кг до 40 мг/кг ведет к значительному усилению глубины гипотензии, но увеличивает длительность гипотензивной реакции. Вторая группа опытов посвящена изучению влияния экстракта астрагала холодного на водный диурез. Экстракт вводили перорально в дозе 200 мг/кг. Опытные и контрольные наблюдения проведены на одних и тех же крысах. Диурез регистрировали в течение трех часов. Результаты статистически достоверны при  $P=0,05$ .

Введение густого экстракта астрагала холодного в данной дозе в наших опытах не привело к усилению диуреза.

Третья группа опытов посвящена изучению влияния густых экстрактов на асептическое воспаление задней конечности крысы по методу Саламон (1951 г.) с использованием термического раздражителя.

Испытуемые препараты вводили профилактически в дозе 50 мг/кг внутривентриально. В данной дозе антифлогистическим действием обладает экстракт астрагала холодного. Статистически достоверный (при  $P=0,05$ ) эффект которого проявился в первые 3 часа опыта.

## К ИССЛЕДОВАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ ОСТРОЛОДОЧНИКА ВАРЛАКОВА

В. Н. БОЛЬШАКОВ, И. Я. ГУРЕВИЧ, К. Ф. БЛИНОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Остролодочник Варлакова относится к числу растений, применяемых в тибетской медицине. Его трава входила в состав сложных порошков для лечения ран, используется в качестве глистогонного средства; считается также мочегонным и сосудистым средством.

В растении установлено наличие веществ кумариновой и флавоноидной природы и незначительное количество алкалоидов.

Нами были получены сухие экстракты из травы остролодочника Варлакова при мацерации 40% этиловым спиртом. Извлечение проводилось при комнатной температуре и при кипячении. В обоих случаях сырье трижды обрабатывалось извлекателем. Объединенные вытяжки после фильтрования сгущались под вакуумом.

При хроматографировании на бумаге спиртовых растворов экстрактов в системах растворителей: 1) бутанол-1-уксусная кислота — вода (4:1:5) и 2) 15% уксусная кислота — получено по пять пятен. При хроматографировании растворов экстрактов со «свидетелями» у двух пятен значения  $R_f$  и флуоресценция под влиянием некоторых проявителей (растворы щелочей, хлорида алюминия, нитрата циркония, пары аммиака, реактив Бенедикта) совпадали с таковыми робинина и кверцетина; значение  $R_f$  в системе 1) соответственно 0,43 и 0,77, в системе 2) — 0,76 и 0,046.

Для ориентировочного количественного определения флавоноидов в полученных экстрактах был использован фотометрический метод — вариант, разработанный Н. Г. Юровой. Калибровочный график построен по рутину (продажный препарат подвергался двукратной перекристаллизации). Фотометрирование осуществлялось через 10 минут на фотоэлектроколориметре СЭКН-57 в кюветах толщиной 5 мм с синим светофильтром (№ 2). При концентрации рутина в растворе от 4 до 30 мкг/мл наблюдается подчинение закону Ламберта-Бера.



Для количественного определения флавоноидов из полученных экстрактов готовили 1% растворы на 40% этаноле. К раствору экстракта добавляли 40% этанол до 3 мл, раствор едкого натра и диазотированную сульфаниловую кислоту.

Содержание флавоноидов в пересчете на рутин составляет: в экстракте, полученном методом холодной мацерации, — 14%, в экстракте, полученном методом горячей мацерации, — 25%. Хотя данные фотометрического метода и не позволяют делать окончательного вывода о содержании флавоноидов (из-за несовершенства метода), все же они убедительно свидетельствуют о более полном переходе флавоноидов при экстрагировании кипящим извлекателем.

Полученные экстракты из травы остролодочника Варлакова переданы для фармакологического исследования.

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТКАНЯХ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ СОЛОДКИ УРАЛЬСКОЙ (*GLYCYRRHIZA URALENSIS FISCH*)

Е. Я. ЛАДЫГИНА, Т. А. БЕЛОВА

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Солодка является ценным лекарственным растением, содержащим несколько групп биологически активных веществ, из которых наибольшее значение имеют тритерпеновый гликозид глицирризин и флавоноиды из группы халконов и флаванонов. Из подземных органов солодки предложен ряд препаратов, содержащих флавоноиды, которые обладают противовоспалительным действием (ХНИХФИ).

Для дальнейшего совершенствования технологических процессов производства препаратов из растительного материала необходимы данные, показывающие характер распределения биологически активных веществ в тканях лекарственных растений.

Мы изучили локализацию и количественное содержание флавоноидов в отдельных тканях корня и столона солодки уральской, выращенной в условиях Подмосковья.

С помощью люминесцентно-микроскопического исследования свежего и высушенного материала, а также с применением гистохимических реакций было выяснено, что флавоноиды распределены в отдельных тканях корня и столона солодки неравномерно. При этом была получена следующая картина локализации флавоноидов. Как в корне, так и в столоне высоким содержанием флавоноидов характеризуется пробка; флавоноиды в значительном количестве обнаружены во всех клетках пробки, за исключением самого молодого слоя, граничащего с феллогеном и еще недостаточно дифференцированного. Очень богата флавоноидами кора корня и столона, особенно ее наружные паренхимные ткани и клетки сердцевинных лучей. Проводящие элементы луба содержат мало флавоноидов; еще меньше их в облитерированных тканях луба — следы. Эти ткани резко отличаются от других и по характеру флуоресценции; флавоноиды в них обнаруживаются только с помощью флуоресцентных гистохимических реакций. В древесинной части корня и столона флавоноиды содержатся в клетках паренхимы и в сердцевинных лучах; в последних концентрация флавоноидов особенно высокая. Значительным содержанием флавоноидов характеризуется сердцевина столонов. Не обнаружены флавоноиды ни с помощью люминесцентного микроскопа, ни гистохимическими реакциями в механических элементах — лубяных волокна и либриформе, а также в проводящих элементах ксилемы.

Во всех тканях, содержащих флавоноиды, они локализуются преимущественно в вакуолях клеток.

Для количественной оценки тканей корня и столона солодки уральской на содержание флавоноидов изучаемые органы препарировали с выделением отдельных тканей — пробки, наружной коры (паренхимы), внутренней коры (луба), прикамбиальной зоны древесины, средней части древесины, центральной части древесины; у столонов, кроме того, выделяли сердцевину. В изолированных тканях определяли содержание суммы флавоноидов колориметрическим методом.

Растительный материал предварительно подвергали форэкстракции хлороформом, после чего флавоноиды извлекали этанолом на водяной бане. К части полученного извлечения добавляли раствора едкого натра и диазотированного сульфаниламида,

разбавляли до определенного объема водой и измеряли оптическую плотность раствора на фотозлектроколориметре с синим светофильтром.

Концентрацию флавоноидов в колориметрируемом растворе определяли по калибровочному графику, построенному по растворам ликуризида.

Результаты количественного определения флавоноидов в отдельных тканях полностью совпали с теми выводами, к которым привели данные гистохимических реакций и люминесцентно-микроскопического изучения.

Значительное содержание флавоноидов обнаружено в пробке — 8%. Для паренхимной части коры получены самые высокие результаты — 9,2%; во внутренней коре, где значительный объем приходится на ткани, не содержащие флавоноидов (лубяные волокна) или очень бедные ими (проводящие элементы луба и облитерированные ткани) флавоноидов значительно меньше — до 7,3%. Древесина корня и столона характеризуется более низким содержанием флавоноидов, причем ее разные части заметно отличаются между собой: в наиболее молодой части древесины, прикамбиальной, где меньше механических элементов и больше паренхимы, больший объем занимают сердцевинные лучи, содержание флавоноидов составляет 4,2%; в более старых участках древесины — оно значительно меньше: в средней части — 3,7%, в центральной — 2,9%. Высоким содержанием флавоноидов отличается сердцевина столонов — 8,7%.

Таким образом, данные, полученные при количественном определении флавоноидов в отдельных тканях, так же, как и результаты люминесцентно-микроскопического и гистохимического исследования корня и столона солодки уральской показывают, что основная масса флавоноидов локализуется в паренхимных тканях.

### АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЛОДОВ СОФОРЫ ЯПОНСКОЙ

К. Н. ФИЛИПЬЕВА

*Краевая контрольно-аналитическая лаборатория, г. Краснодар*

Проводилось исследование лекарственных форм из плодов софоры японской (настойка, отвар, настой, раствор камеди из плодов софоры японской) на содержание биологически активных веществ.

Установлено, что все лекарственные формы из плодов софоры японской содержат рутин, смолистые вещества, сапонины, дубильные вещества, флавоноидные гликозиды.

Определены некоторые константы для лекарственных форм в зависимости от содержания экстрактивных веществ в исходном сырье.

Для получения лекарственных форм рекомендуется сырье с содержанием не менее 34% экстрактивных веществ.

Наибольшее количество экстрактивных веществ установлено в плодах, собранных в октябре—ноябре.

### БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА КУЛЬТИВИРУЕМЫХ РАСТЕНИЙ КАВМИНВОД

В. А. БАНДЮКОВА, Г. Н. ЗЕМЦОВА, Н. В. СЕРГЕЕВА

*Пятигорский фармацевтический институт*

Мы изучали состав полифенольных соединений, к которым относятся фенолоксилолы, флавоноиды, антоцианы и антоцианидины в пищевых растениях, культивируемых в районе Кавминвод.

Для определения качественного состава фенолоксилолов использовали одномерную и двухмерную хроматографию на бумаге с последующим проявлением хроматограмм хромогенными реактивами и сравнением исследуемых кислот с образцами свидетелей.

Установлено, что в большинстве исследуемых растений (см. таблицу), самыми распространенными оказались кофейная и хлорогеновая, значительно реже встреча-



Содержание кофейной кислоты и ее производных в плодах пищевых растений

Объект исследования	Содержание фено-локислот, мг%	Объект исследования	Содержание фено-локислот, мг%
Виноград, сорт «Изабелла»	20	Груша, сорт «Дюшес» . . .	800—850
Айва . . . . .	25	Облепиха, плоды . . . . .	50
Яблоко:		Барбарис, плоды . . . . .	70—143
сорт «Пармен» . . .	100—300	Шиповник, плоды . . . . .	360
сорт «Смиренко»	230—250	Калина, плоды . . . . .	200—210
сорт «Антоновка»	800—900		

ются феруловая, ванилиновая и неохлорогеновая кислоты. Для количественного определения фенолоксидов в растениях в присутствии других фенольных соединений мы использовали спектрофотометрический метод, основанный на определении оптической плотности спиртовых растворов с добавлением хлористого алюминия.

Высокое содержание фенолоксидов наблюдается в яблоках (сорт «Антоновка», «ранет-Смиренко», «Пармен»), (г. Пятигорск), в грушах «Дюшес» (г. Кисловодск), в плодах шиповника, калины и барбариса (окрестности Кисловодска, Пятигорска и Эссентуки).

Кофейная кислота обладает желчегонным действием, поэтому указанные плоды могут быть рекомендованы при заболеваниях печени с желчезастойным синдромом.

Для определения антоцианов точную навеску свежего сырья гомогенизировали в 1% спиртовом растворе соляной кислоты и экстрагировали антоцианы этим же растворителем до полноты извлечения. Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом. Построение калибровочной кривой проводили по химически чистым образцам антоцианов и антоцианидинов, синтезированных при помощи реакции восстановительного ацетилирования. Часть экстрактов подвергали гидролизу, после чего определяли количество образовавшихся антоцианидинов.

Особенно богаты антоцианами плоды малины (2,62%), содержащие гликозиды цианидина и пеларгонидина, плоды кизила (4%) и плоды барбариса (2,03%).

Мы также определяли содержание антоцианов в травах, применяемых в пищу в качестве пряных приправ, и в корнеплодах. Особенно много антоцианов в кинзе (корн-андре) (1,07%) и редисе (1,3%).

Определение качественного состава флавоноидов показало, что в овощах и фруктах наиболее распространены гликозиды кверцетина и кемпферола (плоды облепихи, шиповника, клубники, малины, листья кориандра посевного и др.). Количественное определение флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕМЕЙСТВА ГВОЗДИЧНЫХ ФЛОРЫ СССР

В. Н. ДАРМОГРАЙ, В. И. ЛИТВИНЕНКО

Рязанский медицинский институт

Многие виды семейства гвоздичных издавна используются в народной медицине в качестве лекарственных средств. По характеру действия используемые растения, в основном, обладают отхаркивающим, противовоспалительным, маточным, кровоостанавливающим, мягчительным, мочегонным и другими видами действия.

В химическом отношении представители семейства изучены совершенно недостаточно.

Целью настоящей работы было исследование фенольных соединений семейства. Фенольные соединения экстрагировали из растительного материала спирто-водной смесью, очищали от сапонинов переосаждением из спирто-ацетоновых смесей, анали-

зировали одно- и двухмерной хроматографией на бумаге до и после кислотного гидролиза, разделяли с помощью колоночной хроматографии на полиамиде или «гидроцеллюлозе». В результате были выделены следующие соединения: апигенин, витексин, сапонаретин, изосапонарин, качимозид (6'-0-β-D-ксилопиранозид витексина), неовитексин (син-8-α-D-глюкопиранозид апигенина), аврозид (син-6-β-D-глюкопиранозид апигенина), изоаврозид (анти-6-β-D-глюкопиранозид апигенина), петрокомозид (7-0-глюкозид изоаврозида), виценины, моноксилозид виценина, лутеолин, ориентин, гомоориентин, адонивернит, гомоадонивернит, а также о-дигликозид апигенина. Эти соединения выделены из многих видов качима, смолевки, петрокомы Геффттина, торичника солончакового, а также из многих других исследованных растений.

Систематическое исследование флавоноидов семейства показало, что они представлены производными апигенина и лутеолина. Эти агликоны найдены в виде с-гликозидов и их о-обозидов, дигликозидов, три- и тетраозидов и реже в виде О-гликозидов.

Таким образом, семейство гвоздичных очень однородно по химическому составу и типу флавоногликозидов. Наряду с флавоноидами в растениях семейства обнаружены и производные оксикоричных кислот, в частности, кофейная кислота и ее депсиды, хлорогеновая и криптохлорогеновая кислоты и, реже, производные пара-оксикоричной кислоты.

ПРОКУМБИД — ИРИДОИДНЫЙ ГЛИКОЗИД ИЗ ЛИСТЬЕВ ЗОПНИКА КЛУБНЕНОСНОГО

Н. К. ВАВИЛОВА, Э. В. ГЕЛЛА, В. И. ЛИТВИНЕНКО

Курский Государственный медицинский институт, Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт

Ранее нами из надземной части зопника клубненосного (*Phlomis tuberosa* L.) были выделены гарлагид и 8-ацетилгарлагид. Продолжая изучение иридоидного состава исследуемого растения, мы выделили кристаллическое вещество  $C_{15}H_{24}O_{11}$ , т. пл. 214°,  $[\alpha]_D^{20} = -82,3^\circ$  (С 0,1 в метаноле) со свойствами, характерными для иридоидных гликозидов.

При хроматографировании на колонке с полиамидным сорбентом (капроном) выделили фракцию иридоидов, которую наносили на колонку нейтральной окиси алюминия.

Фенольные соединения (флавоноиды, оксикоричные кислоты и их производные) сорбировались на окиси алюминия наиболее прочно и при промывании водой не десорбировались, что позволило наиболее полно получить сумму иридоидных соединений.

Полученную сумму иридоидов растворяли в горячей воде, охлаждали до комнатной температуры, наносили на колонку с полиамидом и элюировали водой, а затем водно-спиртовыми растворами с постепенным увеличением концентрации спирта. Анализ иридоидов в элюатах контролировали реакциями на иридоиды и хроматографией на бумаге в системе н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

В элюатах 13—27, элюент 20° этанол, содержалось хроматографически чистое вещество ЗК-12, идентифицированное ранее как 8-ацетил-гарпарид; в элюатах 38—54, элюент 35° этанол — вещество ЗК-13-А; в элюатах 64—69, элюент 40° этанол — индивидуальное вещество ЗК-13, идентифицированное ранее нами как гарлагид.

Элюаты, содержащие вещество ЗК-13-А, переводили в воду, обрабатывали этилацетатом, этилацетатные извлечения упаривали до получения насыщенного раствора, колбу с содержимым оставляли открытой, при этом в осадок выпадали игольчатые кристаллы. Осадок отфильтровывали, промывали водой и затем перекристаллизовывали из горячей воды.

Выход вещества ЗК-13 составляет 0,13% от навески сырья.

0,025 г вещества ЗК-13-А растворяли в 3 мл воды, прибавляли 1 мл хлористоводородной кислоты и нагревали на водяной бане в течение 30 минут. Образовавшийся в результате гидролиза темно-синий пигмент отфильтровывали. Фильтрат нейтрализовали на колонке саннионитом АВ-17, упаривали, растворяли в небольшом количестве



этанол и хроматографировали с достоверными образцами сахаров. Сахар идентифицировали как *D*-глюкозу. При ферментативном расщеплении эмульсином получен сахарный остаток, который идентифицирован как *D*-глюкоза.

При анализе агликоновой части вещества ЗК-13-А в УФ-области спектра отмечены: максимумы при 220 нм (лактонная группировка), 299 нм (циклопентакарбонильная группировка); в ИК-спектре — полосы в области  $1270\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ )  $1420, 1148$  и  $3350\text{ см}^{-1}$  ( $\text{—OH}$ ),  $1625$  и  $1660\text{ см}^{-1}$  (энольно-эфирная группировка). В ЯМР спектре имеется 4 дублета с  $J=6,5$  гц при  $6,64$  и  $4,9$  м. д. ( $\text{C}-3$ ), дублет  $5,0$  м. д. ( $\text{C}-4$ ),  $3,9$  м. д. ( $\text{C}-6$ ), мультиплет  $3,5$  м. д. ( $\text{C}-7$ ), дублет  $2,48$  м. д. ( $\text{C}-9$ ) и синглет при  $1,57$  — метильной группы, находящейся в положении 8.

Способность исследуемого вещества расщепляться эмульсином указывает на  $\beta$ -конфигурацию гликозидной связи, а дублет  $5,45$  м. д. ( $J$  8 гц) соответствует протону глюкозы в положении 1, что согласуется с литературными данными.

Таким образом, на основании качественных реакций, физико-химических свойств, данных УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии соединение ЗК-13-А охарактеризовано как 5, 6, 7, 8-тетраокси-8-метилцикло-пентапиран-1- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид или прокумбид.

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ СЕМ. РОЗОЦВЕТНЫХ И ИХ ОТХОДОВ КАК ИСТОЧНИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Г. Н. ЗЕМЦОВА

Пятигорский фармацевтический институт

Из плодов *Rosa acicularis* экстракцией этиловым спиртом и последующей хроматографией на колонке полиамида выделили три флавоноидных соединения, одно из которых оказалось астрагалином, два других по данным УФ, ИК-спектроскопии, результатам кислотного, щелочного и ферментативного расщепления идентифицированы как кверцетин-7- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид (кверцетин) и кверцетин-3- $\beta$ -*D*-галактопиранозид (гиперозид). Содержание витамина С в плодах —  $4,3\%$ .

Из лепестков розы, культивируемой в Крыму и используемой для получения эфирного масла, выделили 3 флавоноида. Одно из выделенных соединений имеет температуру плавления  $197-198^\circ\text{C}$ ; по результатам циркониево-лимонной пробы, УФ-спектров с ионизирующими и комплексообразующими добавками, ИК-спектроскопии ( $1670\text{ см}^{-1} > \text{C}=\text{O}$ ;  $1612\text{ см}^{-1} > \text{C}=\text{C} <$ ;  $972\text{ см}^{-1} - \text{CH}_3 - \text{L}$ -рамнозы) идентифицировано как кверцетин-3- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозид (кварцитрин). Два других идентифицированы как астрагалин и гиперозид.

Кроме того, были выделены и идентифицированы кофейная и 3-кофеилхиновая (хлорогеновая) кислоты.

В настоящее время переработка эфиромасличных сортов роз ограничивается выделением из них эфирного масла. Мы исследовали 3 вида отходов лепестков роз: 1) после экстракции петролейным эфиром; 2) после гидродистилляции; 3) после экстракции и гидродистилляции. Из отходов экстракцией водой с последующей обработкой этилацетатом и осаждением хлороформом получили сумму полифенольных соединений, из которой выделили: кверцетин, астрагалин, гиперозид, кемпферол и кверцетин. Учитывая, что последний является медицинским препаратом, мы определили его количественное содержание, равное  $7,63\%$ . Предварительные фармакологические испытания показали, что водные растворы из отходов переработки лепестков розы обладают выраженной гипотензивной активностью.

Экстракцией отходов хлороформом, с последующим осаждением восков и перекристаллизацией было выделено соединение состава:  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ , т. пл. —  $280-283^\circ\text{C}$ . В УФ-спектре его с концентрированной серной кислотой обнаружен максимум поглощения при  $310\text{ нм}$ . В ИК-спектре:  $3300, 2750, 2400, 1800\text{ см}^{-1}$  ( $\text{—OH}$ );  $1730\text{ см}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{O}$ );  $1610\text{ см}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{C} <$ ) и полосы, характерные для урсоловой кислоты:  $1550; 1520, 1420, 1390, 1380, 1358, 1310, 1248\text{ см}^{-1}$ . На основании полученных данных выделенное вещество идентифицировано как урсоловая кислота. Ее содержание

в отходах после экстракции петролейным эфиром —  $4,8\%$ ; после гидродистилляции —  $7,6\%$ ; после экстракции и гидродистилляции —  $5,4\%$ .

Огромные плантации эфиромасличных сортов роз и колоссальное количество отходов эфиромасличного производства, могут служить источником получения ценных флавоноидных и тритерпеноидных соединений.

## ПОЛИФЕНОЛЬНЫЕ И ТРИТЕРПЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НОВОГО ЖЕЛЧЕГОННОГО ПРЕПАРАТА — ПЕКВОКРИНА

П. Е. КРИВЕНЧУК, И. Х. ПАСЕЧНИК, А. И. ТИХОНОВ, В. Я. ЧИРВА, П. К. КИНТЯ

Куйбышевский медицинский институт,

Ворошиловградский медицинский институт,

лаборатория химии природных соединений института химии АН Молдавской ССР

В предложенном нами препарате пеквокрин содержатся флавоноиды (10 соединений), хлорогеновая кислота и тритерпеновые соединения.

Нами разработаны схемы выделения тритерпеновых гликозидов из травы и плодов володушки и препарата пеквокрина, которые были названы нами буплеуридами А, В и С.

Буплеуриды С — после перекристаллизации из смеси хлороформ — метанол — вода ( $55:35:10$ ) представляет бесцветный, аморфный порошок. Т. пл.  $260-265^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{+50}$  (с  $0,5\%$ ; этанол); ацетат гликозида Т. пл.  $156-160^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{+35}$  (с  $0,5\%$ ; этанол), перметилированный продукт  $[\alpha]_D^{+30}$  (с  $0,5\%$ ; этанол).

Кислотным гидролизом получен агликон-буплеурогенин  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ , Т. пл.  $287-290^\circ$  (хлороформ);  $[\alpha]_D^{+43}$  (с  $0,6\%$ ; этанол).

В результате метилирования буплеуриды С по С. Хакомори с последующим гидролизом перметилата — хроматографией в тонком слое силикагеля, газо-жидкостной хроматографией идентифицированы 2, 3, 4, 6-тетра- $\beta$ -метил-*D*-глюкоза и 2, 4-ди- $\beta$ -метил-фукоза в соотношении (1:1). Деметилирование метилированных моносахаридов с последующей хроматографией на бумаге позволило идентифицировать *D*-глюкозу и *D*-фукозу.

Последовательность соединения моносахаридных остатков в углеводной цепи гликозида с гидроксильной группой генина установили частичным кислотным гидролизом (10% спиртовым раствором кислоты щавелевой); при этом обнаружили *D*-глюкозу и просапогенин, идентичный буплеуриду А. Последующим кислотным гидролизом его 2% серной кислотой идентифицировали буплеурогенин и *D*-фукозу.

Для выяснения характера строения углеводной составляющей буплеуриды С и типа связей между моносахаридами проводили периодатное окисление гликозида по Ф. Смиту. Продукты деструкции подвергали боргидридному восстановлению с дальнейшим выделением продуктов реакции. При этом был выделен фукозид-буплеуриды А, что свидетельствует о наличии 1 $\rightarrow$ 3 связи между моносахаридами.

Таким образом, установлено, что конечным сахаром в буплеуриде С является *D*-глюкоза, а *D*-фукоза непосредственно связана с вторичным гидроксилом при  $\text{C}_3$  агликона.

Буплеуриды А — Т. пл.  $226-228^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{+41}$  (с  $0,5\%$ ; этанол); полный ацетат  $[\alpha]_D^{+35}$  (с  $0,31\%$ ; этанол).

Кислотным гидролизом (VIII) получен агликон-буплеурогенин  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ , Т. пл.  $287-290^\circ$  (хлороформ);  $[\alpha]_D^{+43}$  (с  $0,6\%$ ; этанол), а в качестве углеводного компонента доказана *D*-фукоза.

Исчерпывающим метилированием по С. Хакомори с последующим гидролизом перметилированного продукта тонкослойной и газо-жидкостной хроматографией идентифицировали 2, 3, 4-три- $\beta$ -метил-*D*-фукозу, а деметилированием ее доказали *D*-фукозу.

Периодатным окислением по Ф. Смиту буплеуриды А установили наличие агликона и отсутствие сахара.

Таким образом, установлено, что *D*-фукоза непосредственно связана с вторичным гидроксилом гликозида при  $\text{C}_3$  агликона.



Буплеуриозид В — белый кристаллический порошок; Т.пл. 278—280°;  $[\alpha]_D - 11,2^\circ$  (с 1%; ДМФА); полный ацетат Т.пл. 170—175°;  $[\alpha]_D - 44^\circ$  (с 0,5%; этанол); продукт исчерпывающего метилирования  $[\alpha]_D - 16,8^\circ$  (с 0,5%; этанол).

Кислотным гидролизом гликозида получен буплеурогенин  $C_{30}H_{48}O_3$  (48%), а в качестве углеводов компонентов — D-фукоза, L-рамноза и D-глюкоза (1:1:1).

Последующим метилированием, периодатным окислением, частичным гидролизом, как указано выше, установлено, что концевыми сахарами являются рамноза и фукоза, а глюкоза непосредственно соединена с агликоном.

### ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЛЕПИХИ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ

Д. А. МУРАВЬЕВА, Е. З. АСОЕВА, Ф. В. ЕФИМОВА

Пятигорский фармацевтический институт

Плоды облепихи — ценное растительное сырье для получения натуральных поливитаминных препаратов и облепихового масла. В плодах облепихи содержатся витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, Е. Масло плодов богато витамином Е, каротиноидами, в том числе и каротином.

Общезвестно, что облепиховое масло обладает болеутоляющим, эпителизирующим и гранулирующим свойствами. Применяют его для лечения ожогов, обморожений, экзем, незаживающих наружных язв, язв пищеварительного тракта, лучевых поражений организма и в гинекологической практике.

Советский Союз богат природными ресурсами облепихи со значительными запасами их сырья. Наиболее крупные массивы этого растения, имеющие промышленное значение, находятся в Восточной Сибири, Алтайском крае, а также в Средней Азии и на Кавказе.

Заросли облепихи на Северном Кавказе сосредоточены в горных районах, в поймах рек. Наибольшие из них выявлены в Баксанском, Чегемском, Советском районах Кабардино-Балкарской АССР; Ирафском, Алагирском, Пригородном — Северо-Осетинской АССР и Карачаево-Черкесской АО. Их общая площадь составляет 142 га. Ресурсы плодов облепихи на Северном Кавказе определены в 306 т (сырой вес).

При исследовании химического состава свежих плодов облепихи, собранных в различных районах, определяли содержание жирного масла, каротиноидов и β-каротина.

Жирное масло определяли методом экстракции, выход его составил 4,0—7,2%. Полученное масло оранжево-красного цвета, густой консистенции с характерным запахом и вкусом. При определении основных констант оказалось, что кислотное число равно — 5,9, число омыления — 180, иодное число — 75,3, общее содержание жирных кислот — 94,1%, неомыляемые вещества — 3,1%.

Определение содержания каротиноидов и каротина проводили фотоколориметрическим методом в сочетании с колоночной хроматографией на окиси магния. Сумму каротиноидов из свежесобранных плодов облепихи извлекали бензолом после обезвоживания этиловым спиртом. Извлечение омыляли 5% раствором щелочи, неомыленную фракцию переводили в бензольный раствор, пропускали через колонку с окисью магния и фотометрировали на ФЭК-М. Калибровочный график строили по стандартному раствору кристаллического каротина.

Данные анализов свидетельствуют о том, что облепиха, произрастающая на Северном Кавказе, отличается высоким содержанием каротиноидов как в плодах, так и в жирном масле: в мякоти плодов — 5,6—9,8 мг%, в том числе каротина — 2,4—7,0 мг%; в жирном масле каротиноидов содержится 210—300 мг%, каротина — 30—70 мг%.

### О РАЦИОНАЛЬНЫХ СРОКАХ ЗАГОТОВКИ БАГУЛЬНИКА БОЛОТНОГО

В. Г. РЕГИР, Г. А. ГАЛАКТИОНОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

С целью установления оптимальных сроков заготовки сырья багульника мы провели изучение динамики накопления эфирного масла и сезонной изменчивости его качественного состава.

Исследовали побеги первого и второго года жизни. Сбор сырья проводили на Карельском перешейке, на верховом болоте в течение вегетационного периода 1973 г.

Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Содержание эфирного масла в побегах багульника болотного

Дата сбора	Фаза вегетации растения	Побеги 1 года		Побеги 2 года		Соотношение побегов (%) в сырье	
		средние размеры побега, см	содержание эфирного масла, %	средние размеры побега, см	содержание эфирного масла, %	1-го года	2-го года
27/V	Распускание вегетативных почек . . .	0,8	0,75	15,0	0,10	4,1	95,9
2/VI	Бутнизация . . . . .	2,0	2,60	15,0	0,83	14,0	86,0
14/VI	Цветение . . . . .	7,0	5,40	15,0	0,81	28,0	72,0
20/VI	Цветение—Начало завязывания плодов	9,0	3,10	17,0	0,50	34,2	65,8
30/VI	Плодоношение (завязывание плодов)	17,0	3,19	17,0	0,75	48,5	51,5
10/VII	Плодоношение (завязывание плодов)	17,0	2,63	17,0	0,53	50,0	50,0
10/VIII	Созревание плодов . . . . .	21,8	2,28	17,0	0,50	52,6	47,4
28/VIII	Созревание плодов . . . . .	22,3	1,47	17,0	0,50	66,0	34,0
30/IX	Осыпание плодов и семян . . . . .	21,9	1,34	16,0	0,48	66,8	33,2
20/X	Период относительного покоя . . . . .	21,8	1,10	15,0	0,40	65,5	34,5
21/XI	Период относительного покоя . . . . .	22,0	0,86	17,0	0,30	66,1	33,9

Как видно из приведенных данных, в побегах первого года жизни содержание эфирного масла подвержено значительным колебаниям. Начиная с фазы бутонизации, в раскрывающихся вегетативных почках и развивающихся из них вегетативных побегах содержание эфирного масла постепенно увеличивается. В фазу массового цветения и интенсивного роста вегетативных побегов содержание эфирного масла достигает максимума — 5,40%. Во время плодоношения, что совпадает с периодом интенсивного роста молодых вегетативных побегов, происходит постепенное уменьшение в них содержания эфирного масла.

В побегах второго года жизни содержание эфирного масла колеблется незначительно.

Полученные нами результаты о содержании эфирного масла согласуются с литературными данными (Жирялов Н. П. и Панкова И. А.) о том, что молодые побеги в момент распускания вегетативных почек густо покрыты железками. В дальнейшем новообразования железок не наблюдается, но содержимое железок претерпевает значительные количественные и качественные изменения. Уменьшение содержания эфирного масла в молодых побегах к осени, вероятно, происходит за счет его частичного осмоления.

Анализ соотношения побегов первого и второго года в сырье показывает, что в фазу цветения побеги первого года жизни, когда в них содержится максимальное количество эфирного масла, составляют в сырье 28%. К моменту созревания плодов их содержание в сырье достигает 66%.

В составе эфирного масла обнаружено десять компонентов, основные компоненты — ледол и палюстрол. Состав эфирного масла в побегах разного возраста идентичен и не меняется в процессе вегетации.



## Продуктивность азуленосодержащих растений

Вид	Место сбора	Урожайность, кг сухого сырья с 1 га	Продуктивность, кг азулена с 1 га
Полынь Сиверса . . . . .	окраины Томска	5500,0	3,68
Полынь понтийская . . . . .	Омская область	100,0	0,042
Полынь понтийская . . . . .	Питомник лекарственных растений ТМИ	2000,0	0,840
Полынь крупноголовчатая . . . . .	Алтай	3000,0	1,530
Тысячелистник азиатский . . . . .	Новосибирская область	185,6	0,171
Тысячелистник азиатский . . . . .	Питомник лекарственных растений ТМИ	1000,0	0,804

масла в первые 5 месяцев уменьшается, а количество проазуленов в сырье за полтора года практически не изменилось. Следовательно, при больших промышленных заготовках сырья полыни Сиверса и тысячелистника азиатского для получения азуленосодержащих препаратов возможно хранение сырья и постепенная его переработка в течение года.

## К ВОПРОСУ О ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ СЫРЬЯ ЛАНДЫША МАЙСКОГО

К. Л. СТУККЕЙ, Н. Б. СТАНКЕВИЧ, Я. А. ЛОГИНОВА, З. В. СОКОЛОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В сообщении приводятся данные, полученные при подготовке фармакопейной статьи на сырье ландыша. Исследованные нами образцы представляли собой листья и траву ландыша майского. Рассматриваются: морфологический состав сырья, его биологическая активность, сроки заготовки, состав суммы гликозидов в образцах крупных партий и результаты опытов по хранению сырья.

По морфологическому составу трава ландыша отличается от листьев ландыша содержанием не менее, чем 5% соцветий. Обычно содержание соцветий в траве ландыша почти никогда не бывает выше 5%, но часто содержится и меньше. Это может объясняться хрупкостью соцветий и их утратой при сушке и упаковке сырья. Проводя пробную заготовку травы, мы убедились, что в процессе сушки травы ландыша происходит потеря 10—30% соцветий. Биологическая активность листьев ландыша, согласно требованиям ГФ X, должна быть не менее 90 ЛЕД, травы — не менее 120 ЛЕД. Наличие 5% соцветий, имеющих биологическую активность 200 ЛЕД, может обеспечить подъем активности всего до 96,5 ЛЕД. Т. е. на биологической активности травы наличие 5% соцветий почти не отражается.

Биологическая активность листьев ландыша, собранных в фазе цветения, варьирует в довольно широких пределах. Так, листья ландыша, собранные в период цветения, на различных участках лесных сообществ Тосненского района Ленинградской области имели биологическую активность от 75 до 220 ЛЕД. Однако только 13 образцов из 41 имели активность ниже, чем 120 ЛЕД и лишь один — ниже 90 ЛЕД. В среднем активность листьев составляет 135 ЛЕД. Анализ образцов, поступивших с Ростовской базы «Росглавкооплектехсырье» показал, что низкая активность, по крайней мере, части из них, объясняется поздним сроком заготовки, о чем свидетельствовало наличие в сырье плодов разной степени зрелости.

Сроки заготовки листьев ландыша, предписываемые инструкцией по сбору и сушке этого вида сырья (до цветения и в начале цветения) следует признать рациональными.

Учитывая полученные результаты по содержанию эфирного масла в побегах багульника болотного и биологии развития растения, необходимость его охраны, наиболее целесообразным сроком заготовки сырья следует считать фазу плодоношения — с начала созревания плодов до конца осыпания плодов и семян, когда полностью разовьются побеги данного года.

## О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИБИРСКИХ ИСТОЧНИКОВ АЗУЛЕНА В ФАРМАЦИИ

Т. П. БЕРЕЗОВСКАЯ, В. В. ДУДКО, Г. И. КАЛИНКИНА, Е. А. СЕРЫХ

Томский медицинский институт

Азулены привлекают в последнее десятилетие внимание многих исследователей, так как доказана возможность их применения в качестве противоаллергического и противовоспалительного средства.

За рубежом (Польша, Румыния, Венгрия, ГДР) фармацевтическая промышленность выпускает ряд азуленосодержащих препаратов, которые пользуются большой популярностью и спросом и в нашей стране. Это препараты ромашки «Азулан», «Ромазулан», а также различные лечебные лосьоны, азуленовые кремы и пасты, которые импортируются и реализуются в нашей торговой сети.

Нашими исследованиями установлено, что на территории Сибири произрастает ряд растений, которые являются перспективными источниками азулена и могут быть использованы в фармацевтической промышленности для изготовления отечественных азуленосодержащих препаратов. К таким растениям относятся: полынь Сиверса, полынь понтийская, полынь большоголовая и тысячелистник азиатский (табл. 1). Для заготовки сырья данных растений лучше использовать соцветия или верхнюю, наиболее обильную, часть растения.

Таблица 1

## Содержание эфирного масла, азуленов и проазуленов в некоторых растениях Сибирской флоры

Вид	Эфирное масло, % от веса абс. сухого сырья	Азулен, % по отношению к эфирному маслу	Проазулены, мг% от абс. сухого веса	
			травы	соцветий
Полынь понтийская . . . . .	0,55	7,00	42,00	93,45
Полынь Сиверса . . . . .	0,68	6,42	41,17	88,75
Полынь крупноголовчатая . . . . .	0,45	7,00	51,00	70,00
Тысячелистник азиатский . . . . .	0,58	13,94	65,00	115,00

Данные об урожайности растений и продуктивность сырья с дикорастущих зарослей и с опытных делянок питомника приведены в табл. 2.

При сравнении продуктивности полыни понтийской и тысячелистника азиатского с дикорастущих зарослей и в культуре следует отметить, что продуктивность культивируемых растений выше. Полынь крупноголовчатая, несмотря на ее высокую продуктивность, имеет в пределах СССР небольшой ареал, поэтому ее, как однолетнее растение, следует рекомендовать для введения в культуру. Необходимо ввести в культуру и полынь Сиверса, так как данное растение трудно картировать для промышленных заготовок вследствие его миграции.

При изучении влияния сроков хранения сырья на содержание в нем проазуленов установлено, что у полыни Сиверса в течение 5, 10 и 14 месяцев количество эфирного масла не изменялось, а выход азуленов несколько увеличился — от 24, 25 мг% до 29, 50 мг%. В процессе хранения сырья тысячелистника азиатского содержание эфирного



Биологическая активность ландыша обусловлена содержанием в нем сердечных гликозидов, общее число которых доходит до 22, однако, в значительных количествах содержится 6 гликозидов: конваллатоксин, конваллатоксол, конваллозид, дезглюкохейротоксин, локундезид и перилпорамнозид. Из них наиболее сильным действием обладает конваллатоксин. Содержание отдельных гликозидов в их сумме, выделенной из образцов разного происхождения, различно. Представляло интерес проверить состав суммы сердечных гликозидов в образцах, присланных Горьковской и Ростовской базами «Росглавооплектехсырье». Количественное содержание отдельных гликозидов определяли на основе реакции Балье в элюатах хроматограмм, после разделения на бумаге. Оптическую плотность определяли на фотоэлектроколориметре-нефелометре ФЭКН-57, при синем-зеленом светофильтре в кювете толщиной слоя 10 мм. Контроль — пикрат натрия. Результаты анализа 10 образцов показали, что в сырье конваллатоксин составляет лишь  $15 \pm 3,5\%$  от суммы гликозидов. Доли конваллатоксола и локундезида почти такие же:  $17,4 \pm 4,1\%$  и  $16,7 \pm 5,5\%$  соответственно. Главным, по количественному содержанию, сердечным гликозидом в исследованном сырье является конваллозид —  $24,1 \pm 6,5\%$ , остальное падает на дезглюкохейротоксин, перилпорамнозид и ряд неидентифицированных гликозидов.

Образцы листьев и травы ландыша, собранные в поздние сроки, не показали каких-либо заметных отклонений в составе суммы гликозидов. Точно так же не отличаются по содержанию гликозидов и листья, пожелтевшие во время сушки. Это было подтверждено и определением их биологической активности.

Большая стойкость сердечных гликозидов ландыша, проявляющаяся в том, что они не разлагаются в условиях, вызывающих разложение пигментов, получила подтверждение при хранении сырья в неотапливаемом помещении. В 5 образцах определялась биологическая активность, которая оказалась равной 152, 131, 133, 115 и 52 ЛЕД. По прошествии 6 месяцев хранения в лабораторном помещении они были перенесены в неотапливаемое помещение, где хранились 1 год. Содержание влаги в них достигло 30—32%. Они были высушены до воздушно-сухого состояния и хранились в лабораторном помещении еще 6 месяцев. Результаты повторного определения биологической активности были: 151, 128, 133, 110 и 50,6 ЛЕД соответственно. Таким образом, при хранении в течение 2 лет, в том числе 1 год в неотапливаемом помещении, практически не произошло снижения биологической активности листьев ландыша. Полученные данные говорят о возможности удлинения срока хранения листьев ландыша.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ВИДОВ ПСОРАЛЕИ

И. А. САМЫЛИНА, Е. Я. ЛАДЫГИНА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Видовой состав рода *Psoralea* богат и насчитывает около 200 видов, которые распространены главным образом в странах с жарким климатом. На Евразийском материке известны 10 видов, встречающиеся в Индии и странах Средиземноморья. На территории Советского Союза произрастает 3 вида: псоралея костянковая (*Psoralea argyrea*), образующая заросли в Средней Азии, и эндемы Кавказа — псоралея смолистая (*Psoralea bituminosa*) и псоралея бесстебельная (*Psoralea acaulis*).

Из 200 видов псоралеи химическому изучению в той или иной степени подвергались 35 видов. Из 4 видов выделены кумариновые соединения, в остальных видах обнаружены флавоноиды. Практическое применение в медицине получили кумарины, обладающие фотосенсибилизирующей активностью.

Из корней и плодов псоралеи костянковой выделяют природную смесь псоралеи и ангелицины, которая в виде препарата «Псорален» применяется в медицине. Кавказские виды — псоралея смолистая и п. бесстебельная — также содержат кумарины в плодах и корнях. По содержанию кумаринов они не уступают среднеазиатскому виду, причем в сырье псоралеи бесстебельной содержится только псорален, который обладает самой высокой сенсибилизирующей активностью из всех кумаринов. Кавказские

виды псоралеи могут быть использованы как дополнительный источник сырья для получения препарата «псорален».

Представляет интерес сравнительное морфолого-анатомическое изучение подземных органов стечественных видов псоралеи, что необходимо для целей диагностики сырья.

У всех трех видов псоралеи подземная часть представлена длинным мало ветвистым стержневым корнем, уходящим в почву на глубину до 2-х метров. В базальной части корень расширен. У псоралеи костянковской и п. смолистой от корневой шейки отходят многочисленные стебли; псоралея бесстебельная не имеет стебля; розетка прикорневых листьев расположена на сильно укороченном стебле, погруженном в землю.

В анатомическом строении корня всех изучаемых видов имеется много общего.

Покровная ткань перидерма. Пробка образует сравнительно тонкий слой, особенно у псоралеи бесстебельной. В коре корня сильно развита механическая ткань, представленная многочисленными лубяными волокнами с сильно утолщенными оболочками и узкой полостью. Характер расположения лубяных волокон у каждого вида имеет свои особенности. Так, виды, образующие надземные стебли — псоралея костянковская и п. смолистая — характеризуются групповым расположением волокон; каждая группа состоит из большого числа волокон. У псоралеи бесстебельной лубяные волокна диффузно рассеяны по всей коре.

Проводящие элементы луба у всех трех видов расположены небольшими группами. Для псоралеи костянковской характерно то, что лубяные элементы постепенно подвергаются облитерации, поэтому в коре корня имеются тангентальные тяжи облитерированных элементов луба. У кавказских видов облитерация, как правило, не наблюдается.

В коре корней всех изучаемых видов псоралеи имеются кристаллы оксалата кальция — призматической и ромбической формы. Они расположены в клетках наружной коры, особенно в клетках феллодермы. Встречаются и во внутренних тканях коры; при этом у псоралеи бесстебельной они рассеяны в клетках паренхимы по всей коре, а в корнях двух других видов образуют кристаллоносные обкладки вокруг групп лубяных волокон.

Существенное различие имеется и в строении древесины трех видов. Псоралея костянковская характеризуется крупными сосудами, которые лежат небольшими группами и окружены волокнами либриформа. Волокна либриформа по строению точно такие же, как лубяные, и образуют довольно компактные группы, окруженные кристаллоносной обкладкой из призматических и ромбических кристаллов оксалата кальция. У псоралеи смолистой сосуды мелкие, в небольшом числе. Волокна либриформа образуют прерывистые концентрические ряды и к сосудам, как правило, не приурочены. Древесина корней псоралеи бесстебельной характеризуется одиночными довольно мелкими сосудами; волокна либриформа групп не образуют, а рассеяны по всей древесине. Древесинная паренхима у псоралеи костянковской и бесстебельной состоит из тонкостенных клеток; у псоралеи смолистой клетки древесинной паренхимы в большинстве своем с утолщенными лигнифицированными оболочками, пронизанными многочисленными порами.

Сердцевинные лучи у всех видов широкие, в коре расширяющиеся в виде воронки. В древесинной части луча псоралеи костянковской клетки утолщены и лигнифицированы обычно не полностью, а лишь частично: стенки клеток, граничащие с древесинной паренхимой, тонкие и неодревесневшие. У псоралеи смолистой в древесинной части луча клетки приобретают значительное утолщение оболочек и показывают яркую реакцию на одревеснение. У псоралеи бесстебельной сердцевинные лучи на всем протяжении состоят из тонкостенных клеток с неодревесневшими оболочками.

Таким образом, в морфолого-анатомическом строении подземных органов изученных видов псоралеи имеется много общего; вместе с тем виды имеют четкие отличительные признаки. Эти отличия особенно значительны у псоралеи бесстебельной, что, видимо, связано с жизненной формой этого вида и экологическими условиями обитания растения.



## ТРАВА МАКЛЕЙЯ — НОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

Л. Г. ПОПОВА, Л. П. САЛО, В. П. КИСЕЛЕВ, О. Е. ЛАССКАЯ

Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений

Трава 2-х видов рода маклейя: маклейи сердцевидной — *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. и маклейи мелкоплодной — *Macleaya microcarpa* (Maxim) Fedde, семейства маковых — *Ranunculaceae*, предложена ВИЛРОм в качестве лекарственного растительного сырья для получения препарата «сангвиритрин».

Виды маклейи — травянистые многолетники, 1—2,5 м высоты, с прямостоячими стеблями, полыми внутри. Листья очередные, черешковые, лопастные. Цветки мелкие в прямостоячих метелках, 25—30 см длины. Родина маклейи — Япония и Китай. Маклейя является декоративным растением и широко культивируется во многих ботанических садах и парках Европы.

Интродукция маклейи проведена в ВИЛР (под Москвой), на Украинской, Крымской и Северо-Кавказской зональных опытных станциях ВИЛР.

Все органы маклейи содержат алкалоиды, главные из которых — сангвинарин и хелеритрин относятся к группе хелидонина и являются четвертичными основаниями, производными нафтофенантридина.

Препарат сангвиритрин — смесь бисульфатов двух алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, рекомендован для применения в медицинской практике в качестве антимикробного и антихолинэстеразного средства.

В качестве антимикробного средства сангвиритрин применяют для лечения поражений кожи и слизистых оболочек, а также при длительно незаживающих ранах и язвах.

Как препарат антихолинэстеразного действия сангвиритрин назначают при миопатии, а также при различных чувствительных и двигательных нарушениях, связанных с поражениями нервной системы.

Для наружного применения сангвиритрин будет выпускаться в виде 1% линимента, 1% водного и 0,2% спиртового раствора, а для приема внутрь — в таблетках по 0,005 г.

Приведенные нами исследования позволили установить, что заготовку травы маклейи целесообразно проводить в фазы массового цветения и начала плодоношения, т. к. в этот период растения накапливают наибольшее количество алкалоидов сангвинарина и хелеритрина и имеют хорошо развитую надземную массу. Для получения препарата сангвиритрина может быть использована трава растений различного возраста, начиная с 2-х летнего.

Для получения сырья трава маклейи скашивается, измельчается на силосорезке и высушивается. Экспериментально доказано, что оптимальными условиями сушки является искусственная сушка при температуре 38—40°.

Для количественного определения сангвиритрина (суммы бисульфатов сангвинарина и хелеритрина) в траве маклейи предложен препаративный метод, который основан на трудной растворимости четвертичных солей сангвинарина и хелеритрина в воде.

Проведенная нами химическая оценка сырья показала, что содержание суммы сангвинарина и хелеритрина в траве маклейи сердцевидной колебалось от 0,54 до 1,44%, а в траве маклейи мелкоплодной — от 0,58 до 1,11%. Установлено, что содержание суммы сангвинарина и хелеритрина в сырье мало зависит от вида, но зависит от возраста растения и географических условий.

В проекте временной фармакопейной статьи, составленной в ВИЛР на траву маклейи, показатель содержания суммы сангвинарина и хелеритрина рекомендуется не менее 0,4%.

Изучение анатомического строения надземных органов растения позволило установить следующие основные диагностические признаки травы маклейи: клетки верхнего эпидермиса листа — многоугольной формы, с почти прямыми стенками; клетки нижнего эпидермиса листа — со слабо извилистыми стенками; на нижней стороне листа — многочисленные устьица, овальной формы, погруженные, с 5—6 околоустьичными клетками, а также волоски, простые, многоклеточные, гладкие, прямые или слабоизогнутые; в мезофилле листа вдоль проводящих пучков — млечники с зернистым содержимым оранже-

во-бурсго цвета; клетки эпидермиса стебля — многоугольные, вытянутые по оси, с прямыми стенками и четковидными утолщениями в местах прохождения ребер; устьица располагаются в ложбинках, они редкие, погруженные, с 6—8 мелкими околоустьичными клетками.

В процессе исследований установлено, что хранение сырья в складских условиях в течение 2-х лет не влияет на его качество.

## ПОЛУЧЕНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ «РАУНАТИН» ИЗ КУЛЬТУР ТКАНЕЙ РАУВОЛЬФИИ ЗМЕИНОЙ СТЕБЛЕВОГО И КОРНЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

И. К. НИКИТИНА, М. Н. МАЦ, М. ТУХТАСИНОВ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Объектами наших исследований были культуры тканей раувольфии змеиной стеблевого и корневого происхождения, пассируемые общеизвестным способом на твердой среде по Мурасиге и Скугу. А. Г. Волосовичем доказана способность культур тканей раувольфии синтезировать алкалоиды, характерные для интактного растения.

В наши цели и задачи входило получить и охарактеризовать препарат раунатин из вышеуказанных культур. Получая препараты из культур тканей, мы руководствовались технологической схемой, разработанной для раунатина из растительного сырья в Харьковском НИХФИ. Препараты, полученные из культур тканей раувольфии змеиной стеблевого (I) и корневого (II) происхождения сравнивали с препаратом из коры корней раувольфии рвотной заводского производства (III). Полученные препараты I и II представляли собой порошки буровато-желтого цвета без запаха, горького вкуса и отвечали всем требованиям на подлинность и чистоту, характерным для препарата III.

Изучение качественного состава алкалоидов проводили методом ультрамикротонкослойной хроматографии со свидетелями аймалином, резерпином и серпентином. При параллельном хроматографировании по совпадению значений во всех изучаемых системах, характерной флуоресценции при различных длинах волн и проявлении соответствующими реактивами у препаратов I, II и III обнаружены группы алкалоидов сильных, средних и слабых оснований, из которых хроматографически идентифицированы серпентин (I, II, III) и резерпин (I, II) и в следах (III).

Количественное определение суммы алкалоидов в препаратах проводили фотокориметрическим методом. При определении содержания резерпина пользовались модифицированной методикой определения его в раунатине.

Содержание резерпина в I было равным 0,85%, во II — 0,12% и в III — 0,87%. Фармакологическому изучению были подвергнуты вышеуказанные препараты, которые растворяли в 5% растворе аскорбиновой кислоты.

Поставлено 3 серии опытов.

В первой было изучено влияние испытуемых препаратов на ЦНС. Были поставлены опыты с целью выявления действия препаратов на ориентировочную реакцию мышей и потенцирования эффекта снотворных и наркотиков.

Результаты опытов показали, что введение препаратов в дозе 8 мг/кг вызывает выраженное угнетение двигательной активности мышей. Препарат I по глубине своего угнетающего действия приближается к действию препарата III. Препарат II оказался значительно слабее. Испытуемые препараты потенцируют действие наркотических средств; по силе указанного действия они не уступают препарату III.

Во второй серии опытов изучено влияние препаратов на уровень артериального давления в острых условиях эксперимента. Опыты проведены на кошках. Все испытуемые вещества вводили в бедренную вену. Наблюдение за уровнем артериального давления и дыханием вели в течение 3-х часов. Препараты вводили в дозе 60 мкг/кг, что адекватно терапевтической дозе препарата III (0,004). Результаты опытов показали, что препарат I по силе гипотензивного эффекта близок к препарату III; препарат II оказался менее активным.



Третья серия опытов посвящена определению острой токсичности препарата I и препарата III. Определение  $D_{50}$  проводили методом Рида и Менча. Подопытные животные — белые мыши обоего пола весом 24,0—29,0. За мышами велось наблюдение в течение 24 часов. Препараты вводили внутрибрюшинно.

Интегрирование полученных данных показало, что у препарата III  $D_{50}=62,5$  мг/кг,  $D_{100}=100$  мг/кг. Препарат I менее токсичен: у него  $D_{50}=143,5$  мг/кг,  $D_{100}=250$  мг/кг.

## ВЫДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ ИЗ КОРНЕЙ МАКА ПРИЦВЕТНИКОВОГО

О. Н. ДЕНИСЕНКО

Пятигорский фармацевтический институт

Мак прицветниковый — *Ranunculus bracteatus* — является эндемичным растением, встречающимся в диком виде только на Кавказе.

В Советском Союзе растение очень мало изучено. Литературные сведения зарубежных авторов говорят о том, что алкалоидный состав в растении изменяется в зависимости от фазы вегетации и эколого-географических факторов.

Мы поставили перед собой задачу изучить мак прицветниковый, произрастающий на Северном Кавказе. Корни растения собирали в районе Кавказских Минеральных Вод в фазу цветения в 1973 году.

Алкалоиды выделяли с помощью модифицированной нами методики Пфейфера. Высушенное сырье обрабатывали расчетным количеством карбоната натрия и алкалоиды исчерпывающе извлекали хлористым метилом в аппарате Сокслета. После отгонки растворителя под вакуумом смолистый остаток растворяли в 10% серной кислоте. Сернокислый экстракт обрабатывали 10% раствором едкой щелочи до pH 8—9 и алкалоиды не фенольного характера извлекали растворителями в последовательности: диэтиловый эфир, хлороформ, четыреххлористый углерод. Затем щелочной экстракт обрабатывали 10% раствором серной кислоты до pH 1—2 и алкалоиды — соли переводили в алкалоиды — основания 10% водным раствором аммиака. Алкалоиды фенольного характера из щелочного раствора извлекали указанными выше растворителями.

Колоночной хроматографией было выделено 5 оснований. 2 из них имели фенольный характер (I, II), 3 — нефенольный (III, IV, V).

ИК-, УФ-спектры основания I (темпл. пл. 200—201°,  $[\alpha]_D = -211,8^\circ(C)$ ) позволили сделать заключение об идентичности выделенного основания алкалоиду орипавину. Спектральные характеристики основания II с темпл. пл. 193—194°С  $[\alpha]_D = -273^\circ(C)$  согласуются с алкалоидом брактавином. Основание нефенольного характера III имело темпл. пл. 192—193°С,  $[\alpha]_D = -217^\circ(C)$ . ИК-, УФ-спектры подтвердили его идентичность алкалоиду тебаину. Смешанная проба основания с подлинным алкалоидом тебаином депрессии температуры плавления не давала. На основании изучения ИК-, УФ-спектров основание IV с темпл. пл. 177—178°С,  $[\alpha]_D = -224^\circ(C)$  установлена его идентичность алкалоиду ореофиллину. Основание V, находящееся в следах, по значению  $R_f=0,42$ , температуре плавления 205—206°С совпадает с алкалоидом протопином.

Были получены производные выделенных оснований (см. табл.).

Алкалоиды и их производные	T <sub>пл.</sub> С	$[\alpha]_D$	Алкалоиды и их производные	T <sub>пл.</sub> С	$[\alpha]_D$
Орипавин . . .	200—201	—211,8(C)	Тебаин . . . . .	192—193	—219(A)
—гидрохлорид	244—245	—232,4(C)	—тарترات . . . . .	223	—229(C)
—метоноид	207—208		—пикрат . . . . .	217	
Брактавин . .	193—194	—273±5(C)	Ореофиллин (ме- камбридин) . .	177—178	—254±5(C)
—гидрохлорид	213—215		—гидрохлорид	224—225	—248±10(C)
—гидроноид	190		—метоноид . . .	207—209	—243±3(C)

Полученные производные выделенных оснований, спектральные данные и другие физико-химические характеристики оснований позволили нам сделать вывод о том, что в маке прицветниковом содержатся алкалоиды: орипавин, брактавин, тебаин, ореофиллин и в следах протопин.

## КУЛЬТУРА ТКАНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КАК НОВЫЙ ВИД СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУММАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Б. Н. ЯДРОВ, А. А. ЗАБОЛОНКОВ

Томский медицинский институт

В связи с истощением естественных зарослей возникает вопрос о новых источниках природного сырья для фармацевтической промышленности. Одним из путей решения указанной задачи является использование метода культуры тканей и клеток лекарственных растений.

Культивирование тканей возможно круглогодично, хотя рост и продуктивность в различные месяцы их не одинаковы. Наиболее продуктивным является весенне-летний период.

В своей работе мы поставили задачу выявить ряд факторов, влияющих на процесс экстракции алкалоидов из тканей дурмана индийского и скополии гималайской. Необходимо было решить следующие задачи: а) установить оптимальные условия сушки каллусов на выход алкалоидов; б) определить оптимальную концентрацию экстрагента; в) установить время контакта фаз; г) получить некоторые суммарные препараты и провести их стандартизацию.

Первым фактором, влияющим на процесс, экстракции, является подготовка сырья. Для выяснения этого вопроса мы провели исследования по влиянию температурного режима: в сушильном шкафу при 60° (I), в калориферной сушилке при 45—50° (II), в калориферной сушилке, но с предварительным замораживанием ткани (III). Результаты сведены в табл. 1.

Таблица 1

Некоторые показатели процесса сушки

Способ сушки	Количество ткани, г	Выход сухих тканей, г	Время сушки, час.	Влажность, %	Внешний вид сухих тканей
I	40,0	0,94	52	10,9	очень бурые
II	40,0	0,96	6	10,3	светло-бурые
III	40,0	0,95	9	10,4	темно-бурые

По данным количественных определений основных алкалоидов видно, что максимальный выход дают ткани, высушенные вторым способом (II) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние режима сушки тканей на выход алкалоидов, % (на абс. сухой вес)

Алкалоиды	Способ сушки					
	I		II		III	
	дурман	скополия	дурман	скополия	дурман	скополия
Сумма . . . . .	0,364	0,562	0,373	0,560	0,419	0,573
Атропин . . . . .	0,031	0,056	0,047	0,065		
Скополамин . . . . .	0,063	0,086	0,080	0,088	0,066	0,058



Состав суммы алкалоидов проводили методом тонкослойной хроматографии на незакрепленном слое «основной» окиси алюминия IV степени активности по Брокману.

Для решения второй задачи необходимо было установить оптимальную концентрацию экстрагента. Использовали этиловый спирт в концентрациях от 30 до 95%. Извлечения из 10 г сырья, измельченного до 3—5 мм, вели методом перколяции. Алкалоиды в них определяли по ГФ X. Наиболее оптимальным экстрагентом для получения суммарных препаратов из культуры тканей дурмана индийского и скополии гималайской следует считать 70—80% этанол (табл. 3). Поэтому все дальнейшие исследования проводились с использованием 80% спирта. Установлено, что динамическое равновесие соответствует 36-часовому настаиванию как для тканей дурмана индийского, так и для скополии гималайской.

Таблица 3

Влияние концентрации спирта на экстракцию алкалоидов, % (на абс. сух. вес)

Наименование сырья	Концентрация спирта							
	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95%
Дурман индийский	0,048	0,057	0,071	0,088	0,131	0,144	0,071	0,066
Скополия гималайская	0,051	0,065	0,088	0,084	0,115	0,141	0,085	0,078

Сумма азотистых оснований в полученных настойках дурмана индийского и скополии гималайской, определенная по ГФ X, составила соответственно 0,15 и 0,21%.

Следовательно, полученные препараты из культуры тканей дурмана индийского и скополии гималайской по количественному содержанию суммы алкалоидов соответствуют или превышают требования Государственной фармакопей.

### НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. И. ТЛЕХАС

Оренбургское фармацевтическое училище

В течение ряда лет Оренбургским фармацевтическим училищем проводится обследование флоры области с целью выяснения видового состава и распространения лекарственных растений, применяемых как в научной, так и в народной медицине.

В результате проведенных экспедиций и обработки гербария, удалось установить районы распространения важнейших лекарственных растений, провести инвентаризацию их, составить карту имеющихся зарослей некоторых видов растений, а также собрать сведения по народной медицине.

Нами выявлено и описано более 230 видов дикорастущих лекарственных растений, значительная часть которых применяется в народной медицине; установлено, что запасы сырья некоторых лекарственных растений достаточны для удовлетворения потребности области, по отдельным видам растений запасы сырья достаточны для вывоза за пределы области.

По материалам обследования в 1974 г. опубликована работа «Лекарственные растения Оренбургской области».

В отечественной и зарубежной литературе имеются весьма ограниченные сведения об аминокислотном составе лекарственных растений. Аминокислоты образуются в них при расщеплении белков, иногда встречаются в свободном виде.

При нарушении равновесия аминокислотного состава у человека и животных возникает ряд серьезных заболеваний: остановка роста, падение веса, воспалительные процессы в печени (цирроз), понижение защитных свойств организма к различным инфекционным заболеваниям, витаминная недостаточность, нарушение деятельности

щитовидной железы и ряда других патологических процессов, связанных с недостатком или отсутствием отдельных аминокислот.

Учитывая сказанное, нами проводится работа по определению аминокислотного состава лекарственных растений Оренбургской области. В настоящее время исследованы 72 вида лекарственных растений, принадлежащих к различным фармакологическим группам, и 30 настоев и отваров, полученных из сырья указанных растений.

Установлено, что лекарственные растения содержат от 2,0% до 29,04% протеина и все важнейшие аминокислоты.

Проведена также работа по выяснению влияния фармакопейного способа получения настоев и отваров на содержание протеина и аминокислот.

Доказано, что существующие фармакопейные способы получения настоев и отваров из растительного сырья не обеспечивают полного извлечения аминокислот. Наряду с извлечением из растительного сырья действующих веществ (гликозиды, алкалоиды, витамины, микроэлементы и др.), извлечение аминокислот представляет большой интерес с точки зрения повышения качества лечебного действия препаратов. Препараты, содержащие кроме основных действующих веществ и аминокислоты, несомненно, во многих случаях будут более ценными лечебными средствами. Особенно важно подобное сочетание действующих компонентов при хирургических, терапевтических, инфекционных и других заболеваниях, когда организм нуждается в дополнительном назначении белковых веществ и витаминов.

### ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

А. Г. ГОРИН

Рязанский медицинский институт

С целью создания новых лекарственных препаратов на основе растительных полисахаридов и выявления нового полисахаридсодержащего сырья исследованы вегетативные органы 7 лекарственных растений, относящихся к различным семействам.

Для расширения сырьевой базы производства препарата Плантаглоцид, который получают из листьев подорожника большого, проведено изучение полисахаридного состава листьев подорожников ланцетовидного, блошного и среднего. Водорастворимые полисахариды этих видов по моносакхаридному составу близки к полисахаридному комплексу подорожника большого. В их гидролизатах были обнаружены D-галактуроновая кислота, D-галактоза, L-рамноза, L-арабиноза и «минорные компоненты», относящиеся к частично метилированным моносакhariдам. При фракционировании полисахаридов подорожников методами осаждения и хроматографически на ДЭАЭ-целлюлозе было установлено, что препараты содержат 75—85% пектиновых кислот и примеси нейтральных полисахаридов — 6—8% галактоарабана и 5—7% галактана. Данные по моносакхаридному составу и физико-химическим свойствам пектиновых кислот представлены в таблице.

Источники выделения	[α] <sub>D</sub>	M <sub>v</sub>	Галактуроновый ангидрид, %	Нейтральные моносакхариды			Минорные компоненты
				Галактоза	Арабиноза	Рамноза	
П. блошный . . .	+256°	9000	85	+	+	+	+
П. ланцетовидный	+235°	6000	77	+	+	+	+
П. средний . . . .	+262°	8000	83	+	+	+	+
П. большой . . .	+230°	7000	79	+	+	+	+

Полигалактурониды подорожников являются низкомолекулярными соединениями (средневязкостная молекулярная масса 6000—9000). Такие пектины желирующим свой-



ством не обладают. При частичном кислотном гидролизе пектиновые кислоты подорожников дают с выходом 50—55% деструктированную пектовую кислоту, ИК-спектры которой полностью идентичны с ИК-спектром пектовой кислоты из листьев подорожника большого. Таким образом, по моно- и полисахаридному составу пектиновые вещества указанных видов подорожников практически не отличаются от пектина подорожника большого и могут быть рекомендованы для производства препарата Плантаглюцид.

Весьма перспективным растительным сырьем для получения полисахаридов является ряд лекарственных растений семейства сложноцветных. Выделение полисахаридов из соцветий ромашки, пижмы и тысячелистника проводили по следующей схеме: очистка сырья от пигментов и эфирных масел при обработке этанолом и эфиром; извлечение полисахаридов водой и растворами электролитов; сгущение водных извлечений; осаждение полисахаридов органическими растворителями, смешиваемыми с водой и концентрированными растворами солей; выделение сырых продуктов; очистка сырых продуктов; получение очищенных полисахаридных препаратов.

Выход полисахаридов составил, из соцветий ромашки — 15—20%, зольность — 25%, пижмы — 9,10%, зольность — 20%, тысячелистника — 12—15%, зольность — 23%.

Деминерализация полисахаридов была достигнута осаждением полисахаридов из водных растворов подкисленным спиртом и обработкой ионообменниками. Зольность деминерализованных препаратов 0,5—1,0%. Выделенные полисахариды близки по моносахаридному составу. В их гидролизатах обнаружены: D-галактуронозная кислота, D-галактоза, L-рамноза, L-арабиноза и D-ксилоза. Содержание галактуронового ангидрида составляет 50—60% по потенциометрическому титрованию. При энзиматическом гидролизе полисахаридов в гидролизатах идентифицированы D-галактуронозная кислота и олигоуриды со степенью полимеризации от 2 до 5. Полученные данные позволяют отнести полисахариды ромашки, пижмы и тысячелистника к классу пектиновых веществ. По данным лаборатории фармакологии ХНИХФИ и кафедры фармакологии Рязанского медицинского института, полисахаридные препараты соцветий ромашки и пижмы являются перспективными лекарственными средствами с ожидаемым антиязвенным действием.

С целью расширения сырьевой базы для получения препаратов из алтея лекарственного проведено изучение условий экстракции и выделения полисахаридов (сухой слизи) из травы алтея лекарственного, собранной в разные фазы вегетации.

Установлено, что содержание полисахаридов в траве алтея не зависит от возраста растения и достигает максимума в летние месяцы (вторая половина июня — июль); в августе и сентябре количество полисахаридов в сырье заметно снижается. Максимальный выход полисахаридов из травы алтея в середине лета составляет в среднем 7,5%.

В гидролизатах обнаружены — альдобууронозная кислота, галактуронозная кислота, галактоза, арабиноза, рамноза и незначительные количества ксилозы и глюкозы. Альдобууронозная кислота при дополнительном кислотном гидролизе дает галактуронозную кислоту и рамнозу и является, таким образом, галактуронидорамнозой.

На основании полученных данных разработан лабораторный регламент получения полисахаридного препарата Мукалтин из травы алтея лекарственного. Препарат прошел клинические испытания и разрешен приказом Министерства здравоохранения СССР к применению в медицинской практике.

### ПОЛИСАХАРИДНЫЙ СОСТАВ ПЕКТИНОВОГО КОМПЛЕКСА ИЗ СОЦВЕТИЙ РОМАШКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

А. И. ЯКОВЛЕВ, А. Г. ГОРИН

Рязанский медицинский институт имени И. П. Павлова

Из соцветий ромашки аптечной получен полисахаридный препарат, обладающий, по данным фармакологов ХНИХФИ, выраженной противоязвенной активностью. Препарат, получивший название «Камилозид», передан на клинические испытания в Фар-

макологический комитет Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники.

Проведено изучение полисахаридного состава препарата с применением ряда методов фракционирования. При щелочном омылении препарата в мягких условиях (общая избыточная концентрация щелочи в растворе 0,03%) при комнатной температуре получены две фракции I и II, которые находятся в соотношении 5:1 (препаративно). Основным компонентом фракции I является уронозный ангидрид — 90%. Среди нейтральных моносахаридов обнаружены ксилоза, арабиноза, галактоза  $[\alpha]_D + 280^\circ$  (с 0,2% в воде). Фракция II содержит 35% уронозного ангидрида и 65% нейтральных моносахаридов  $[\alpha]_D + 48^\circ$  (с 0,3% в воде).

Фракцию I растворяли в воде и переводили в натриевую соль при помощи 1 н. раствора гидрата окиси натрия. Затем при периодическом перемешивании прибавляли 2 мол раствор ацетата натрия и оставляли при  $+5^\circ\text{C}$  на 20 часов. Осадок центрифугировали и высушивали обменом растворителей (80% этанол, 96% этанол, ацетон и эфир). Раствор после первого центрифугирования обрабатывали двойным объемом этанола. Выпавший осадок отделяли от жидкости, промывали ацетоном и сушили на воздухе. При этом получено два полисахарида — гомогалактуронан,  $[\alpha]_D + 350^\circ$  (с 0,12% в воде), М 28000 и пектовая кислота, содержащая 80% уронозного ангидрида и 20% нейтральных моносахаридов,  $[\alpha]_D + 226^\circ$  (с 0,3% в воде).

Пектовую кислоту подвергали фракционированию на ДЭАЭ-целлюлозе в фосфатной форме. Исследуемый образец растворяли в воде и наносили на колонку (2,5×30 см). Элюцию проводили 0,5 мол раствором однозамещенного фосфата натрия, а затем градиентом от 0,01 мол до 0,1 мол раствора едкого натра. Фракции отбирали по 25 мл. Анализ фракций проводили фенол-серным способом. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре СФ-4А при 490 нм и строили выходные кривые. Фракции, соответствующие одному пику на выходной кривой, объединяли, диализовали против дистиллированной воды и упаривали. Основной по количественному содержанию в полисахариде является пектовая кислота,  $[\alpha]_D + 226^\circ$  (с 0,3% в воде), не отличающаяся по количественному содержанию моносахаридов от пектовой кислоты, полученной при помощи ацетата натрия.

Галактуронан окисляли метапериодатом натрия. Добавляли этиленгликоль для разрушения периода и пропускали через колонки из АВ-17 ( $\text{HCO}_3^-$ ) для удаления  $\text{JO}_3^-$  и  $\text{JO}_4^-$ . Очищенный продукт упаривали и окисляли конц. азотной кислотой. Гидролизат исследовали методом бумажной хроматографии в системе бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:2). Индикацию пятен осуществляли сульфаниламидным реагентом. На хроматограмме обнаружили два пятна: одно на уровне щавелевой, а второе на уровне винной кислот, соответствующих молярному соотношению 1:1.

Галактуронан переводили в метиловый эфир 1 мол раствором метанола в конц. серной кислоте. Этерифицированный галактуронан восстанавливали боргидридом натрия. При этом сложноэфирные группы восстанавливались до первичных спиртовых. Полученный галактан полностью растворяли в диметилсульфоксиде и метилировали по методу Хакомори йодистым метилом в присутствии метилсульфинилкарбаниона в токе азота. Карбанион получали при перемешивании на магнитной мешалке в течение 1 часа гидрида натрия в диметилсульфоксиде (ток азота). При сливании с раствором полисахарида сначала образуется густая масса, которая по мере протекания реакции постепенно разрушается. К реакционной смеси добавляли йодистый метил и перемешивали 20 часов при комнатной температуре. Метилированный полисахарид диализовали против дистиллированной воды. Метилирование повторяли трижды. ИК-спектр полученного соединения указывал на отсутствие гидроксильных и карбоксильных групп. Сполна метилированный галактан подвергали метанолизу 72% хлорной кислотой в метаноле (10:1). В результате была получена смесь метилгликозидов, которую упаривали до небольшого объема, разбавляли водой и гидролизовали при  $100^\circ\text{C}$ . Основным продуктом гидролиза явилась 2,3,6-три-о-метил-D-галактоза (сравнение с заводным образцом).

Таким образом, установлено, что полисахаридный препарат камилозид, полученный из соцветий ромашки аптечной, состоит из трех различных полисахаридов: гомо-



галактуронан, содержащий 98% уронового ангидрида,  $[\alpha]_D+350^\circ$  (с 0,12% в воде), М 28000, с порядком связи  $\alpha$ -1,4-гликозидные между остатками галактуронозойной кислоты; пектовая кислота, содержащая 80% галактуронового ангидрида и 20% нейтральных моносахаридов,  $[\alpha]_D+226^\circ$  (с 0,3% в воде); незначительное количество гетерополисахарида типа слизи, содержащего 35% уронового ангидрида и 65% нейтральных моносахаридов,  $[\alpha]_D+48^\circ$  (с 0,3% в воде).

## ПОЛУЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЛИГНАНОВ ЛИМОННИКА

Н. И. СУПРУНОВ

Рязанский медицинский институт им. И. П. Павлова

Химический состав лимонника характеризуется наличием схизандрина,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -схизандрин, псевдо- $\gamma$ -схизандрина, нео- $\gamma$ -схизандрина, дезоксисхизандрина, схизандрола, относящиеся к группе лигнанов дибензоциклооктадиенового ряда. Они образуют «тяжелую» фракцию эфирного масла лимонника и с водяным паром не перегоняются. Терапевтическая ценность семян, стеблей и корневищ обусловлена главным образом схизандрином и схизандролом.

В настоящей работе мы приводим специфические особенности способа получения индивидуальных лигнанов из суммарной лигнановой фракции.

С препаративными целями лигнаны удалось разделить на тонком закрепленном гипсом слое силикагеля марки КСК. При этом установлено, что разделение лигнанов идет в основном за счет процесса распределения. Скорость перемещения лигнанов по закрепленному слою сорбента зависит от вида и числа функциональных групп. Для лигнанов лимонника характерно наличие 4 типов функциональных групп:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ,  $-\text{OCH}_3$ .

Разделение лигнанов методом колоночной адсорбционной хроматографии проводили с применением силикагеля, окиси алюминия, окиси магния, окиси кальция, полиамида и др. Лучшим сорбентом оказалась окись алюминия (II ст. активности по Брокману). Она поглощает продукты окисления лигнанов, стероидные соединения и окрашенные полифенолы. Лигнаны не поглощаются окисью алюминия и легко проходят через слой сорбента с хлороформом, спиртом, ацетоном, этилацетатом и бензолом.

Лигнаны лимонника имеют выраженный гидрофобный характер. Поэтому наиболее подходящим растворителем для разделения компонентов лигнановой фракции является петролейный эфир. При элюции петролейный эфир в первую очередь вымывает высокомолекулярные терпены, затем хромоны и, наконец, метоксилированные лигнаны. Схизандрин и схизандрол петролейным эфиром элюируются медленно. Поэтому их элюировали смесью петролейный эфир — хлороформ (1:1) или этилацетатом после того, как отмоются все остальные лигнаны. Разделение лигнанов достигается и хлороформом.

При разделении смеси из 2—3 лигнанов хорошее разделение достигается на силикагеле. Элюция при этом лучше происходит хлороформом или этилацетатом с петролейным эфиром в соотношениях 1:15 или 1:20.

Основу динамики сорбции лигнанов изучали на процессе прохождения их через слой окиси алюминия с применением петролейного эфира в качестве элюента. Содержание компонентов во фракциях определяли с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле, положение хроматографических зон наблюдали в УФ-свете. Установлено, что хроматографические зоны движутся вдоль столбика окиси алюминия без деформации и имеют ровные контуры только при непрерывной элюции.

Степень адсорбции зависит от функциональных групп и повышена у схизандрина и схизандрола, так как они имеют гидроксильные группы и поэтому более прочно связываются с сорбентом. Менее полярные лигнаны легко растворяются в петролейном эфире и быстро вымываются без разделения. Сравнительно низкая степень адсорбции у  $\alpha$ - и  $\beta$ -схизандрин. На прочность адсорбции этих лигнанов в значительной степени влияют терпены.

В итоге хроматографический метод получения индивидуальных лигнанов сводится к следующему: раствор суммы лигнанов смешивают с окисью алюминия, высушивают на воздухе, высыпают в колонку на сухой слой чистой окиси алюминия, вначале элюируют петролейным эфиром для отделения терпенов, пигментов и метоксилированных лигнанов, затем смесью петролейный эфир — хлороформ (1:1) элюируют схизандрин и схизандрол, которые разделяют кристаллизацией в метаноле при низкой температуре ( $-30$  —  $-60^\circ\text{C}$ ).

## ФИТОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЛОРЫ КАЛИНИНСКОЙ ОБЛАСТИ

М. М. ДЕСНИЦКАЯ, Г. А. БАЗАНОВ, В. Б. ДРАНИЦИНА, А. А. КРАСНЕНКОВА, Н. А. ПОПОВА, В. В. СМИРНОВА, Т. Д. ТАБАКОВА, А. С. ФЕТИСЛЯМОВА

Калининский медицинский институт, Калининская фармацевтическая фабрика, Калининское аптекоуправление

Изучение флоры Калининской области проводилось по следующим основным направлениям: исследование известных, но мало изученных лекарственных растений, изыскание новых лекарственных растений из числа средств народной медицины, выяснение влияния экологических факторов (микроэлементов) на свойства лекарственных растений.

Исследовались фармакологическое действие и химический состав дикорастущих и культивируемых лекарственных растений. Методом скрининга обследованы 23 вида лекарственных растений из 18 семейств.

Исследования показали, что изученные лекарственные растения богаты микроэлементами и другими биологически активными веществами и обладают активными физиологическими свойствами. Установлено, что трава белозора болотного и купены аптечной, пыльца кукурузы, листья малины, цветы жасмина и кипрея обладают седативными свойствами, ослабляют эффект судорожных ядов. Такие растения как купена, повилка, кукуруза, малина, элодея оказывают действие на сердечно-сосудистую систему, перспективно их изучение в этом направлении. В листьях белены, собранных в Торжокском районе, отмечается высокое содержание алкалоидов. Количество аскорбиновой кислоты в плодах шиповника, произрастающего в Бежецком и Конаковском районах, превышает установленные нормы. Содержание арбутина в толокнянке и бруснике, собранных в северо-западных районах, соответствует требованиям фармакопейных статей.

Из средств народной медицины было обращено внимание на растение ежеголовник *Spartanium simplex* Huds. Исследования, проведенные в 1964 г. М. М. Десницкой, а позже Т. Д. Табаковой, позволили установить в эксперименте на животных отчетливое сосудосуживающее и седативное действие ежеголовника. Растение мало токсично и содержит алкалоиды, сапонины, много дубильных веществ. Фармакологический комитет Минздрава СССР рекомендовал ежеголовник для клинического изучения. Данные клинических испытаний свидетельствуют о положительном действии ежеголовника у больных, страдающих гипотонией.

Установлено, что в изученных лекарственных растениях накапливаются многие микроэлементы. Подмечено их неравномерное распределение в растениях и неодинаковое извлечение при приготавлении лекарственных препаратов: в настои микроэлементы переходят в больших количествах, чем в экстракты. Выявлены закономерности количественного и качественного содержания микроэлементов в растениях. Так, с увеличением в растениях J снижается содержание Мп. Увеличение Мп ведет к снижению J. Микроэлементы влияют на органические компоненты лекарственных растений: J способствует накоплению сердечных гликозидов, Со повышает количество дигитоксина, гитоксина и аскорбиновой кислоты. Мп увеличивает содержание аскорбиновой кислоты. Аккумуляция микроэлементов сказывается на биологической активности и фармакологическом действии препаратов.

Так, обогащение наперстянки J, Со и Си приводит к повышению валора, тогда как внесение Мп снижает биологическую активность растения. При исследовании фармакологического действия более выраженный кардиотонический эффект наблюдался у



наперстянки, обогащенной J и Co по сравнению с наперстянкой, получавшей Mn, и контрольной. Биохимический и гистохимический анализ гликогена в мышце сердца выявил большее содержание последнего у кроликов, получавших наперстянку с J и Co. Седативный эффект валерианы увеличивался при подкормке растений J.

Следовательно, микроэлементы Mn, J, Co, Cu активно воздействуют на растения. Метод внекорневой подкормки микроэлементами лекарственных растений может быть использован для получения из растений препаратов с новым химическим составом и фармакологическим действием.

Таким образом, фитотерапевтическое изучение флоры Калининской области выявило перспективные для исследования дикорастущие лекарственные растения. Экспериментальное и клиническое изучение ежеголовника простого показало возможность внедрения в практику нового сосудосуживающего средства. Эффективным методом изменения свойств лекарственных растений является внекорневое воздействие микроэлементами, открывающее возможности получения препаратов целенаправленного действия.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЯДОВИТЫХ РАСТЕНИЙ ИЗ СЕМЕЙСТВА ЗОНТИЧНЫХ

В. А. ЕРМАКОВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Многие ядовитые растения отечественной флоры прочно вошли в медицинскую практику, как источники ценных биологически активных соединений. Поэтому глубокое и всестороннее изучение ядовитых растений не только с позиций токсикологии, но и фармакогнозии имеет важное значение.

Вех ядовитый (*Cicuta virosa* L.) одно из самых известных ядовитых растений. Токсичность его обусловлена наличием циклотоксина, относящегося по своей химической природе к полииновым соединениям. Полииновые соединения найдены и в других представителях семейства Зонтичных (род *Oenanthe* и др.). Один из видов *Oenanthe aquatica* (L.) Raf — омежник водный — широко распространен в нашей стране. Омежник водный и вех ядовитый имеют одинаковые места обитания (берега рек, озер, болот) и довольно близки по морфологическим признакам. Токсичность веха ядовитого изучалась на животных, а о токсичности омежника водного в литературе достаточных достоверных данных нет. Поэтому при диагностике отравлений вехом ядовитым, которые чаще наблюдаются ранней весной, трудно бывает сделать вывод о том, какое именно растение явилось причиной отравления.

Интересным является и тот факт, что из омежника водного выделены полииновые соединения с 15 атомами углерода в молекуле, в то время как полиины веха представлены, в основном, соединениями с 17 атомами углерода (цикутотоксин и др.).

Несмотря на ядовитость, оба растения издавна применяются в народной медицине: наружно, при лечении различных кожных заболеваний (вех ядовитый) и внутрь, при болезнях верхних дыхательных путей (плоды омежника водного).

В связи с этим одной из задач нашей работы, посвященной фармакогностическому изучению веха ядовитого и омежника водного, явилась оценка токсичности растений в зависимости от фаз вегетации.

Для исследования были взяты все части растений: корневище с корнями, трава, плоды. Материал был собран в течение вегетационного периода (май — сентябрь) в 1971—1973 гг. в Московской области. Определялась токсичность различных частей растений во время кушения (1 фаза), бутонизации (2 фаза), цветения (3 фаза) и плодоношения (4 фаза).

Первичная токсикологическая оценка проводилась по стандартной методике и включала в себя определение токсичности материала в остром опыте. Эксперимент проводился на белых мышах весом 18—22 г. Исследуемые части растений растирали в порошок, просеивали через сито и в виде взвесей в воде вводили мышам внутривентрикулярно. Каждая доза определялась на 10 мышах, контрольные группы состояли из

10 животных. Животных наблюдали в течение 21 дня. Для каждой фазы определялись: максимальная переносимая, минимальная смертельная, абсолютная смертельная и средняя токсическая дозы. Всего в опытах было использовано 1800 мышей. В качестве критерия для оценки токсичности мы взяли среднюю токсическую дозу ( $LD_{50}$ ). Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу Личфильда — Уилкоксона.

В результате проведенного исследования было установлено, что омежник водный более токсичен, чем вех ядовитый. Наиболее токсичной частью обоих растений являются подземные органы, наименее токсична трава. Токсичность растений зависит от фазы вегетации. Подземные органы наиболее токсичны в фазу кушения (1) и плодоношения (4) (вех ядовитый): 1) подземные органы веха ядовитого 1 фаза  $LD_{50}$  равна 80 мг/кг веса, 4 фаза  $LD_{50}$  равна 75 мг/кг; 2) подземные органы омежника водного 1 фаза  $LD_{50}$  равна 23 мг/кг. Трава наиболее ядовита в фазу цветения: вех —  $LD_{50}$  равна 950 мг/кг, омежник  $LD_{50}$  равна 121 мг/кг. Плоды зрелые более токсичны, чем незрелые: плоды веха  $LD_{50}$  равна 141 мг/кг, плоды омежника  $LD_{50}$  равна 58 мг/кг.

Вех ядовитый и омежник водный дают разную клиническую картину отравления: а) при отравлении вехом ядовитым клиническая картина наступает быстро и характеризуется сильным возбуждением и клонико-тоническими судорогами. От токсических доз животное погибает в течение 2—3 часов, то есть в первые сутки. От меньших доз животное может погибнуть в результате желудочно-кишечных расстройств;

б) клиническая картина отравления омежником водным характеризуется длительным периодом угнетения и желудочно-кишечными расстройствами. От токсической дозы животное, как правило, гибнет не в первые сутки, а только на вторые — третьи.

Вех ядовитый на нервную систему действует возбуждающе, а омежник водный угнетающе.

Таким образом, сравнительное изучение веха ядовитого и омежника водного показало, что оба растения обладают ярко выраженной токсичностью; токсичность омежника выше, чем веха; при отравлениях наблюдается разная клиническая картина. Видимо, это объясняется различием в химической структуре полииновых соединений растений.



ПЯТАЯ СЕКЦИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Председатели: проф. *А. Н. Кудрин*  
проф. *А. К. Сангайло*  
проф. *Т. П. Мельникова*

Ответственные секретари: доц. *Н. П. Капитонов*  
канд. фарм. наук *В. А. Макаров*  
провизор *Г. А. Погорелова*



## ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ

А. Н. КУДРИН

*1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова*

Термин клиническая фармация появился совсем недавно. Эта новая отрасль науки возникла на стыке интересов фармакологии, фармации и практической медицины. Бурный рост числа новых и активных лекарственных средств привел к заметному увеличению количества разнообразных осложнений лекарственного лечения.

Генетические аномалии ферментов у людей обусловили возрастание идиосинкразии при первом приеме какого-нибудь лекарственного или иного средства. Повторные приемы некоторых лекарственных средств (антибиотиков, сульфаниламидов, гормональных препаратов и др. традиционных средств) стали вызывать возникновение аллергических реакций и лекарственной болезни. В этой ситуации у врачей возникла практическая необходимость в разработке большого круга проблем, касающихся рационального и безопасного использования всего арсенала лекарственных средств. Фармация была озабочена в сохранении авторитета перед врачами и населением, а фармакология стремилась к выяснению причин и механизмов положительного и отрицательного влияния лекарств на организм. Таким образом, объективные обстоятельства нашего времени и породили клиническую фармацию, истоки которой сформировались в недрах фармакологии.

Диалектико-материалистическая методология мышления фармакологии и клинической фармации состоит в том, что любой эффект (полезный, отрицательный, отсутствующий) является интегральным результатом от взаимодействия лекарственных средств с организмом. При этом оба члена этого сложного и многоэтапного взаимодействия являются активными. Чтобы усвоить роль лекарственной формы и особенностей приема лекарств в фармакотерапевтическом эффекте, В. В. Николаев еще в 20-е годы нашего столетия ввел фармацевтический практикум на занятиях по фармакологии в медицинских вузах. В 30-х годах М. П. Николаев развил учение об изменении реактивности заболевшего организма на лекарства.

Научная методология медицины включает принцип индивидуального медикаментозного лечения с учетом генетических и приобретенных свойств организма, а также особенности течения заболевания. Теперь становится распространенным положение о том, что фармакология и, вместе с ней, фармакотерапия производят регуляцию деятельности заболевшего организма с помощью лекарств.

Практическому осуществлению этой идейной направленности помогает разработка клинической фармацией трех больших областей знаний, а именно: изучение судьбы лекарственных веществ в организме, установление взаимодействия их друг с другом, а также определение правил для выбора адекватных лекарственных средств, лекарственных форм и рациональных схем их применения у данного больного.

Изучение судьбы лекарственных средств в организме включает следующие обширные проблемы. 1 — изменение лекарственных веществ в месте введения лекарственной формы. Особенно полезно знать возможные изменения лекарств при прямом взаимодействии с составными частями пищи и пищеварительными соками, чтобы определить время их приема: до еды за 30 минут или после еды; 2 — всасывание лекарственных веществ в кровь из места введения лекарственной формы, что необходимо для суждения о скорости наступления эффекта и длительности поддержания нужной концентрации лекарственного вещества в крови; 3 — определение лекарственных веществ в цельной крови, плазме крови и тканях, чтобы на этой основе определить нужную дозу и схему



применения лекарства; 4 — выделение лекарственных веществ из организма; 5 — метаболизм лекарственных веществ.

Разработка выше указанных проблем позволит определить выбор лекарственной формы, дозу лекарства и схему применения его, сообразуясь с индивидуальными свойствами организма.

Выполнение указанных задач наилучшим образом может осуществить фармацевт, но его необходимо подготовить для анализа лекарств в крови, других жидкостях организма и тканях, а также обучить интерпретации полученных данных. Вполне очевидно, что фармацевт, при обсуждении вопросов фармакокинетики с врачом, рассмотрит обширный комплекс биофармацевтических факторов, которые влияют на местное и резорбтивное поведение лекарств.

Определение лекарственных веществ и их метаболитов в крови является отправной позицией врача для обеспечения желаемой фармакотерапевтической пользы лекарства и для предупреждения отрицательных явлений, связанных с избытком вещества и метаболитов в плазме крови и тканях.

Весьма обширной областью исследований клинической фармации является взаимодействие лекарств друг с другом, в результате которого возникает желаемый фармакотерапевтический синергизм и нежелательная несовместимость. Несовместимость лекарств развивается по физическим, химическим и фармакологическим механизмам взаимодействия.

В основе фармакологической несовместимости могут быть фармакокинетические, метаболические и фармакодинамические взаимодействия. Выяснение двух первых закономерностей находится в компетенции фармацевта, обладающего методами и познаниями для определения концентрации лекарственных веществ и их метаболитов в крови, моче и других выделениях. Анализ фармакодинамической несовместимости представляет область исследования фармакологии и медицины. Очевидно следует принять положение, что всякое комбинированное или последовательное применение лекарств у людей должно базироваться на предварительном изучении их в фармакологическом эксперименте или инструментально обоснованных клинических наблюдениях. В связи с этим встает вопрос о пересмотре номенклатуры существующих комбинированных лекарственных средств. Например, назрела целесообразность исключения из некоторых комбинированных лекарств барбитуратов, бутадииона и других веществ, вызывающих в печени индукцию ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества. Клиническому фармацевту весьма целесообразно знать теоретические и практические аспекты лечения отравлений и аллергических реакций.

Имеется много самых разнообразных проблем и вопросов рационального использования всего огромного арсенала новых и традиционных лекарственных средств в медицине, которые невозможно врачу решить оперативно без постоянного участия специалиста в области клинической фармации и лекарствоведения. Для укрепления естественного союза врача и фармацевта целесообразно путем первичной и вторичной специализации осуществить подготовку клинического фармацевта для штата больниц и разработать положение о нем. Представляется весьма рациональным проведение совместных заседаний научных обществ фармацевтов, фармакологов и врачей определенных специальностей с обсуждением вопросов рационального использования лекарственных средств и предупреждения идиосинкразии и лекарственной аллергии.

## ПРОБЛЕМА НЕСОВМЕСТИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

И. А. МУРАВЬЕВ, В. Д. КОЗЬМИН

Пятигорский фармацевтический институт

Достижения медицинских и фармацевтических наук, развитие отечественной фармацевтической промышленности привело к открытию и выпуску большого числа новых лекарственных средств, арсенал которых пополняется буквально ежедневно. В настоящее время на вооружении врачей в аптеках находится свыше двух тысяч лекарствен-

ных препаратов, которые используются в повседневной рецептуре. В то же время явно прослеживается тенденция к увеличению числа сложных прописей, поступающих в аптеки, содержащих в своем составе 4—5 и более ингредиентов. Это вполне естественное явление, так как продуманное сочетание нескольких лекарственных средств часто дает больший терапевтический эффект, чем использование тех же медикаментов порознь. Ко всему прочему «укрупнение» прописей облегчает информацию о лекарственных средствах.

Одному врачу становится все труднее учитывать все аспекты, возникающие при сочетании в одном лекарстве нескольких, да еще сложных ингредиентов. Поэтому при составлении подобных прописей весьма полезна и необходима взаимная консультация врача с опытным провизором, которая поможет остановить выбор на рациональной лекарственной форме, поможет избежать возникновения физических, химических и фармакологических несовместимостей. К сожалению, в настоящее время, содружество врачей и провизоров в этой области еще развито недостаточно.

Проведенный нами анализ экстермпоральной рецептуры в аптеках Советского Союза показал, что общее количество несовместимых сочетаний в лекарствах остается на уровне 0,1%. Это означает, что при 400 млн. экстермпоральной рецептуры (20% от общей рецептуры СССР в 2 млрд. рецептов), количество нерациональных рецептов составляет 400 тыс. Это весьма внушительная цифра, заставляющая серьезно задуматься.

Наряду с этим естественный процесс усложнения рецептуры вызывает затруднения в определении факта несовместимости лекарственных средств. Так, например, в аптеки поступают прописи, при приготовлении лекарства по которым изменения происходят без внешних проявлений. Часто терапевтическая активность лекарства может снижаться только частично. Наибольшие трудности испытывают врачи и провизоры при распознавании и предотвращении фармакологических несовместимостей. Приходится так же считаться с несовместимостью лекарственных средств с составными частями пищи и пищеварительными соками, влиянием фармакологически активных составных частей пищи на фармакодинамику лекарственных веществ и т. д.

В аптеки поступают прописи, которые нерациональны одновременно по нескольким признакам. Примером может служить хотя бы такая пропись: настоя травы горичвета 6,0—200,0; натрия бромид 6,0; анестезина 3,0; барбитал-натрия 2,0 и настойки валерианы 8,0. В этом лекарстве анестезин полностью не растворяется из-за недостаточного количества воды (физико-химическая несовместимость). Под воздействием кислот из настойки валерианы в осадок переходит небольшое количество барбитала. Наконец, в свою очередь, барбитал-натрия взаимодействует с веществами из настоя травы горичвета, цвет настоя постепенно темнеет и снижается активность сердечных гликозидов горичвета (химическая несовместимость). Помимо всего, настойка валерианы и настой травы горичвета несовместимы фармакологически (по данным А. Д. Туровой и Е. А. Трутневой, фармакология и токсикология, 1957, 6, 54).

Таким образом, поступающие в аптеки прописи должны всесторонне рассматриваться с точки зрения совместимости входящих в эту пропись ингредиентов. При создании сложных прописей необходимо активное содружество врачей и фармацевтов. Отпускаться из аптек должны только полноценные со всех точек зрения лекарства.

Для решения проблемы «несовместимых» лекарств в современной медицине необходимо пересмотреть соответствующие законодательные акты, которые должны регламентировать все аспекты проблемы несовместимых сочетаний: строгое определение, что считать нерациональными рецептами, ответственность за выписывание и отпуск лекарств по таким рецептам, упорядочить все действия персонала аптек при обнаружении несовместимых сочетаний в лекарстве. В то же время проблему нельзя решить без соответствующих руководств. В настоящее время возникла острая необходимость в составлении монографии, обобщающей современное состояние вопроса несовместимости лекарственных средств и включающей в себя все стороны этого вопроса. Это руководство должно быть адресовано одновременно врачам и фармацевтам, так как только их совместная деятельность может привести к отпуску из аптек полноценных лекарств.



## К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

О. Н. ДАВЫДОВА, Ф. П. КРЕНДАЛЬ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Как известно, в основе фармакологической несовместимости лежат антагонистические влияния лекарственных веществ на определенные структурные и функциональные системы организма. Поэтому, говоря о фармакологической несовместимости психотропных средств, мы остановимся лишь на тех случаях несовместимости, которые не связаны с непосредственным взаимодействием лекарственных веществ друг с другом, изменяющих физическую или химическую природу отдельных ингредиентов рассматриваемой комбинации.

Одной из наиболее широко известных несовместимостей является комбинация ад-ренонегативных нейролептиков (производные фенотиазина, бутирофеноны, алкалоиды раувольфии) с ингибиторами МАО. Объяснение этому следует, по-видимому, искать в том, что эти нейролептики блокируют центральные адренорецепторы, либо резко снижают их чувствительность к норадреналину. Таким образом, накопленный благодаря ингибитору МАО медиатор не проявляет своего специфического действия.

Ослабление психоаналептического действия ингибиторов МАО отмечено также при комбинированном применении их с бензодиазепиновыми производными (седуксеном). И напротив, седативный эффект бензодиазепинов в значительной степени утрачивается в присутствии антидепрессантов трициклической природы (Whiting B., Goldberg A., Waldie P., 1973).

Другим, менее известным примером относительной фармакологической несовместимости являются комбинации психолептических средств со снотворными, анальгетиками и сердечными гликозидами. Совместное введение психолептиков со снотворными и наркотическими анальгетиками широко применяется в современной медицинской практике. Их взаимопотенцирующий эффект требует значительного уменьшения дозировок применяемых компонентов комбинации. В противном случае вместе с удлинением и усилением положительного фармакологического действия отмечается выраженный токсический эффект, проявляющийся в угнетении дыхательного центра и последующей гипоксии. Однако, даже в случае уменьшения дозы психолептика и снотворного может наблюдаться нежелательное снижение диуреза, связанное с уменьшением реабсорбции в канальцевом аппарате почек (Я. Б. Максимович, 1974). Это обстоятельство необходимо учитывать врачу при применении комбинации снотворных и психотропных средств.

Известную осторожность необходимо соблюдать и при назначении ад-ренонегативных нейролептиков больным, получающим сердечные гликозиды или гипогликемические средства для энтерального применения. Так, например, аминазин значительно уменьшает положительный инотропный эффект сердечных гликозидов. Вместе с тем под влиянием аминазина может понижаться артериальное давление, появляться тахикардия, возможна ишемия миокарда (Я. Б. Максимович, Е. А. Легеда, 1974). Комбинированное применение препаратов фенотиазиновой структуры и сульфаниламидных гипогликемических веществ приводит к значительному усилению активности фенотиазинов (Whiting B., Goldberg A., Waldie P., 1973).

Применение аминазина и наркотических средств с целью получения потенцированного наркоза получило в настоящее время сравнительно широкое распространение. Следует помнить, что введение аминазина в анестезиологии всегда сопряжено с рядом трудностей. Главной из них является отказ от использования ад-реномиметических средств, между тем, как именно при потенцированном наркозе нередко возникает острая необходимость в их применении для повышения артериального давления.

Определенный практический интерес представляют сообщения о фармакологической несовместимости психолептиков и антикоагулянтов непрямого действия. Так, Solomon и другие (1973) указывают на значительное ослабление эффекта непрямого антикоагулянтов при одновременной терапии больных нейролептиками фенотиазинового ряда или некоторыми транквилизаторами (мепробамат, седуксен). Касаясь механизмов фармакологической несовместимости психолептиков и непрямого антикоагулянтов, авторы

сообщения высказывают предположение, что введение указанных психолептиков стимулирует синтез ферментов печени, инактивирующих непрямого антикоагулянта.

Фармакологически несовместимой можно признать также комбинацию из нейролептики с выраженными М-холинополютивными свойствами (аминазин, галоперидол, дроперидол и др.) и транквилизатора с М-холиноблокирующим действием. Так, по нашим наблюдениям, введение центрального М-холиноблокатора — амизила или метамизила (2—5 мг/кг) животным, получавшим предварительно нейролептики (галоперидол или дроперидол), приводило к резкому ослаблению их психолептического действия. Вместе с тем следует отметить, что такие комбинации нередко применяются клиницистами, так как именно центральные М-холиноблокаторы наиболее эффективны в борьбе с экстрапирамидными нарушениями, вызванными применением нейролептиков (А. Д. Ботулу, 1970). Чтобы избежать снижения психолептических свойств у аминазина, галоперидола, дроперидола и т. п. нейролептиков и одновременно предупредить развитие отрицательных проявлений их действия (экстрапирамидных нарушений), можно комбинировать их применение с центральными Н-холиноблокаторами, либо с комбинированным корректором из центральных М- и Н-холиноблокаторов. Так, на модели лизергинового психоза у кошек нами было показано, что комбинация нейролептики — галоперидола с Н-холиноблокатором — фенитроном проявляет антипсихотическое действие и устраняет каталепсию, вызванную галоперидолом.

На модели лизергинового психоза у кроликов и крыс комбинация, состоящая из дроперидола и центральных М- и Н-холиноблокаторов (амизила с аминопиразолом П-28, аминопиразола П-28, фенитрона), купирует психоз и одновременно с этим устраняет экстрапирамидные нарушения, вызванные дроперидолом. Совместное введение М- и Н-холиноблокаторов потенцирует холинонегативный эффект друг друга, а доза каждого из них уменьшается в 5—10 раз. Таким образом можно полагать, что в малых дозах комбинация из М- и Н-холиноблокаторов надежно подавляет функцию структур мозга, ответственных за экстрапирамидные расстройства и вместе с тем не влияет на психолептический эффект нейролептиков.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ СРЕДСТВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СОСУДИСТЫЙ ТОНУС

В. Г. ВОРОБЬЕВ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

При взаимодействии гипотензивных и сосудорасширяющих средств друг с другом и с рядом лекарственных веществ могут наблюдаться явления фармакологической несовместимости. Результатом действия гипотензивных и сосудорасширяющих средств является изменение гемодинамики, которое может оказать влияние на фармакокинетику и, в частности, на скорость всасывания, метаболизма лекарств и их выведения из организма. Так, уменьшение минутного объема сердца и скорости кровотока приводит к уменьшению скорости доставки лекарственного вещества к точкам его метаболизма (в печени) и выведения (в почках). В результате спазмолитического действия сосудорасширяющих средств на желудочно-кишечный тракт всасывание других лекарств может задерживаться вследствие замедления опорожнения желудка или, напротив, ускоряться при ослаблении перистальтики кишечника.

Эффективность сосудорасширяющих средств может быть ослаблена или усилена в процессе их метаболизма, главным образом в печени, под влиянием некоторых средств, назначаемых одновременно. Длительный прием таких лекарств, как фенобарбитал, повышает активность микросомных метаболитических печени и ускоряет метаболизм лекарственных веществ, что естественно вызывает ослабление лечебного действия сосудорасширяющих средств. Лекарственные вещества, подавляющие активность микросомных ферментов (ингибиторы моноаминоксидазы, левометицин, морфин), напротив, замедляют метаболизм лекарств в печени и поэтому могут усиливать эффект гипотензивных средств, вызывая резкое падение артериального давления и коллапс.

Взаимодействие гипотензивных средств с другими лекарствами может сопровождаться усилением отрицательных видов действия. Так, бета-адреноблокаторы (напри-



мер, индерал, пропренолол, обзидан, анаприлин), которые используются при лечении стенокардии, гипертонии и аритмии сердца, нерационально применять вместе с наркотическими и другими средствами, оказывающими угнетающее действие на сердце, так как при этом усиливается кардиодепрессивный эффект. На фоне действия бета-адреноблокаторов применение эфира для наркоза и других ингаляционных средств, оказывающих раздражающее действие на слизистую бронхов, может стимулировать развитие бронхоспазма. Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемическое действие лекарств, понижающих содержание сахара в крови. Во всех этих случаях бета-адреноблокаторы при необходимости применения должны назначаться в сниженной, малой дозе.

Фармакологическая несовместимость вследствие функционального антагонизма развивается при сочетанном применении симпатолитических средств типа октадина (синонимы: гуанетидин, исмелин, изобарин, санотензин) и антидепрессантов типа имизина, имипрамина или амитриптилина. Трициклические антидепрессанты ослабляют и даже подавляют гипотензивный эффект октадина. Это объясняется тем, что под влиянием антидепрессантов тормозится захват октадина эфферентными окончаниями адренергических (симпатических) нервов, что предотвращает накопление октадина в зонах его действия, т. е. в окончаниях нервов.

При взаимодействии симпатолитиков и трициклических антидепрессантов, кроме развития указанного выше функционального антагонизма между ними, отмечается усиление отрицательного действия этих веществ на сердце. Симпатолитики опустошают запасы катехоламинов в мышце сердца, и одновременное или последующее назначение трициклических антидепрессантов, вызывающих, по-видимому, дальнейшее опустошение этих запасов, может привести к остановке сердца. (Williams, Sherer, 1971).

Гипотензивный эффект симпатолитиков: октадина или допегита (метил-ДОФА, альдомет) не только подавляется, но даже извращается в противоположный — гипертензивный эффект при совместном назначении их с нейрорептиками: аминазином, стелазином или галоперидолом.

Гипотензивный эффект октадина и других симпатолитиков, блокирующих адренергические окончания симпатических нервов, уменьшается при одновременном применении симпатомиметических средств, вызывающих возбуждение сосудосуживающих альфа-адренорецепторов. К числу таких симпатомиметиков относится, например, эфедрин, который может назначаться для лечения насморка, заложенности носа (осложнение при применении октадина), бронхиальной астмы.

Эфедрин и другие сосудосуживающие симпатомиметические средства уменьшают также сосудорасширяющее действие спазмолитиков (папарина, нитроглицерина), расслабляющих миофибриллы гладкой мускулатуры сосудистой стенки.

Имеются экспериментальные данные о том, что производные ксантина (эуфиллин, теофиллин), обладающие сами коронарорасширяющим эффектом, препятствуют развитию коронарорасширяющего эффекта ряда таких средств, как интенсаин (синонимы: карбохромен, интеркордин), дипиридамола (персантин, курантил), дитримин (устимон, гексобендин). Все эти препараты применяются для лечения коронарной недостаточности.

Таким образом, фармакологическая несовместимость средств, регулирующих сосудистый тонус, развивается в результате взаимодействия лекарственных веществ на уровне клеточных рецепторов и в результате изменения фармакокинетики и метаболизма лекарств в организме.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ С ВЕЩЕСТВАМИ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Н. Г. СЛЮСАРЬ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

При комбинированном применении местноанестезирующих средств с другими лекарственными веществами возможны две группы явлений: 1) сохранение фармакологических эффектов, присущих каждому из комбинируемых веществ; 2) изменение фар-

макологических эффектов комбинируемых веществ. К первой группе явлений можно отнести совместимость новокаина со стрептомицином сульфатом, дигидрострептомицином сульфатом, тетрациклином гидрохлоридом, канамицином дисульфатом, совместимость производного ацетанилида — ксикаина с сульфаниламидными препаратами.

Во второй группе возможны: 1) усиление фармакологического действия одного или двух комбинируемых веществ; 2) усиление фармакологического действия одного из комбинируемых веществ и ослабление фармакологического действия другого; 3) ослабление фармакологического действия одного или двух комбинируемых веществ.

При усилении фармакологического действия возможны следующие варианты:

а) усиление фармакологического действия местного анестетика; б) усиление фармакологического действия комбинируемого с ним вещества; в) одновременное усиление фармакологического действия местного анестетика и комбинируемого с ним вещества.

Рассмотрим варианты усиления фармакологического действия местного анестетика. Здесь наблюдается усиление: основного фармакологического действия местного анестетика — анестезирующего, других видов фармакологического действия и токсичности. Такие же явления возможны при усилении фармакологического действия вещества, комбинируемого с местным анестетиком.

Усиление местноанестезирующего действия дикаина наблюдалось под влиянием адреналина, атропина, димедрола и других веществ.

Увеличение токсичности лидокаина наблюдалось под влиянием больших доз пентобарбитала.

Токсичность дикаина повышалась под влиянием малых доз гиосциамин.

Новокаин способен изменять фармакологические эффекты комбинируемых с ним норадреналина или адреналина. При внутривенном введении такой комбинации веществ у кошек и собак наблюдалось увеличение прессорной реакции.

В случае комбинирования морфина с местными анестетиками наблюдалось взаимное усиление эффектов комбинируемых веществ.

Рассмотрим варианты ослабления фармакологического действия комбинируемых веществ. Возможно ослабление действия: местного анестетика, комбинируемого с ним вещества, местного анестетика и комбинируемого с ним вещества одновременно. Ослабление действия местного анестетика может идти в направлении ослабления основного действия анестетика — анестезирующего, других видов действия и токсичности. Аналогичные явления возможны и при ослаблении действия вещества, комбинируемого с местным анестетиком.

Местноанестезирующее действие дикаина уменьшалось под влиянием ацетилхолина, гистамина, блокаторов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и серотонина.

Эфедрин препятствовал проявлению гипотензивного действия совкаина. Введение малых доз пентобарбитала уменьшало токсичность лидокаина.

Анестетики кокаинового ряда уменьшали батмотропное действие галондосодержащих наркотических средств. Новокаин уменьшал судорожное действие коразола.

При комбинировании новокаина с сульфаниламидными препаратами наблюдалось взаимное уменьшение фармакологического действия.

Приведенные примеры изменений фармакологических эффектов местных анестетиков и комбинируемых с ними веществ показывают, что при комбинировании возможен целый ряд явлений. Рассмотренная схема возможных изменений фармакологического действия при комбинировании местных анестетиков с веществами других групп может систематизировать наблюдаемые явления.



**НЕСОВМЕСТИМЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ,  
АНТИКОАГУЛЯНТОВ И СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ СРЕДСТВ  
С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Л. Ф. ЧЕРНЫШЕВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Антигистаминные препараты (димедрол, диазолин, дипразин, супрастин, этилендиаминовые производные селенофена) целесообразно комбинировать с парасимпатомиметиками (ацетилхолин, карбахолин, пилокарпин, ацеклидин, бензамон, физостигмин, галантамин, прозерин) вследствие их антагонизма на уровне М-холинорецепторов.

Антигистаминные препараты являются конкурентными антагонистами гистамина и веществ (гистаминолибераторы), которые его высвобождают из тканей организма — особенно тучных клеток. К веществам, высвобождающим гистамин, относят: низкомолекулярные вещества щелочной природы (моноамины, диамины, вещество 48/80, *d*-тубокурарин) и высокомолекулярные вещества (декстран, поливинилпирролидон, полимиксин, протеолитические ферменты).

Назначение димедрола с миорелаксантом — диплацином приводит к ослаблению его релаксирующего действия.

Сочетанное применение сердечного гликозида — гомфотина, положительно влияющего на коллатеральный венечный кровоток в ишемизированной зоне миокарда, с дипразином ослабляет это действие, т. е. снижает коллатеральный венечный кровоток с выраженным уменьшением системного артериального давления. Антигистаминные препараты с выраженным влиянием на ЦНС (дипразин, димедрол) являются антагонистами по отношению к средствам, вызывающим рвоту с центральным механизмом действия, особенно к апоморфину.

Антигистаминные препараты уменьшают фармакотерапевтическое действие антикоагулянтов прямого и непрерывного действия.

Уменьшение эффекта антикоагулянтов непрямого действия наблюдается при комбинировании их с фенобарбиталом, бутабарбиталом, ноксироном, мепробаматом, гризефульвином, так как последние стимулируют образование ферментов, разрушающих антикоагулянты.

Антикоагулянты нельзя комбинировать с витамином К, эстрогенами, так как они вызывают стимуляцию синтеза свертывающих факторов крови (Solomon с соавт., 1971).

При применении аскорбиновой кислоты в сочетании с гепарином, антикоагуляционная активность гепарина резко снижается (I. Koch-Weser, 1971). Аскорбиновая кислота проявляет антагонизм по отношению к антикоагулянтам кумариновой природы вследствие повышения уровня протромбина. При сочетании сульфаниламидов гипогликемического действия (хлорпропамид, бутамид), с антикоагулянтами кумариновой природы развивается тяжелая гипогликемия, связанная с удлинением периода полураспада хлорпропамида и бутамида.

Назначение антикоагулянтов кумариновой природы большим одновременно с дифенином ведет к повышению токсичности дифенина, уровень которого в сыворотке крови, а также период полураспада повышаются (I. Hansen с соавт., 1966).

При сочетании антикоагулянтов с ноксироном, неомицином, салицилатами, хинидином резко увеличивается протромбиновое время и возникает кровотечение.

Комбинации антикоагулянтов (неодикумарин, синкумар) с аспирином, амидопирином, антидиабетическими средствами, противоопухолевыми препаратами, бутадиином, салицилатами, витамином К и его аналогами, препаратами щитовидной железы не только нерациональны, но и опасны для жизни вследствие возникновения тяжелых осложнений вплоть до летальных исходов (E. Martin, 1973).

Неорганические и органические соединения селена (селенит натрия, селеноаминокислоты), обладающие антигемокретическим эффектом, ослабляют свое действие при комбинировании их с препаратами серы и белком, так как всасывание соединений селена из кишечника замедляется в присутствии соединений серы, а при этом выделение их с мочой увеличивается (Mc. Connell, Cho, 1965).

При сочетании соединений селена с препаратами мышьяка (арсаниловая кислота, мышьяковокислый натрий) наблюдается антагонизм, связанный с усилением экскреции селена в желчь (Мохси А. Л. с соавт., 1944) и тем, что мышьяк снимает угнетение сукциндегидрогеназы, вызываемое селеном (Кудрявцева Л. А., 1969).

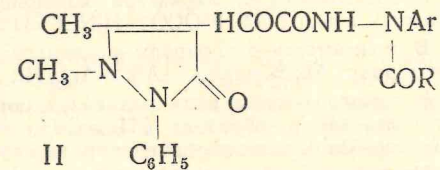
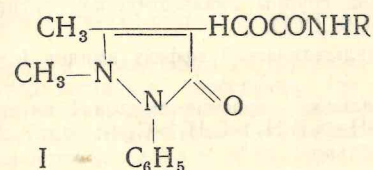
**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
4-АНТИПИРИЛОКСАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

А. К. САНГАЙЛО, П. А. ПЕТЮНИН, Т. П. ПАСТУХОВА, В. П. РАЗУВАЕВА,  
Г. П. ПЕТЮНИН, Л. В. ЛЫСЕНКО, В. А. БУЛГАКОВ

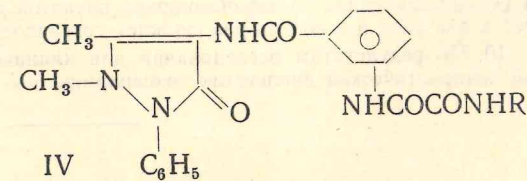
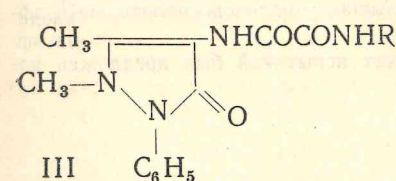
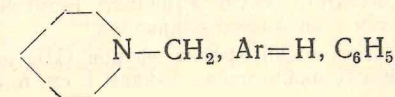
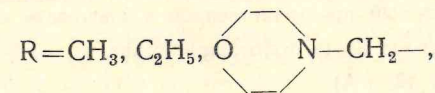
Свердловский медицинский институт  
Харьковский фармацевтический институт

Производные пиразолона-5 нашли широкое применение в медицинской практике в качестве противовоспалительных, жаропонижающих и анальгетических средств (антипирин, амидопирин, анальгин). Вместе с тем названные вещества не лишены отрицательных побочных действий, что указывает на необходимость дальнейших поисков более эффективных и менее токсичных препаратов.

С этой целью нами были предприняты систематические исследования в области синтеза и фармакологии производных 4-антипирилоксаминовой кислоты. Были получены амиды (I), ацильные производные гидразидов (II) и эфиры (III) 4-антипирилоксаминовой кислоты, 4-антипириламида N-оксамоиламинобензойных кислот (IV), 4-антипирилоксамоилантриливая кислота (V) и гидроксамовые кислоты общей формулы (VI).



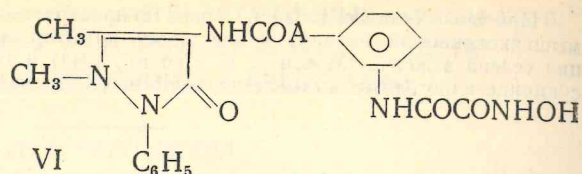
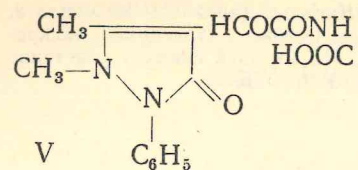
R = H, OH, Alk, Ar, Ht



R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>—

R = Alk, R<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>: положение  
HCOCO N = орто—, и пара—.





A—нет, CH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>; положение  
NHCOCONHOH: 2—, 3—, 4—.

Полученные соединения (I—VI) были подвергнуты фармакологическим исследованиям на выявление у них анальгетической, противовоспалительной активности и токсичности. Все изученные соединения являются малотоксичными, LD<sub>50</sub> колеблется в пределах 400—2000 мг/кг. Препараты в дозах 5, 10 и 50 мг/кг не оказывают угнетающего влияния на дыхание и артериальное давление наркотизированных животных, не установлено подавляющего действия препаратов на функции паренхиматозных органов. В работе приводятся данные по выявлению связи химического строения препаратов с их биологическим действием. Установлено, что:

1. За анальгетическое действие пиразолоновых соединений ответственной является фенилгидразинная (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—N—N< )/группа.

2. С введением оксамоильного радикала (RNHCOCO—) повышается анальгетическая активность и снижается токсичность как амидов I, так и эфиров II. В этом ряду соединений найдены препараты, превосходящие по активности амидопирин в 2—3 раза и в 2—10 раз менее токсичные.

3. В зависимости от характера оксамоильной группы анальгетическая активность уменьшается в ряду: RNHCOCO > H<sub>2</sub>NCOCO > R<sub>2</sub>NCOCO.

4. В зависимости от природы радикалов анальгетический эффект амидов I уменьшается в ряду: Alk > -цикло- > Alk > Ag > Ht.

5. В гомологическом ряду радикалов нормального строения амидов I активность падает следующим образом: CH<sub>3</sub> > C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> > C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> > C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> > C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> > C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; при замене n-Alk на iso-Alk активность изменяется незначительно.

6. На примере соединений I и IV показано, что анальгетическая активность является функцией пространственной удаленности оксамоильного радикала от экзоциклического атома азота 4-антипириламины и убывает в ряду: I (1, 47 Å), орто-IV (5, 9 Å) и пара-IV (7, 4 Å).

7. На анальгетическую активность гидразидов (II) оказывает влияние как природа арильного, так и ацильного радикалов.

8. Анальгетический эффект эфиров (III) зависит от природы алкильных радикалов (закономерность аналогичная амидам I, см. п. 5).

9. Введение 4-антипирилоксамоильного радикала в молекулу антралиновой кислоты (V) по сравнению с мекфенаминовой кислотой повышает противовоспалительный эффект в два раза и в восемь раз снижает токсичность.

10. По результатам исследования для клинических испытаний был предложен новый ненаркотический анальгетик «оксапирин».

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

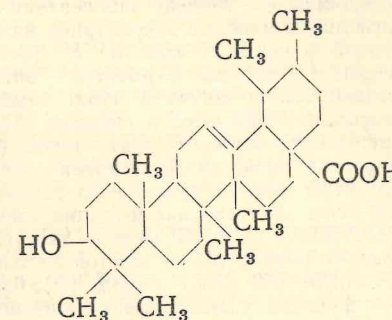
И. А. МУРАВЬЕВ, В. В. ШАТИЛО

Пятигорский фармацевтический и Тюменский медицинский институты

Ранее авторами настоящей работы была показана возможность промышленного получения урсоловой кислоты из отходов переработки ягод клюквы.

Урсоловая кислота относится к классу тритерпенов — природным соединениям, структурно и генетически близким многим физиологически важным гормонам. В этом аспекте она интересует многих исследователей.

Изучая гормональную активность урсоловой кислоты, некоторые авторы указывают на возможность фармакологического действия ее ацетильного производного подобно дезоксикортикостерону и кортизону. Установлено, что 3 мг ацетата урсоловой кислоты, равно как 3 мг дезоксикортикостерона, при подкожном введении крысам с удаленными надпочечниками вызывают ясно выраженную задержку в организме животных ионов натрия, существенно не влияя при этом на выделение калия. В связи с этим урсоловая кислота, по мнению отдельных авторов, может быть ценным лекарством при лечении болезни Аддисона, характеризующейся *выпадением* функции коры надпочечников и возникающими вследствие этого нарушениями обмена. А поскольку изыскание дешевых гормоноподобных веществ с минералкортикоидным действием для постоянного перорального лечения больных аддисоновой болезнью является серьезной еще не решенной проблемой, то это соединение может приобрести большое практическое значение для медицины.



Нашими исследованиями показано, что урсоловая кислота обладает и некоторыми глюкокортикоидными свойствами, так как способствует накоплению в печени белых крыс гликогена, одновременно понижая его содержание в мышцах. Выявлена при этом и ее противовоспалительная активность: она близка к таковой гидрокортизона.

Имеются указания в литературе на возможное использование урсоловой кислоты в качестве антисклеротического средства, и для лечения некоторых болезней желчного пузыря.

Структурная близость урсоловой кислоты к стероидам позволила ученым выявить и другое ее свойство — эмульгирующее. Поэтому ряд производных урсоловой кислоты уже используются в зарубежной практике в качестве эмульгаторов. Особенно подчеркиваются эмульгирующие свойства метилового эфира урсоловой кислоты. Так, при сплавлении вазелина с 10-тью процентами метилового эфира урсоловой кислоты получается мазевая основа, которая легко инкорпорирует 250% воды, образуя стойкую эмульсию типа В/М. Приготовленные на этой основе мази хорошо втирались и обладали выраженным охлаждающим эффектом.

Таким образом, из приведенных данных ясно, что урсоловая кислота и ее производные представляют большой интерес и нуждаются в широких биологических исследованиях.



## ДЕЙСТВИЕ КВЕРЦИТРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Ш. Б. ГАЛСАНОВ, А. Д. ТУРОВА, Г. Г. ЗАПЕСОЧНАЯ

Всесоюзный научно-исследовательский институт лекарственных растений, Москва

Хронический энтероколит аллергического происхождения нередко сопровождается нарушением проницаемости плазменно-лимфатического барьера кишечника. Вследствие воспалительных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта наблюдается нарушение проницаемости капилляров, приводящее к значительной потере белковой жидкости организмом.

Как известно, при этих состояниях с лечебной целью применяются препараты, обладающие Р-витаминной активностью. Однако, их действие на функцию кишечника в условиях здорового организма и патологии освещены в литературе недостаточно.

В данной работе представлены результаты исследований кверцитрина (5, 7, 3', 4'-тетраоксифлаво-3-0- $\alpha$ -L-рамнопиранозид) на крысах с экспериментально вызванным энтероколитом. Модель заболевания создавали путем их органоспецифической сенсибилизации. О влиянии кверцитрина на течение энтероколита судили по изменению эвакуаторной функции тонкой (Ю. К. Василенко, 1968) и толстой кишки (W. Schotek, 1967), секреции кишечных ферментов — энтерокиназы (Г. К. Шлыгину, 1962), щелочной фосфотазы (Л. С. Фоминой, 1962) мембранного пищеварения (А. М. Уголеву и др., 1969) всасывания мальтозы и глюкозы. Антиаллергическое действие препарата оценивали по уменьшению аллергических отеков (плетизмографический метод) содержанию эозинофилов в периферической крови — весу тимуса. Кверцитрин исследовали в дозах 25, 100, 250 мг/кг при пероральном пути введения. Под влиянием кверцитрина в дозах 25 и 100 мг/кг эвакуаторная функция тонкой кишки повышалась соответственно на 10—12% ( $P < 0,05$ ), в дозе 250 мг/кг — 14% ( $P > 0,05$ ). При введении препарата в дозе 25 мг/кг эвакуаторная функция толстой кишки снижалась на 36,6% ( $P > 0,05$ ), 100 мг/кг — 44,4% ( $P > 0,05$ ), 250 мг/кг — 48,8% ( $P > 0,05$ ) в сравнении с контролем. Ферментовыделительная функция и мембранное пищеварение у животных с энтероколитом под влиянием кверцитрина в указанных дозах нормализовалась полностью.

При изучении влияния кверцитрина на резорбтивную функцию кишечника отмечалась тенденция к восстановлению его всасывательной способности.

Результаты исследований антиаллергического влияния препарата показали, что кверцитрин статистически достоверно уменьшает отек лапок, снижает эозинофилию и вес тимуса животных.

Таким образом в наших опытах терапевтическое применение кверцитрина способствовало нормализации нарушений моторно-эвакуаторной функции тонкого, толстого кишечника, ферментовыделительной функции, мембранного пищеварения и снижения аллергических проявлений. В отношении всасывательной функции отмечена лишь тенденция к улучшению.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ НА НОВЫХ ОСНОВАХ

А. А. ГОЛИКОВ, В. А. МЕНЬШИКОВ

4-е Главное Управление Министерства здравоохранения СССР,  
1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

К основам для суппозиториев предъявляют требования совершенной индифферентности в отношении слизистой прямой кишки, не говоря уже об отсутствии элементов общей токсичности. Существует несколько методов определения вышеназванных показателей основ. В нашей работе мы использовали методику, разработанную на кафедре фармакологии (зав. проф. А. Н. Кудрин). Преимуществом данной мето-

дики является сравнительная простота выполнения, ограниченное число используемых в опыте животных, экспрессность и надежность результатов эксперимента.

Исследовались новые композиции основ для суппозиториев, представляющих собой сплав полиэтиленгликолей с молекулярным весом 1500 и 4000 с жирными маслами и гидрогенизатом хлопкового масла.

Определение местнораздражающего действия новых основ для суппозиториев осуществляли на трех сериях животных, насчитывающих по 100 белых мышей в каждой серии и 5 кроликов. Ни в одном случае не отмечалось отечности, гиперемии или каких-либо других патологических изменений. Расплавленные образцы основ в количествах 0,1—0,3—0,5 мл вводили внутривентриально белым мышам; при исследовании было установлено, что цвет париетального листка брюшины и сосудистая сеть брыжейки подопытных животных оставалась обычной, не отличаясь от контрольных (интактных) мышей, что свидетельствует об отсутствии видимого раздражающего действия основ на слизистую брюшины.

В 3-ей серии опытов нами исследовалось возможное раздражающее действие основ на слизистую глаза. В ходе эксперимента было установлено отсутствие видимых изменений конъюнктивы и сосудистой сети склеры. Острая токсичность новых основ для суппозиториев определялась с использованием различных путей введения: в прямую кишку, внутривентриально, подкожно. Ни в одной серии опытов гибели животных не наблюдалось. Изменения в поведении животных также не было замечено.

Были исследованы также скорость и полнота высвобождения амида липоевой кислоты из суппозиториев на новых основах, его всасываемость, достижение определенной концентрации в крови подопытных животных и время выведения его из организма.

Ранее было установлено, что в организме под действием ферментов амид липоевой кислоты превращается в окисленную форму липоевой кислоты (В. В. Владимиров, 1971 г.), которую определяли количественно в сыворотке крови экспериментальных животных через определенные интервалы времени в течение суток.

Результаты проведенных исследований показали, что при введении амида липоевой кислоты в виде ректальных суппозиториев на новых основах уже через 15 минут происходит увеличение концентрации липоевой кислоты в сыворотке крови экспериментальных животных, достигая максимального значения (около 60 мкг/мл) через 3,5—4 часа.

## ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРОНИКНОВЕНИЯ В ОРГАНИЗМ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИХ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

А. С. БАРЫБИН, Р. Н. БИКТИМИРОВ, И. Е. ОРАНСКИЙ, Г. М. НОВИКОВА,  
М. А. САНГАЙЛО, Р. В. ОВЕЧКИН

Уральский политехнический институт им. С. М. Кирова,  
Свердловский НИИ курортологии и физиотерапии МЗ РСФСР,  
Свердловский онкологический диспансер

Экспериментальными исследованиями на токопроводных моделях (специальные камеры из тефлона с полупроницаемой целлофановой мембраной), лабораторных животных и людях-добровольцах нами было показано, что добавление диметилсульфоксида в рабочие растворы лекарственных веществ при их электрофорезе повышает ионофоретическую проницаемость кожи, увеличивает количество вводимых веществ и усиливает их фармакологическое действие.

Электрофорезом красителей (метиленовая синь, эозин) на токопроводных моделях было выяснено, диметилсульфоксид не изменяет полярность (заряд) вводимых веществ, а резко усиливает скорость переноса веществ через полупроницаемую мембрану — суперэлектрофорез. Из среды диметилсульфоксида уже через 15—20 секунд после включения гальванического тока начинается бурное прохождение краски через целлофановую



мембрану, а из водного же раствора появление краски отмечается лишь через 40—60 секунд.

Спектрофотометрическими и радиометрическими исследованиями было установлено, что диметилсульфоксид увеличивает количество вводимых с помощью гальванического тока веществ. При одинаковых физико-технических условиях как в эксперименте на токопроводных моделях, так и на людях-добровольцах с диметилсульфоксидом входит в 3—4 раза больше веществ в сравнении с обычным электрофорезом. Так, за 20 минут процедуры обычного электрофореза входит 20—25% от исходного количества вещества, а с ДМСО — 83—85%. Полученные данные позволяют нам рекомендовать диметилсульфоксид для дозированного введения лекарственных веществ.

Проникающая способность веществ при их суперэлектрофорезе была прослежена в эксперименте на лабораторных животных. В выстриженную кожу животных методом обычного электрофореза и суперэлектрофореза вводилась метиленовая синь, после чего животные забивались и проводились гистологические исследования. По данным морфологических исследований обнаружено, что при суперэлектрофорезе метиленовая синь проникает в дерму по эпидермальным придаткам глубоко, вплоть до подкожной клетчатки в мышечных волокнах, а при обычном электрофорезе окрашиваются только верхние слои эпидермиса.

Усиление форетического переноса лекарственных веществ, глубокое их проникновение в ткани создают кожное депо этих веществ в коже, которое сохраняется в течение 15—20 дней.

Все это способствует усилению фармакологического действия вводимых веществ и повышению терапевтического эффекта. Анализируя фармакодинамические эффекты суперэлектрофореза на примере анальгина по данным сенсографии (А. К. Сангайло, 1942), мы пришли к выводу, что они количественно существенно выше, чем при обычном электрофорезе. Обезболивающий эффект анальгина при его суперэлектрофорезе резко увеличивается после процедуры и достигает максимума через 2 часа, удерживаясь на этом уровне больше суток. При обычном же электрофорезе уже через 30 минут начинается убыль анальгезирующего действия изучаемого препарата.

Преимущества введения лекарственных веществ в организм методом электрофореза перед другими способами инкорпорации неоспоримы. В физиотерапии, в частности в лечебном электрофорезе, фармакологические препараты используются только в форме растворов. К сожалению, многие лекарственные вещества, обладающие высокой терапевтической эффективностью, водонерастворимы, что и ограничивает их применение для лечебного электрофореза.

Исходя, что диметилсульфоксид биполярен, обладает исключительной растворяющей и высокой диссоциирующей способностью, нами изучена возможность введения нерастворимых в воде веществ (аспирин, гормоны и др.) с помощью гальванического тока.

Вышеуказанные препараты хорошо растворяются в диметилсульфоксиде. Экспериментальными исследованиями на токопроводных моделях и спектрофотометрированием растворов было показано, что в поле гальванического тока эти вещества проходят через полупроницаемую мембрану.

Вышеизложенное позволило нам применить электрофорез этих веществ в клинике на группах больных с заболеваниями периферической нервной системы, некоторыми гинекологическими заболеваниями, заболеваниями суставов и др.

Полученные данные клинических наблюдений показали высокую эффективность электрофореза и водонерастворимых веществ.

Таким образом, проведенные нами экспериментальные исследования и клинические наблюдения показывают определенные преимущества электрофореза из среды диметилсульфоксида — суперэлектрофореза в сравнении с обычным электрофорезом и позволяют нам рекомендовать данную методику в широкую лечебную практику.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ СУЛЬФАНИАМИДОВ

В. А. МАКАРОВ

Пятигорский фармацевтический институт

Установлено, что при анализе сульфаниламидов общепринятой реакцией диазотирования и азосочетания в тканях и органах следует учитывать ароматические амины и фенолы тканей, вступающие в эту реакцию. Наибольшее количество ароматических аминов и фенолов в свободном состоянии обнаружено в печени, затем по мере убывания следуют кровь, почки, желудок, скелетные мышцы, сердце, толстая и тонкая кишка (опыты на крысах). Дана оценка содержания в органах и тканях ароматических аминов и фенолов, высвобождающихся в процессе гидролиза — операции, сопутствующей определению связанных сульфаниламидов.

Изучено распределение сульфацила растворимого в органах и тканях крыс через час после перорального введения препарата. Наибольшее количество обнаружено в тонкой кишке и почках, меньший уровень зарегистрирован в крови, печени, мышцах, незначительное количество найдено в ткани мозга. По степени ацетилирования органы располагаются в следующем порядке: печень > желудок > толстая кишка > почки > мышцы. В головном мозге процент ацетилирования весьма низок.

Выяснен механизм всасывания норсульфазола. Установлено, что ингибитор тканевого дыхания — цианид калия ( $M=10^{-3}$ ), разбавитель окисления и фосфорилирования — динитрофенол ( $M \cdot 10^{-4}$ ) не оказывают влияния на мукозно серозный транспорт свободного норсульфазола, понижение температуры уменьшает этот показатель. Обнаружена прямая коррелятивная зависимость всасывания свободного норсульфазола от концентрации, создаваемой со стороны слизистой оболочки. Эти данные в сопоставлении с кинетикой его транспорта во времени позволяют сделать вывод, что транспорт свободного норсульфазола происходит путем диффузии.

Ацетилирование снижается при добавлении динитрофенола и рутина (100 мкг/мл) и возрастает при добавлении цианида калия, что указывает на важную роль энергодающих систем для этого процесса.

Модифицирована методика анализа всасывательной способности желудка, тонкой и толстой кишки по принципу вывернутого мешка. В опытах на крысах, установлено, что наибольшее количество свободного норсульфазола всасывается в тонкой кишке (87%), меньше в толстой кишке (7,9%) и желудке (5,1%). Степень ацетилирования наиболее высока в желудке (50,9%) и толстой кишке (47,9%), в тонкой кишке ацетилируется 20,9% норсульфазола. Сдвиг pH с 7,4 до 3,0 несколько снижает процесс ацетилирования в желудке. Желудочный сок в желудке (при pH 3,0), химотрипсин в тонкой и толстой кишке увеличивает всасывание свободного норсульфазола и его ацетилирование. Желудочный сок резко интенсифицирует процесс ацетилирования (в 3,4 раза).

При приеме пищи увеличивается секреторная активность отделов желудочно-кишечного тракта, при этом следует ожидать повышения перехода сульфаниламида в неактивную форму, особенно при прохождении препарата через желудок.

## К ПЕРСПЕКТИВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ПАНТОВ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО ИЗЮБРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

М. П. СОШНЯНИНА, В. Н. ИВАНОВ, Л. П. НИКИТИНА

Читинский государственный медицинский институт

Довольно широко применяется препарат пантов пятнистого оленя, марала и изюбра, — пантокрин, изготавливаемый по методу С. М. Павленко. Нами обнаружено, что у здоровых морских свинок и у животных с экспериментальной гиперхолестеринемией пантокрин вызывает гиполипемический, гипохолестеринемический, гиполipoproteидемический эффекты, нормализует липидный обмен в различных тканях, одновременно стимулирует окислительно-восстановительные реакции. Эта картина сохраняется длительное время и после отмены препарата.



Морским свинкам с экспериментальной гиперхолестеринемией вводили пантокрин: из расчета 1 мл/70 кг веса (I группа) и 5 мл/70 кг (II группа). Манометрическим методом в аппарате Варбурга определяли интенсивность поглощения кислорода в тканях артерий; там же и в крови изучали содержание холестерина и бета-липопротеидов. Полученные результаты обработаны на ЭВМ «Минск-23» вариационным, корреляционным и регрессионным методами. Гиперхолестеринемия (около 300% по сравнению с нормой) и гипер-бета-липопротеидемия (примерно 250%) у них сочетались с ростом данных показателей в тканях сосудистой стенки на 142 и 128% соответственно. Одновременно биологическое окисление тормозилось более, чем в два раза. Однако взаимосвязь между уровнем холестерина стенки аорты и величинами ее тканевого дыхания прямая, арифметическая, умеренная ( $r = +0,440$ ). С увеличением цифр холестерина на 1 мг% степень окислительных процессов повышается на 0,001 мкл/час/мг. Эта зависимость выражается следующей линией регрессии:  $Y_1 = 0,257 + 0,001 x$ , где  $x$  — содержание холестерина;  $Y_1$  — уровень биологического окисления в стенке аорты. Величина коэффициента определения ( $R = 19,36\%$ ) свидетельствует о том, что почти в 20% случаев эти явления взаимообусловлены.

Десятидневное введение пантокрин (первая группа животных) вызывает глубокие сдвиги в изучаемых процессах: концентрация холестерина снижается на 24,80%, а степень поглощения кислорода увеличивается на 28,60%.

Учитывая, что экстракт пантов изюбра *in vitro* резко усиливает окислительно-восстановительные процессы в тканях (в сердце — на 25,30%; в печени — на 25,50%), можно объяснить снижение уровня холестерина его усиленным окислительным распадом. В пользу подобного предположения говорит возникающая в этих условиях сильная обратная зависимость ( $r = -0,688$ ) между показателями липидного обмена и тканевого дыхания:  $Y_1 = 1,301 - 0,001 x$ .  $P < 0,001$ . В 47,35% случаев повышение активности окислительных ферментов на 0,01 мкл/час/мг вызывает уменьшение содержания холестерина на 10 мг%. Подобного рода взаимоотношения выявлены между величинами бета-липопротеидов и тканевым дыханием сосудистой стенки (коэффициент корреляции у больных животных равен  $+0,433$ , после введения пантокрин меняется до  $-0,561$ ). Уравнение регрессии:  $Y_2 = 433,765 - 172,162 x$  (где:  $Y_2$  — уровень бета-липопротеидов в сосудистой стенке) показывает, что с ростом потребления кислорода тканью аорты на 0,01 мкл/час/мг концентрация сложных липидно-белковых комплексов в ней снижается почти на 2 мг% ( $P < 0,05$ ).

В условиях опыта нами выявлено снижение общего холестерина сыворотки крови на 32,10% и бета-липопротеидов — на 24,40% при одновременном повышении поглощения кислорода тканью сосудов на 28,62%. При гипохолестеринемии почти не прослеживается взаимосвязи между процессами тканевого дыхания в стенке аорты и содержанием холестерина ( $r = +0,127$ ) и бета-липопротеидов ( $r = -0,081$ ) в крови. Но после лечения пантокрином выявляется сильная обратная зависимость между изучаемыми явлениями ( $r = -0,816$  и  $r = -0,603$  соответственно). Количественные изменения уровня общего холестерина оказываются на 66,59%, белково-липидных комплексов — на 36,36% связанными со сдвигами в активности дыхательных ферментов тканей сосудов. Уравнения регрессии, имеющие вид:  $Y_3 = 1,361 - 0,002 x$ ;  $Y_4 = 1,138 - 0,001 x$ . ( $Y_3$  — общий холестерин, а  $Y_4$  — бета-липопротеиды сыворотки крови), свидетельствуют о том, что уменьшение концентрации холестерина в крови на 1 мг% сопряжено с усилением тканевого дыхания в сосудах на 0,002 мкл/час/мг, а активизация поглощения кислорода на 0,01 мкл/час/мг соответствует уменьшению бета-фракции липопротеидов на 10 мг% ( $P < 0,001$ ).

Введение экстракта пантов в больших дозах (вторая группа животных) почти не оказывает положительного эффекта на течение экспериментального атеросклероза. Уровень холестерина в сыворотке крови остается прежним (309,90 и 305,00 мг% соответственно). Бета-липопротеидемия уменьшается на 18,30%, а тканевое дыхание сосудистой стенки угнетается в еще большей степени (с 0,596 мкл/час/мг при экспериментальной гиперхолестеринемии до 0,464 мкл/час/мг после введения пантокрин). В этих условиях изучаемый препарат не усиливает интенсивности окислительных процессов, что сказывается на концентрации холестерина:  $Y_3 = 0,858 - 0,001 x$ , ( $P < 0,001$ ). Величина коэффициента корреляции ( $r = -0,809$ ) свидетельствует о тесных взаимоотношениях между данными явлениями.

Снижение цифр бета-фракции липидно-белковых комплексов в сыворотке крови обусловлено прямым действием на их обмен пантокрин, т. к. уровень бета-липо-

протеидов, как видно из величины коэффициента корреляции ( $r = 0,282$ ), почти не зависит в этих условиях от активности окислительно-восстановительных ферментов.

Таким образом, пантокрин, вводимый в дозах 1 мл/70 кг веса в течение 10 дней, стимулируя тканевое дыхание, через него способствует нормализации липидного обмена в крови и сосудистой стенке. Но высокие дозы этого препарата усугубляют патологические сдвиги, развивающиеся при экспериментальном атеросклерозе.

## НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕВОМИЦЕТИНА

А. В. ЛОГИНОВ, А. Я. КУДРЯШОВА, Л. С. РЕЙШАХРИТ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Антибиотик широкого спектра действия левомицетин при внутреннем применении обычно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, появляется в крови уже через 20—30 минут и циркулирует в организме 5—6 часов в бактериостатических концентрациях. Однако, этот антибиотик оказывает раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, что отражается на его всасывании и распределении в организме.

Нами в экспериментальных условиях установлено, что левомицетин в дозах, близких к терапевтическим, угнетает моторную и секреторную функцию тонкого кишечника и суживает сосуды, что приводит к ухудшению проникновения этого антибиотика через гисто-гематические барьеры и снижению его лечебного эффекта.

В связи с этим представлялось необходимым изучить механизм указанных побочных явлений, вызываемых левомицетином, в результате которых наступает нарушение фармакокинетики этого антибиотика. Такие исследования могут иметь значение для изыскания методов профилактики этих явлений путем создания новых лекарственных форм антибиотика или комбинирование препаратов его с другими фармакологическими веществами.

В проведенных нами исследованиях было показано, что механизм действия левомицетина на кишечник и на просвет периферических сосудов связан с воздействием этого антибиотика на нервные и гуморальные системы.

В опытах на изолированном кишечнике, изолированных кровеносных сосудах и на целостном животном установлено, что левомицетин возбуждает андренергические системы этих органов кроликов.

Проведены детальные исследования механизма такого влияния путем применения фармакологического анализа нарушений в деятельности гладкомышечных органов под влиянием левомицетина, а также путем прямого определения катехоламинов в перфузионной жидкости, окружающей кишечник и в самой стенке этого органа.

Определение содержания катехоламинов проводили флуориметрически по методу Матлиной Э. Ш., Софиевой И. Э. и Киселевой З. М. который, как известно, является точным и специфичным для определения этих веществ.

Исследовали содержание катехоламинов в жидкости Тироде, контактирующей с кишечником до и после воздействия левомицетина. В опытах на целостном животном определяли количество катехоламинов в стенке кишечника кроликов после многократного перорального введения в течение 5 дней этого антибиотика.

Было обнаружено, что во время угнетения моторной функции кишечника, вызванного воздействием левомицетина, увеличивается концентрация норадреналина, адреналина и ДОФА в перфузионной жидкости, окружающей кишечник и уменьшается содержание этих веществ в ткани кишечника, как в острых, так и в хронических опытах.

На основании этих исследований и фармакологического анализа нарушений вызываемых левомицетином в гладкомышечных органах с применением адренолитиков и сенситизаторов адренорецепторов выяснено, что левомицетин возбуждает адренергические нервные волокна, приводит к избыточному образованию катехоламинов (норадреналина и адреналина), которые, воздействуя на адренорецепторы мионевральных структур, вызывают торможение деятельности тонкого кишечника и сужение сосудов.

Испытаны некоторые фармакодинамические вещества, ингибирующие передачу возбуждения с адренергических волокон в мионевральной структуре с целью устранения побочного действия левомицетина в клинике и нарушений его фармакокинетики.



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕНЗОНАЛА И БЕНЗОБАМИЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Е. В. МЕТЕЛЕВА, Т. А. КОНОНОВА, Н. С. ТУЛУПОВ

Пермский фармацевтический институт

Для определения производных барбитуровой кислоты в крови и моче описано много методов. Однако до сих пор мало изученными в этом отношении остаются бензиол-производные этилалкилбарбитуровых кислот, такие как бензонал и бензобамил, (1-бензиол-5-этил-5-фенил-барбитуровая кислота и 1-бензиол-5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота). Нами разработаны методы доказательства этих барбитуратов как по неизменному веществу, так и по их основным метаболитам (фенобарбиталу и 5-этил-5-изоамилбарбитуровой кислоте) в биологических жидкостях для случаев острых отравлений.

Изолирование барбитуратов из 2—5 мл крови и мочи до 10 мл проводилось путем трехкратной экстракции хлороформом по 10 мл. При экстрагировании мочи водная фаза подкислялась до pH 2,2 н. соляной кислотой, что создавало оптимальные условия для изолирования метаболитов, которых в моче могло присутствовать даже больше, чем неизменных веществ. Последующая очистка выделенных барбитуратов от естественных компонентов биологических жидкостей, экстрагируемых совместно с ними, а также отделение от их метаболитов, проводилось хроматографически в тонком слое силикагеля КСК. В качестве системы растворителей использовалась смесь хлороформа и ацетона в соотношении 9:1. Наилучший эффект наблюдался при изготовлении пластинок на 0,1 н. растворе борной кислоты при длине пробега растворителя 10 см. Время хроматографирования составляло 25—30 мин. Обнаружение барбитуратов на хроматограмме после удаления компонентов системы осуществлялось 0,02% хлороформным раствором дефенилкарбазона и 5% раствором сульфата ртути (синьфиолетовое окрашивание),  $R_f$  бензонала и бензобамила 0,55—0,60, их метаболитов 0,33—0,38. Чувствительность обнаружения 2 мкг в пятне.

Использование хроматографии позволило достичь необходимой степени чистоты выделенных барбитуратов для последующего спектрофотометрического определения. С этой целью проводилось элюирование барбитуратов с хроматограммы параллельно справочным стандартам боратым буфером pH 10 (10 мл х 2), что обеспечивало количественный выход 125—250 мкг веществ. Идентификация барбитуратов в элюатах осуществлялась по спектрам:  $\lambda_{\text{макс}}$  бензонала и бензобамила 250 нм при pH 10 и 255—257 нм при pH 2, их метаболиты не обладают характерной абсорбцией в кислом растворе, в щелочной среде  $\lambda_{\text{макс}}$  239 нм. Количественное определение велось по разности абсорбций при pH 10 и pH 2, что исключало постороннюю абсорбцию со стороны сорбента,  $\lambda_{\text{макс}}$  240 нм. Расчет концентраций проводился по уравнению закона Бера  $D = E \cdot \frac{1}{l} \cdot c$ , где  $E \cdot \frac{1}{l}$ : 232 для бензонала, 300 для бензобамила, 400 для фенобарбитала и 429 для 5-этил-5-изоамил барбитуровой кислоты. Все определения проводились на спектрофотометре СФ-4а в 1 см кварцевых кюветках. Методика обеспечивает выход 70—80% добавленных барбитуратов. Установленная граница определения исследуемых веществ в биологических жидкостях, составляющая 75 мкг в пробе, сделана попытка определить терапевтические дозы бензонала и бензобамила (0,1—0,3), в крови и моче лиц, принимавших этот препарат. В крови обнаружены бензонал, бензобамил и их метаболиты, в моче — только фенобарбитал и 5-этил-5-изоамилбарбитуровая кислота.

## ТЕХНОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ ПОВИСЛОЙ

Н. Е. ГОНЧАРОВА, Р. Н. ЗОЗУЛЯ, И. Я. ГУРЕВИЧ

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В данной работе представлены сведения по технологии лекарственных препаратов, фитохимическому изучению и биологической активности листьев березы повислой или бородавчатой.

Нами установлено, что листья березы повислой содержат флавоноиды (производные кверцетина), антоцианы, кумарины, дубильные вещества, органические кислоты, каротин, углеводы, эфирное масло, смолы. В исследуемом сырье не обнаружены алкалоиды, карденолиды, производные антрацена.

Разработана технология ряда препаратов: галеновые, содержащие комплекс веществ из листьев березы настойки (на 40 и 70% спирте) и сухие экстракты (на 40,70 и 95% спирте); новогаленовый препарат и лекарственная форма — таблетки из сухого экстракта.

В настойках определено содержание флавоноидов, спирта, удельный вес и сухой остаток (по ГФ X издания).

Для биологического исследования наиболее удобными являются сухие экстракты, которые готовили методом противоточной периодической экстракции сырья в батарее перколяторов. Исползованные экстрагенты (40, 70 и 95% этиловый спирт) обеспечили наибольший выход экстрактов (15,6—25%).

Проведен анализ препаратов. В сухих экстрактах фотоколориметрическим методом определено содержание флавоноидов. Наибольшее количество флавоноидов содержит сухой экстракт на 70% спирте (12,47%). При хроматографическом исследовании экстрактов на бумаге установлено наличие всех флавоноидов, обнаруженных в сырье, со следующими значениями  $R_f$ : 0,43; 0,59; 0,64; 0,71; 0,8.

В данной работе представлены результаты по изучению влияния сухих экстрактов из листьев березы повислой на диурез.

Опыты поставлены на белых беспородных крысах-самцах.

Препараты, растворенные в изотоническом растворе, в дозе 70 мг/кг вводили через рот однократно.

Об эффективности препаратов судили по разности диуреза контрольных наблюдений (без введения препарата) с опытными данными. Одновременно проводили физико-химический анализ мочи.

Введение сухого экстракта на 40% спирте белым крысам (130 опытов) вызвало усиление водного диуреза за 5 часов на 29% по сравнению с контролем. Эффект проявлялся преимущественно в первые 3 часа опыта.

Введение сухого экстракта на 70% спирте (95 опытов) привело к увеличению количества отделенной за 5 часов мочи на 90%. Водный диурез увеличился в основном за первые три часа.

Введение сухого экстракта на 95% спирте (105 опытов) усилило диурез на 50%.

При изучении физико-химических свойств мочи после введения экстрактов не установлено изменения цвета, удельного веса, pH среды. Белок, углеводы и желчные пигменты отсутствовали. Количество калия находилось в пределах величин контрольных опытов. Количество натрия и хлоридов увеличилось при введении всех экстрактов.

Более высокий эффект проявил экстракт на 70% спирте. При введении за первые три часа выделения натрия возросло на 30% с  $72,42 \pm 4,3$  мг·экв/л в контроле до  $95 \pm 2,14$  мг·экв/л в опыте. Выделение количества хлоридов за эти же часы наблюдения повысилось на 44% со  $138,03 \pm 4,9$  мг экв/л в контроле до  $200 \pm 1,2$  мг экв/л в опытной группе.

Таким образом установлено, что наиболее выражено диуретическое действие у сухого экстракта на 70% этиловом спирте. Одновременно с увеличением количества мочи увеличилось выделение ионов натрия и хлора. Диуретический эффект видимо обусловлен флавоноидами, содержащимися в препарате.



## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ИЗ ЧАБРЕЦА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БЕЛЫХ КРЫС

Т. Н. ГОЛОВИНА, Ю. К. ВАСИЛЕНКО, Э. Т. ОГАНЕСЯН, А. В. СИМОНЯН

Пятигорский фармацевтический институт

Установлено, что ряд соединений тритерпеновой природы обладают биологической активностью. Особый интерес представляет их кардиотонический, кардиостимулирующий и общий стимулирующий и тонизирующий эффект. (В. И. Хорлин, 1966; В. И. Чукачева и Б. С. Никольская, 1954; J. Schimert, H. Blomer, 1953 и др.)

Однако, механизм этого действия не расшифрован. В этой связи в настоящей работе мы преследовали цель выяснить состояние энергетического обмена при внутреннем применении нового препарата из чабреца, состоящего более чем на 95% из урсоловой кислоты, относящейся к группе тритерпеновых соединений. Указанный препарат получен Э. Т. Оганесяном, А. В. Симоняном и А. Л. Шинкаренко на кафедре органической химии ПФИ из отходов производства экстракта чабреца.

В мышцах бедра, сердца и матки в опытах на 330 белых крысах исследовалось содержание АТФ (по Н. П. Мешковой и С. Е. Северину, 1950), АТФ-аза (по Д. Л. Ферцман и Е. Ф. Сонину, 1962) и гликоген, а также сахар крови (по М. Дивоня с соавторами, 1956).

Препарат из чабреца в виде суспензии вводился в желудок с помощью зонда в количестве 10 мг/кг ежедневно в течение 9—10 дней. В предварительных опытах с однократным введением препарата из чабреца было установлено, что указанная доза (10 мг/кг) может быть принята за оптимальную, по сравнению с дозами 1 мг/кг и 100 мг/кг в отношении эффективности воздействия на исследуемые показатели. В предварительных опытах был также показан наиболее выраженный подъем сахара крови через 90 минут после введения препарата, что обусловило взятие указанного времени за время забоя подопытного животного.

В результате проведенного курсового введения препарата из чабреца выявлены отчетливые изменения как в энергетическом, так и углеводном обмене. По сравнению с контрольными (интактными) животными, у животных, получавших препарат из чабреца, сахар крови увеличился на 28,7% ( $p < 0,001$ ), гликоген мышц бедра на 32,1% ( $p < 0,001$ ), сердца — на 34,2% ( $p < 0,001$ ) и матки — на 53,3% ( $p < 0,001$ ). Характер изменений сахара крови и гликогена тканей можно в определенной мере объяснить глюкокортикоподобным действием тритерпеновых соединений, к числу которых относятся и урсоловая кислота, содержащаяся в исследуемом нами препарате из чабреца. На глюкокортикоподобный эффект тритерпеновых соединений ранее указывалось рядом авторов (Э. А. Алешинская, Я. А. Алешкина, В. В. Бережинская, Е. А. Трутнева, 1964; Г. А. Толстиков, М. И. Горяев, 1966 и др.).

Существенные сдвиги выявились со стороны АТФ и АТФ-азы. Под влиянием препарата из чабреца содержание АТФ в мышце сердца возросло на 81,1% ( $p < 0,001$ ), матки — на 192,3% ( $p < 0,001$ ) и мышц бедра — на 1,5% ( $p > 0,5$ ), одновременно уменьшилась активность АТФ-азы в мышце сердца — на 33,6% ( $p < 0,001$ ) и мышцах бедра — на 41,3% ( $p < 0,002$ ).

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют, что под влиянием приема препарата из чабреца, представленного в основном соединениями тритерпеновой природы, заметно возрастают энергетические ресурсы как соматических, так и гладких мышцах. Этим в определенной мере можно объяснить тонизирующий и стимулирующий эффект тритерпеновых соединений. Полученные нами результаты опытов позволяют предполагать, что применение препарата из чабреца может оказаться полезным в кардиологической и акушерской клинике для повышения функциональной способности мышц сердца и матки.

## ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗЫСКАНИЕ АНТАГОНИСТОВ ПРЕССОРНОГО ДЕЙСТВИЯ АНГИОТЕНЗИНА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

В. В. РЯЖЕНОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Ангиотензин, обладающий мощным сосудосуживающим гипертензивным действием, принимает участие в становлении и стабилизации гипертонической болезни. Этим объясняется актуальность изыскания лекарственных веществ — антагонистов ангиотензина.

В известной нам отечественной литературе нет сведений об антагонистах прессорного действия ангиотензина. В зарубежной литературе таких сведений мало и они противоречивы. Отсутствие эффективных противоангиотензиновых веществ объясняется тем, что изыскание их проводится не целенаправленно, а путем эмпирического изыскания известных или вновь синтезируемых веществ на их способность устранять или уменьшать подъем артериального давления от ангиотензина. Такой путь поиска (скрининг) мало эффективен, требует затрат большого количества времени и экономически не выгоден.

Одним из главных объективных условий для создания научных теорий целенаправленного изыскания новых лекарственных веществ является знание механизма взаимодействия молекул лекарственных веществ с организмом. Поэтому главным путем целенаправленного изыскания антагонистов прессорного действия ангиотензина на артериальное давление является путь, основанный на знании механизма прессорного действия ангиотензина.

Нами впервые установлено, что подъем артериального давления от ангиотензина обусловлен тем, что ангиотензин: 1) возбуждает специфические ангиотензиновые рецепторы, которые приводят к сокращению миофибрилл сосудистой стенки; 2) возбуждает сосудосуживающие  $\alpha$ -адренорецепторы стенки кровеносных сосудов; 3) одновременно тормозит сосудорасширяющие  $\beta$ -адренорецепторы стенки кровеносных сосудов; 4) обладает прямым контрактильным действием на исполнительные аппараты гладкомышечной стенки сосудов — миофибриллы.

Специфические ангиотензиновые рецепторы сосудов находятся в синергетических отношениях с сосудосуживающими  $\alpha$ -адренорецепторами и в антагонистических отношениях с сосудорасширяющими  $\beta$ -адренорецепторами. Существование ангиотензиновых рецепторов доказывается тем, что они могут быть в значительной степени блокированы малыми дозами простагландина  $F_{2\alpha}$ , без блокирования ими  $\alpha$ -адренорецепторов. Синергетная связь ангиотензиновых рецепторов с  $\alpha$ -адренорецепторами доказывается тем, что ангиотензин ослабляет свой прессорный эффект на фоне блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов. Исходя из установленного сложного механизма прессорного действия ангиотензина представляется наиболее целесообразным создание комбинированных противоангиотензиновых препаратов.

Профессором А. Н. Кудриным в 1956 году были сформулированы и развиты в дальнейших исследованиях основные положения комбинированного применения лекарственных средств и получения комбинированных препаратов. Оказалось, что фармакологическая активность существенно повышается при комбинировании веществ, действующих одновременно адекватным образом на основные звенья патогенетических и компенсаторных механизмов. При комбинировании малых доз лекарственных веществ в этих условиях удается получить оптимальный терапевтический эффект при минимуме отрицательных видов действия.

Исходя из механизма прессорного действия ангиотензина представляется наиболее рациональным в состав комбинированных антиангиотензиновых препаратов вводить: 1) стимуляторы периферических сосудорасширяющих  $\beta$ -адренорецепторов; 2) блокаторы сосудосуживающих  $\alpha$ -адренорецепторов; 3) миолитики гладкой мускулатуры стенки кровеносных сосудов, т. е. вещества прямого тормозного действия на исполнительные образования — миофибриллы.

В острых опытах на интактных белых крысах нами проведено испытание 4-х, трехкомпонентных препаратов: 1) стимулятор  $\beta$ -адренорецепторов изадрин + блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов дигидроэрготоксин + миолитик папаверин; 2) изадрин + ди-



гидроэрготоксин + миолитик но-шпа; 3) изадрин + дигидроэрготоксин + миолитик +  $\alpha$ -адреноблокатор фенитрон; 4) изадрин + дигидроэрготоксин + простагландин. Все испытанные нами препараты обладали значительным противангиотензиновым и противоадреналиновым действием. Наиболее сильным антипрессорным действием обладали 2 трехкомпонентных препарата: 1) изадрин 0,01 мг/кг + дигидроэрготоксин 0,1 мг/кг + фенитрон 5 мг/кг; 2) изадрин 0,01 мг/кг + дигидроэрготоксин 0,1 мг/кг + простагландин 5 мг/кг. Эти два препарата полностью предупреждали подъем артериального давления от средней 1 мг/кг и большей 5 мг/кг дозы ангиотензина и средней 1 мг/кг и большей дозы 5 мг/кг адреналина. Одновременно с этим они значительно уменьшали (на  $53,9 \pm 2,1\%$ ) подъем артериального давления от 0,04 ед/кг питуитрина. Эти препараты обладают длительным антипрессорным действием по отношению к ангиотензину, адреналину и вазопрессину. Через 2 часа после их введения прессорные эффекты от 1 мг/кг ангиотензина и 1 мг/кг адреналина не возникали, а прессорные эффекты от 5 мг/кг ангиотензина и 5 мг/кг адреналина были на 75—80% меньше, чем до введения этих комбинированных препаратов. В то же время следует отметить, что гипотонивный эффект от внутривенного введения трехкомпонентных препаратов не велик. Они не вызывают резкого падения артериального давления.

Антипрессорное действие стимулятора  $\beta$ -адренорецепторов-изадрина и  $\alpha$ -адреноблокатора дигидроэрготоксина усиливается в большей мере, если вместо миолитика гладкой мускулатуры папаверина в трехкомпонентный препарат ввести оригинальный препарат фенитрон, синтезированный химиками-синтетиками МГУ совместно с проф. А. Н. Кудринным, обладающий наряду с миолитической активностью так же выраженным  $\alpha$ -адреноблокирующим действием и небольшим прямым противангиотензиновым действием.

Включение в комбинированные трехкомпонентные препараты простагландина  $F_{2\alpha}$  в малых дозах также усиливает и пролонгирует их антипрессорное действие по отношению к ангиотензину.

Важно отметить, что испытанные нами комбинированные препараты предупреждают гипертензию не только от ангиотензина, но и от адреналина, а также значительно уменьшают прессорный эффект питуитрина на артериальное давление. При комбинировании этих препаратов дозы отдельных ингредиентов снижаются.

### ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕАКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ВЕЩЕСТВАМ МЕДИАТОРНОГО И ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ НА СОСУДИстую СТЕНКУ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Т. А. БАБКИНА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется двумя понятиями: чувствительностью и реактивностью.

Чувствительность характеризуется способностью рецепторных образований воспринимать наименьшую степень тех или иных гуморальных и нервных воздействий и может быть измерена величиной пороговой дозы, которая вызывает минимальный регистрируемый специфический эффект.

Реактивность характеризуется способностью сердечно-сосудистой системы отвечать определенной величиной реакции на адекватное воздействие, начиная от пороговой дозы и включая дозу, вызывающую максимальный эффект.

Экспериментальная почечная гипертензия у белых крыс вызывалась путем стенозирования почечных артерий. Спустя 4—5 недель после проведения операции артериальное давление, измеренное в хвостовой артерии, повышалось почти в 2 раза, было стойким и составляло в среднем 158 мм. рт. ст.

В задачу исследования входило выяснение чувствительности и реактивности аппарата кровообращения, а также отдельных сосудистых областей при устойчивой почечной гипертензии к прессорным и депрессорным веществам, которые использовались

в качестве фармакологических индикаторов, характеризующих состояние медиаторных рецепторов и самих сократимых элементов в гладких мышцах сосудов — миофибрилл. Стимуляторы  $\alpha$ -адренорецепторов мышечных клеток адреналин и норадреналин, а также возбудитель контрактильных образований в них (миофибрилл) — питуитрин, стимулятор  $\beta$ -адренорецепторов изадрин, стимулятор м-холинорецепторов ацетилхолин и вещества с прямым миолитическим типом действия — папаверин.

Сравнительный анализ изменений чувствительности и реактивности аппарата кровообращения и отдельных сосудистых областей при экспериментальной почечной гипертензии на перечисленные вещества дает возможность сделать вывод о характере патологических процессов при гипертензии.

Норадреналин и адреналин вызывали минимальную степень повышения артериального давления у крыс с экспериментальной почечной гипертензией в дозе 0,01 мг/кг, а у интактных крыс в дозе 0,1 мг/кг, т. е. в 10 раз большей. На основании этого можно сделать вывод, что чувствительность аппарата кровообращения к норадреналину и адреналину у крыс с экспериментальной почечной гипертензией в 10 раз выше, чем у интактных. Величины прессорных эффектов на пороговые дозы адреналина и норадреналина и на дозы в 10 и 20 раз больше пороговых у интактных и гипертензивных крыс одинаковая, т. е. реактивность аппарата кровообращения к норадреналину и адреналину при экспериментальной почечной гипертензии не меняется.

При экспериментальной почечной гипертензии влияние сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ на разные сосудистые области изменяется по сравнению с влиянием на эти же области у интактных крыс. Наиболее чувствительными к норадреналину и адреналину становятся  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов задних конечностей. Путем сравнения пороговых концентраций норадреналина и адреналина установлено, что у крыс с экспериментальной почечной гипертензией чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов задних конечностей к адреналину и норадреналину повышена в 10 раз по сравнению с интактными животными. Сосудосуживающий эффект от концентраций норадреналина и адреналина в 10 и 100 и 1000 раз больше пороговых одинаковый у гипертензивных и интактных крыс, следовательно, реактивность миофибрилл гладких мышц сосудов задних конечностей к контрактильным сигналам, передаваемым на них с  $\alpha$ -адренорецепторов у крыс с экспериментальной почечной гипертензией не меняется.

В сосудах гипертрофированных почек, взятых от крыс с экспериментальной почечной гипертензией, чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов к норадреналину и адреналину повышена в 10 раз по сравнению с интактными почками, т. к. величина пороговой концентрации адреналина и норадреналина, суживающей сосуды гипертрофированных почек в 10 раз меньше, чем величина пороговой концентрации, суживающей сосуды интактных почек. Реактивность к адреналину и норадреналину сосудов гипертрофированных почек не изменена.

При гипертензии чувствительность и реактивность  $\alpha$ -адренорецепторов мышц сосудов головного мозга не меняется, т. к. адреналин и норадреналин вызывают сужение сосудов у интактных и гипертензивных животных в равной пороговой концентрации —  $1 \cdot 10^{-7}$  г/мл, а концентрации их в 10 и 100 раз больше пороговой вызывают равную по величине степень сужения сосудов этой области у интактных и гипертензивных крыс.

При экспериментальной почечной гипертензии чувствительность и реактивность сосудов изолированных задних конечностей, почек и головного мозга к питуитрину не изменяется, но длительность прессорных реакций от питуитрина при гипертензии в 2—3 раза больше, чем у интактных.

При экспериментальной почечной гипертензии у крыс снижена чувствительность аппарата кровообращения к стимулятору сосудорасширяющих  $\beta$ -адренорецепторов — изадрину в 5 раз. Величина понижения артериального давления на пороговые дозы изадрина и на дозы в 2 и 5 раз больше пороговых при экспериментальной почечной гипертензии меньше, чем у интактных.

При гипертензии снижается чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов в сосудах задних конечностей к изадрину в 10 раз. Пороговые концентрации его и концентрации в 10 раз больше пороговых способны лишь в пределах 10% увеличить отток перфузата из сосудов изолированных задних конечностей крыс с гипертензией. Поэтому можно считать, что при гипертензии происходит понижение реактивности миофибрилл к тор-



мозным сигналам, посылаемым с  $\beta$ -адренорецепторов на миофибриллы, что ведет к уменьшению естественной функции их, заключающейся в расширении сосудов.

При почечной гипертонии основные нарушения развиваются в мембранах мышечных клеток артериальных сосудов, в которых находятся медиаторные и гормональные рецепторы. При этом функциональные изменения в исполнительных образованиях — миофибриллах выражены в меньшей степени. Общая закономерность состоит в том, что существенно, в 10 раз, повышается чувствительность сосудосуживающих  $\alpha$ -адренорецепторов с одновременным снижением чувствительности сосудорасширяющих  $\beta$ -адренорецепторов к катехоламинам. Миофибриллы гладких мышц сосудов находятся в сократимом состоянии дольше в 2—3 раза под влиянием гормона белковой природы — вазопрессина, содержащегося в питуитрине, а к тормозному веществу папаверину они менее реактивны. Хотя чувствительность сосудов периферических органов к сосудорасширяющему эффекту ацетилхолина, действующему через м-холинорецепторы, сохраняется, но передача и реализация тормозного влияния с них на миофибриллы ограничена и поэтому возникает в меньшей степени депрессорная реакция.

### ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНИТА НАТРИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

С. М. НИКОЛАЕВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

При поражении печени  $CCl_4$  Б. И. Левшиным (1973) было показано, что селенит натрия в малой дозе 10 мкг/кг ( $1/300$  часть от  $LD_{50}$ ) при курсовом применении приводит к заметному ускорению нормализации белкового, жирового и углеводного обмена, а также отчетливо уменьшает жировую дистрофию в клетках печени и стимулирует регенерацию печени после частичной гепатэктомии. Органические препараты селена—селенофены стабилизируют плазматические мембраны, мембраны ядра и эндоплазматической сети, а также увеличивают количество рибосом в ядре и эндоплазматическом ретикулуме при гистаминовом шоке и анафилактическом шоке (Т. П. Бекетова и Л. Ф. Чернышева, 1973) и устраняют токсическое влияние кислорода на митохондрии (С. В. Елисеева, 1970). По данным Schwarz и Foltz (1957) препараты, содержащие селен, составляют основную часть антинекротического фактора 3. Селенит натрия весьма эффективен при беломышечной болезни у сельскохозяйственных животных и благоприятно влияет на них при болезнях селеновой недостаточности (А. А. Кудрявцев и др., 1961; 1971;).

На основании указанного и других имеющихся работ проф. А. Н. Кудриным была выдвинута гипотеза о возможности благотворного действия селенита натрия при инфаркте миокарда. В связи с этим нам представлялось целесообразным изучить влияние селенита натрия на экспериментальный инфаркт миокарда.

Опыты ставились на белых крысах-самцах весом 250,0—300,0. Воспроизведение инфаркта миокарда у крыс проводилось по хирургической технике, разработанной проф. А. Х. Коганом. Интенсивность сверхслабого свечения липидов определялось с помощью хемилуминесцентной установки, работающей в режиме счетчика фотонов с ФЭУ-85. Артериальное давление измерялось в хвостовых артериях по методу проф. А. Х. Когана. Электрокардиографию производили на аппарате Galileo со скоростью ленты 50 и 100 мм/сек. Гистологическое и гистохимическое исследование проводилось с использованием окулярной стереометрической сетки Г. Г. Автандилова. Показатели все снимали через 2 часа, а также через 1, 3, 7, 14, и 30 суток после наложения лигатуры на коронарную артерию.

Селенит натрия в форме водного раствора в малых дозах 20 мкг/кг, 30 мкг/кг, 50 мкг/кг и 100 мкг/кг веса животного вводили подкожно за 2 часа и в некоторых опытах за 1 час до окклюзии коронарной артерии и затем ежедневно в течение первой недели после нее.

Анализ полученных данных показал, что наиболее благоприятные результаты отмечаются при применении данного препарата в дозе 30 мкг/кг за 2 часа до операции

и после нее в течение первой недели. В дальнейшем всю работу проводили с подкожным введением селенита натрия в дозе 30 мкг/кг.

Селенит натрия в указанной дозе ингибирует неферментативное переокисление липидов, так как интенсивность хемилуминесценции липидов в опытной группе была во много раз ниже и нормализовалась значительно раньше, чем в контроле. У крыс получавших селенит натрия, была меньше глубина «некротического» зубца Q на ЭКГ, раньше нормализовались все остальные электрокардиографические показатели. В определенной мере селенит натрия препятствует развитию инфарктной гипотонии. Морфологическими методами выявлено отчетливое уменьшение площади поражения в сердце у крыс, леченных селенитом натрия. Отмечено также улучшение общего состояния опытной группы крыс, в частности, — прибавление их веса.

Выраженное лечебно-профилактическое влияние селенита натрия можно объяснить тем, что селенит натрия в малых дозах по данным многих авторов обладает антинекротическим действием (Schwarz и др., 1957; Л. А. Кудрявцева, 1964; Б. И. Левшин, 1973 и др.), в котором значительную роль играет антиоксидантное влияние селенита натрия на липиды мембран клеток, а именно угнетающее действие на свободнорадикальные процессы в них. Благодаря этому, а также другим возможным механизмам действия селенита натрия наступает стабилизация субклеточных и клеточных мембран и уменьшаются дистрофические и некротические процессы в миокарде. Так как использованная доза селенита натрия — 30 мкг/кг составляет  $1/100$  часть от  $LD_{50}$  его, то полученные данные могут представить интерес для практической медицины.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СООТНОШЕНИЙ ДОЗ ОКТАДИНА И ПАПАВЕРИНА ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ НОРМОТОНИКОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЛЬ КУСИИ АЛЯ ЭЛЬДИН АХМЕД, Т. А. МЕЛЬНИКОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

В последние годы уделяется большое внимание применению различных сочетаний лекарственных препаратов при лечении гипертонической болезни, что объясняется сложностью патогенеза гипертонической болезни и стремлением воздействовать на разные ее патогенетические механизмы.

Большие успехи в лечении гипертонической болезни комбинациями лекарств различного механизма действия показаны в многочисленных публикациях клиницистов и фармакологов.

В связи с актуальностью изыскания наиболее эффективных соотношений гипотензивных веществ, нами было изучено действие совместного введения двух эффективных гипотензивных средств с различным механизмом действия — октадина и папаверина. Одновременно мы также определяли токсичность изучаемых препаратов при их совместном введении. Действие препаратов и их комбинации на уровень артериального давления изучали в острых опытах на кошках, находившихся под эфирно-мединаловым наркозом. Артериальное давление регистрировали на закопченной ленте кимографа общепринятым методом.

В начале мы изучали влияние внутривенного введения различных доз каждого препарата на уровень артериального давления. Введение папаверина в дозах от 0,125 до 4 мг/кг ведет к кратковременному (5—15 мин.) снижению артериального давления. Глубина и длительность гипотензивной реакции при введении папаверина находились в прямой зависимости от увеличения дозы. Введение октадина в дозах от 0,5 до 10 мг/кг вызывало более длительное снижение артериального давления, величина и длительность которого находились в прямой зависимости от вводимой дозы. Затем мы изучали влияние совместного введения октадина и папаверина на уровень артериального давления с целью подобрать наиболее рациональную комбинацию и изучить характер взаимодействия этих препаратов. Чтобы подобрать наиболее рациональную комбинацию этих веществ, мы сначала определяли «изоэффективные дозы»



препаратов, после введения которых артериальное давление снижается на один и тот же процент. Установлено, что изоэффективными дозами в наших условиях являются 1 мг/кг папаверина и 10 мг/кг октадина. Введение изоэффективной дозы каждого из препаратов снижало уровень артериального давления на 28%. Затем мы изучали влияние совместного введения различных сочетаний препаратов от их изоэффективных доз. Установлено, что из всех изученных комбинаций наиболее рациональной является комбинация, состоящая из 0,5 мг/кг папаверина и 5 мг/кг октадина. Введение этого сочетания усиливает и удлиняет гипотензивное действие препаратов, а также устраняет нежелательное повышение артериального давления, которое отмечается при введении одного октадина после первоначального снижения.

Результаты графического анализа по Лево (1928) показывают, что при совместном введении октадина и папаверина их гипотензивное действие потенцируется.

Токсичность октадина, папаверина и их комбинаций определяли на белых мышцах при внутрибрюшинном введении. Каждую дозу испытывали на 10 животных. ЛД<sub>50</sub> вычисляли методом интегрирования по Беренсу.

ЛД<sub>50</sub> для октадина в наших опытах равна 115 мг/кг, а для папаверина — 119 мг/кг. Сочетанное введение препаратов в средних летальных дозах каждого ведет к гибели 75% животных вместо ожидаемых 100%. Гибель всех животных наблюдается при введении данных препаратов в дозах 125% ЛД<sub>50</sub>. Следовательно, токсичность препаратов при их совместном введении снижается на 25%.

### АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕТРАЗИНА ПРИ ХЛОРИДКАЛЬЦИЕВОЙ АРИТМИИ

Т. И. МУРАВЬЕВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Оригинальный препарат ветразин (гидрохлорид 3—4 диметоксibenзилгидразин) обладает способностью расширять коронарные сосуды и превращать коронаросуживающее действие адреналина и норадреналина в коронарорасширяющее (А. Д. Гаврилова, 1966 г.). Подобное действие связано с блокадой сосудосуживающих  $\alpha$ —адренорецепторов и стимуляцией сосудорасширяющих  $\beta$ —адренорецепторов. Ветразин способен устранять токсический эффект адреналина и норадреналина на миокард и обеспечивать их положительное действие на него (А. Д. Гаврилова, 1966 г.). Ветразин усиливает кардиотоническое действие строфантина и уменьшает кардиотоксический эффект его (Л. П. Гаврильева, 1964 г.). При однократном введении в дозе 1,0 мг/кг ветразин устраняет повышенную чувствительность сосудосуживающих  $\alpha$ —адренорецепторов и восстанавливает пониженную чувствительность сосудорасширяющих  $\beta$ —адренорецепторов при экспериментальной почечной гипертонии (Т. А. Бабкина, 1974 г.). На экспериментальной модели строфантинной аритмии ветразин в дозе 0,1 мг/кг полностью восстанавливает синусовый ритм (Э. М. Аммар, 1972 г.).

На эмбриональном миокарде различных сроков инкубации ветразин в концентрациях  $1 \cdot 10^{-7}$  —  $1 \cdot 10^{-6}$  г/мл устраняет токсический и аритмогенный эффекты адреналина и строфантина, стимулирует рост миокардиальных эмбриональных клеток, увеличивает содержание ДНК и ионов калия в них (А. А. Туманян, 1974 г.).

Целью настоящей работы явилось исследование антиаритмической активности ветразина при тяжелой форме аритмии, вызываемой у белых мышей внутривенным введением хлорида кальция.

Все опыты (280) проводились на белых мышцах-самцах весом 18—26 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана (1,5 г/кг). Сердечная деятельность регистрировалась в 3 стандартных отведениях при помощи прибора ЭЭГП-04-1 со скоростью движения ленты 60 мм/сек. Для записи ЭКГ использовались подкожные игольчатые электроды, которые вводились в лапки животных. Исходная ЭКГ мышей записывалась через 15 минут после наступления наркоза. Раствор хлорида кальция готовили в концентрации 2% из ампульного 10% раствора  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и вводили внутривенно в стандартной смертельной дозе 280 мг/кг ( $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), что составляло

140 мг/кг в расчете на безводный хлорид кальция. Раствор ветразина вводили внутривенно в концентрациях от 0,0001% до 0,02% за 30 минут до введения хлорида кальция и с таким расчетом, чтобы объем вводимой жидкости был в пределах 0,20—0,25 мл. В контрольных опытах за 30 минут до введения хлорида кальция вводили физиологический раствор. Ветразин и физиологический раствор вводили в хвостовую вену со скоростью 1,5 мг/кг в минуту. Вся доза хлорида кальция (в объеме около 0,3 мл) вводилась в хвостовую вену в течение 3—5 секунд.

Антиаритмическую активность ветразина исследовали в диапазоне доз от 0,01 мг/кг до 5 мг/кг и оценивали по выживаемости животных и отсутствию фибрилляции желудочков сердца.

Дозы ветразина 0,01 мг/кг, 4 мг/кг и 5 мг/кг не оказывали защитного эффекта и животные погибали в течение 20—30 секунд от развившейся фибрилляции желудочков сердца. Выживаемость мышей в этих дозах, как и контрольных опытах, составляла 20%.

Дозу ветразина 0,05 мг/кг мы считаем в наших опытах пороговой, т. к. выживаемость мышей в этой серии опытов составила 30%. Ветразин в дозе 0,1 мг/кг повышал выносливость сердца к фибрилляторному эффекту  $\text{CaCl}_2$ , обеспечивая выживаемость мышей в 50% случаев. Ветразин в дозе 0,5 мг/кг увеличил выживаемость животных до 60%, а в дозе 1 мг/кг до 80%. Ветразин в дозе 2 мг/кг оказывал незначительный фармакотерапевтический эффект, повышая выживаемость мышей лишь до 40%.

Таким образом, ветразин в дозах от 0,05 мг/кг до 2 мг/кг способен повысить выживаемость белых мышей при введении им стандартной смертельной дозы хлорида кальция. Доза ветразина 1 мг/кг оказывает максимальный защитный эффект; она составляет 1/128 часть от ЛД<sub>50</sub> ветразина.

Ветразин, введенный в дозе 1 мг/кг, вызывает положительный инотропный эффект, незначительно урежая темп сердечных сокращений при сохранении его правильного ритма.

Хлорид кальция в дозе 280 мг/кг через 3 секунды вызывает последовательно асистолию, фибрилляцию желудочков и остановку сердца через 10—15 секунд.

Под влиянием эффективных доз (0,05—2 мг/кг) ветразина и при введении хлорида кальция, в случае выживания мышей, устраняется асистолия и фибрилляция желудочков, но вместо них появляется экстрасистолия, которая уже через 30 секунд сменяется на нормальный синусовый ритм. Экстрасистолия характерна для действия умеренных доз хлорида кальция (100—120 мг/кг водного хлорида кальция). Следовательно, ветразин производит повышение выносливости сердца, что может зависеть от уменьшения проницаемости хлорида кальция внутрь клеток миокарда или повышения их функциональной активности, или, наконец, участия того и другого явления.

### РОЛЬ МЕМБРАН В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Н. Ф. ЖДАНОВА, А. Н. КУДРИН

Кафедра фармакологии (зав.-проф. А. Н. Кудрин) фармацевтического факультета 1 Московского медицинского института им. И. М. Сеченова

Мембраны являются промежуточным звеном в восприятии, передаче и реализации исполнительных сигналов, поступающих от нервной и гуморальной систем и передаваемых на исполнительные образования в тканях.

В 1967 году А. Н. Кудрин и Н. И. Андреева обнаружили интересный факт, свидетельствующий о чрезвычайно высокой чувствительности изолированного сердца лягушки к медиатору парасимпатической нервной системы — ацетилхолину. Специфический отрицательный инотропный эффект на высокочувствительном сердце развивался от ацетилхолина в концентрациях  $1 \cdot 10^{-20}$  и  $1 \cdot 10^{-19}$  г/мл при внесении ацетилхолина в питающую сердце перфузат.

Объяснить возможность получения специфического отрицательного инотропного эффекта ацетилхолина от столь малых его концентраций с точки зрения классических представлений физиологии и фармакологии не представлялось возможным. При приращении ацетилхолина в концентрациях  $1 \cdot 10^{-20}$  г/мл и  $1 \cdot 10^{-19}$  г/мл в сердце по теореме



тическому расчету могло поступить от 33 до 330 молекул, следовательно, мало вероятным является допущение о прямом взаимодействии ацетилхолина с каждой клеткой миокарда.

На основании этих интересных опытов было сделано предположение о том, что медиатор парасимпатической нервной системы ацетилхолин в малых концентрациях вызывает на сердце специфический эффект не путем прямого влияния на миокард, а с помощью посредников-пусковых (триггерных) механизмов, адаптированных к медиатору и способных воспринимать, передавать и реализовывать специфическое медиаторное возбуждение в сердце в физиологическую реакцию. (А. Н. Кудрин, 1967).

Далее нами было допущено, что ацетилхолин может взаимодействовать с холинергическими нейронами в сердце или с участками мембран клеток миокарда, от которых адекватный состав возбуждения, вызванный ацетилхолином, будет передаваться к различным отделам сердца и вызывать специфические для него эффекты.

Мы сочли наиболее целесообразным при изучении функционального состояния медиаторных рецепторов и мембран сердца создавать минимальный очаг прямого контакта медиатора (ацетилхолина, норадреналина) с наружной поверхностью различных отделов сердца.

Применяемый нами метод локального нанесения растворов медиаторов в виде аппликаций размером 2×2 мм на различные отделы сердца был удобен и отвечал поставленным задачам.

Он позволил выявить на сердце специфический отрицательный хронотропный эффект, который развивался от ацетилхолина в концентрациях от  $1.10^{-7}$  до  $1.10^{-5}$  г/мл при аппликации его только лишь на поверхность предсердий. При аппликации ацетилхолина на желудочек сердца в концентрациях от  $1.10^{-6}$  до  $1.10^{-4}$  г/мл развивался только лишь специфический отрицательный инотропный эффект. Эти эффекты устранялись или уменьшались аппликацией атропина в концентрации  $1.10^{-5}$  г/мл на различные участки миокарда предсердий и желудочка, удаленные от аппликации ацетилхолина.

Нами получены специфические эффекты медиатора симпатической нервной системы норадреналина и адреналина при аппликации их на различные отделы сердца.

Известно, что увеличение частоты и силы сердечных сокращений при действии стимуляторов адренорецепторов осуществляется через возбуждение  $\beta$ -адренорецепторов. Из биохимических факторов адренергических процессов норадреналин преимущественно влияет на  $\alpha$ -адренорецепторы, изопронилнорадреналин преимущественно на  $\beta$ -адренорецепторы, а адреналин является веществом смешанного типа действия, влияющим как на  $\alpha$ , так и на  $\beta$ -адренорецепторы. Для получения адренометрических эффектов на сердце при локальном воздействии мы применили норадреналин, адреналин и изадрин в широком диапазоне концентраций (от  $1.10^{-12}$  до  $1.10^{-4}$  г/мл).

Оказалось, что аппликация изадрина в концентрациях  $1.10^{-8}$ — $1.10^{-6}$  г/мл у большинства сердец в осенний период вызывает положительный инотропный и положительный хронотропный эффекты.

Адреналин оказался менее активным при аппликации его на поверхность миокарда предсердий и желудочка. Положительный инотропный и хронотропный эффекты адреналина при аппликации его на поверхность желудочка наблюдались лишь в концентрации  $1.10^{-6}$  г/мл. Норадреналин вызывал положительный инотропный и хронотропный эффекты при локальном воздействии на желудочек сердца лишь в концентрации  $1.10^{-5}$  г/мл. Следует отметить, что положительные инотропный и хронотропный эффекты адренергических веществ были выражены отчетливее при аппликации их на поверхность желудочка сердца.

Для изучения функционального состояния адренорецепторов сердца при локальном нанесении на его поверхность стимуляторов адренорецепторов мы применили блокаторы  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов. Блокатор  $\beta$ -адренорецепторов индерал в концентрации  $1.10^{-5}$  г/мл, примененный локально на удаленный от аппликации медиаторов участок желудочка сердца, устранял или уменьшал специфические положительные инотропные и хронотропные эффекты стимуляторов адренорецепторов-норадреналина, адреналина, изадрина.

Блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов-ветразин, фентоламин, дроперидол, введенные в перфузат, питающий сердце, в концентрациях  $1.10^{-6}$  и  $1.10^{-5}$  г/мл, усиливали положительный хронотропный эффект стимуляторов адренорецепторов при локальном при-

менении их на поверхность миокарда желудочка. Это явление произошло вследствие того, что ослабло тормозное влияние  $\alpha$ -адренорецепторов на стимулирующее миокард и ведущий узел сердца влияние  $\beta$ -адренорецепторов.

Атропин, аплицированный на поверхность желудочка сердца в концентрации  $1.10^{-5}$  г/мл, в ряде опытов увеличивал положительный инотропный и хронотропный эффекты адреналина, изадрина, норадреналина, примененных локально на желудочек сердца.

Проведенные опыты позволяют считать, что как выработка импульсов в ведущем узле сердца, так и величина амплитуды сокращений миокарда регулируются одновременно тормозным воздействием друг на друга  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов. Конечная реакция зависит от количественного соотношения противоположных влияний  $\alpha$  и  $\beta$ -адренорецепторов друг на друга, а также на миофибриллы. К этой регуляторной системе добавляется М-холинорецептор, который функционирует в синергизме с  $\alpha$ -адренорецептором, угнетая через него  $\beta$ -адренорецептор и оказывая отчетливое тормозное влияние на исполнительный механизм-миофибриллы.

Ганглиоблокаторы пентамин, бензогексоний, аминопиразол; П-28 (1 изопронил-3 метил-5 аминопиразол) при введении их в питающий сердце перфузат не устраняли специфических эффектов ацетилхолина, норадреналина, адреналина и изадрина, аплицированных на поверхность предсердий и желудочка сердца. Эти серии опытов свидетельствуют о том, что специфические эффекты медиаторов парасимпатической и симпатической систем не передаются в сердце через нейроны.

Проведенные исследования позволяют считать, что в предсердиях и желудочке сердца лягушки имеются мембранные механизмы прямого восприятия и передачи специфических эффектов парасимпатической системы через ацетилхолин и симпатической системы через норадреналин и адреналин. Можно предположить, что аппликация медиатора на миокард вызывает локальное возбуждение мембран. Этот очаг возбуждения можно рассматривать в качестве триггера, от которого специфический состав возбуждения передается с одной миокардиальной клетки на другие клетки быстро и синхронизированно и реализуется в целостную физиологическую реакцию.

Триггерные медиаторные механизмы представляют собой вышеуказанную систему взаимодействия, частями которой являются медиаторные рецепторы.

## К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Д. М. ПОПОВ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

В общей статье Государственной фармакопей X издания и методиках определения биологической активности препаратов, содержащих сердечные гликозиды, имеются некоторые несоответствия и неточности в определении биологической активности сердечных гликозидов на лягушках. Так, Государственная фармакопея X издания рекомендует проводить биологическую стандартизацию препаратов на лягушках трех видов (травяных, озерных и прудовых) подкожным, внутривенным и внутрисердечным способами введения. Однако, в методиках, которые даны для определения биологической активности отдельных препаратов, не указывается ни вида лягушек, ни способов введения. В то время, когда обычно проводится стандартизация сердечных гликозидов (весна и осень), нет самок без икры. Поэтому не следует рекомендовать проводить биологическую стандартизацию гликозидов на самках. Тем более, что по нашим наблюдениям при стандартизации на самках получаются большие колебания активности препаратов.

Для внутривенного и внутрисердечного способов введения используются водные растворы сердечных гликозидов. Известно, что большинство гликозидов в воде практически не растворимо и поэтому при использовании водных растворов часто получают заниженные результаты активности. При описании метода испытания при введении в полость желудочка сердца указаны дозы от 0,1 до 0,25 мл для наперстянки,



ландыша и цимарина; от 0,2 до 0,4 мл—для строфантина, нериолина и эризимина. Вид лягушек при этом не указан, а это имеет существенное значение. В методе испытания при введении в вену указаны искомые дозы стандартного препарата 0,004—0,005 мл раствора на 1 г веса лягушки, без указания препаратов. Это также не совсем верно. Для препаратов морозника и ландыша искомые дозы обычно 0,003—0,004 мл раствора на 1 г веса лягушки, а для препаратов наперстянки шерстистой и горичвета 0,006—0,007 мл. Кроме того, при использовании доз 0,005 ÷ 0,006 и 0,007 при расчете получается несоответствие биологической активности при определении на травяных лягушках подкожным методом и на озерных лягушках внутривенным методом. Следует указать промежуточные дозы 0,005; 0,0055; 0,006 и 0,0065 г раствора на 1 г веса лягушки.

В связи с тем, что в нашей стране широко используются биологические методы определения активности препаратов, содержащих сердечные гликозиды, на разных видах лягушек, нами проводилась работа по сравнительному определению наименьших доз, вызывающих остановку сердца лягушки, определению биологической активности и обработке методик на разных видах лягушек с использованием подкожного, внутривенного и внутрисердечного способов введения.

На основании проведенных исследований установлены наименьшие дозы для препаратов наперстянки шерстистой, ландыша, горичвета, олеандра и морозника при определении биологической оценки их на озерных лягушках как с использованием внутривенного и внутрисердечного способов введения.

Разработаны методики определения биологической активности этих препаратов на озерных лягушках с использованием внутривенного и внутрисердечного способов введения.

Для биологической оценки препаратов ландыша и морозника на озерных лягушках можно пользоваться методами подкожного, внутривенного и внутрисердечного введения.

Биологическую оценку препаратов наперстянки шерстистой, олеандра и горичвета на озерных лягушках рекомендуем проводить преимущественно с использованием внутривенного и внутрисердечного способов введения. При этом концентрация вводимого раствора должна содержать 10—20% спирта, так как гликозиды в воде практически не растворимы; необходимо строго соблюдать одинаковую концентрацию спирта в стандартном и испытуемом растворах и скорость введения раствора.

#### КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕЛАНИДА ПРИ ПОВЫШЕННЫХ ТЕМПЕРАТУРАХ

Э. А. БУРДЫКИНА-ШЕХТЕР, В. Н. ЕРОХИН, Г. Я. КИВМАН

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Известно, что с повышением температуры скорость химической реакции увеличивается. Этот принцип химической кинетики и положен в основу метода «ускоренного старения». В условиях повышенной температуры препарат проходит путь «старения» гораздо быстрее. Исследуя этот процесс при нескольких повышенных температурах, при которых достаточно высока скорость разложения изучаемого соединения, а механизм и кинетическая схема реакции не меняется, можно рассчитать физико-химические параметры этой реакции: энергию активации и константы скорости для любой температуры, лежащей в этом интервале, а, следовательно, рассчитать время снижения активности данного вещества до допустимого уровня.

В литературе имеется ряд работ по определению сроков хранения различных лекарственных средств методом «ускоренного старения» с использованием соответствующих химических реакций, причем все эти реакции характеризовались простыми кинетическими закономерностями. Как правило, это были реакции первого порядка.

Биологическая активность подавляющего большинства препаратов сердечных гликозидов оценивается только на животных, в основном на лягушках, поэтому полу-

чаемый показатель зависит не только от количественного содержания химического соединения, но и от реакции подопытного животного. Исследования сроков хранения сердечных гликозидов, проводимых методом «ускоренного старения» с использованием биологических тестов, в литературе мы не нашли.

Нами изучена при различных температурах кинетика изменения биологической активности целанида — сердечного гликозида из наперстянки шерстистой, который имеет широкое медицинское применение.

Определяли влияние температуры и времени ее воздействия на биологическую активность целанида в таблетках, при трех достаточно высоких температурах: 80°, 100° и 150°, с экспозицией 2, 4, 6, 7, 10, 12, 24 и 34 часа. Опыты проводились на травяных лягушках-самцах в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР X издания. Исследования всегда проводили на 5 группах лягушек (в каждой группе по 6 животных), которым вводили водно-спиртовую вытяжку, полученную из таблеток целанида по методу ГФ X, в дозах от максимально переносимой до абсолютно смертельной, с интервалом между дозами 0,05 мл.

Для определения  $LD_{50}$  использовали метод наименьших квадратов. После определения  $LD_{50}$  рассчитывали биологическую активность в ЛЕД.

Кинетические кривые разложения целанида при 80° и 100° носят сложный характер, что делает невозможным описание их каким-либо известным кинетическим уравнением. При 150° изменение биологической активности препарата во времени носит экстремальный характер, но после максимума изменение активности происходит по убывающей экспоненциальной кривой и, следовательно, описывается кинетическим уравнением реакции 1-го порядка. Методом регрессионного анализа экспериментальных данных, относящихся к температуре 150°, рассчитано значение константы скорости уменьшения биологической активности целанида при этой температуре.

#### СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЛИКОЗИДОВ ГРУППЫ СТРОФАНТА

З. П. КОСТЕННИКОВА, И. В. МОРОЗОВА, М. И. МИРОНОВА,  
Н. Н. ПИГУЛЕВСКАЯ, З. Л. ЕВГРАФОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Стандартизация препаратов группы строфанта по ГФ СССР X изд. проводится биологическим методом с использованием в качестве стандарта импортного строфантина Г. Проведение биологического анализа связано с определенными трудностями: сезонность в работе с лягушками, дороговизна и трудоемкость исследований при работе на кошках, морских свинках и голубях, невозможность проведения массового анализа лекарственных препаратов. Поэтому в настоящее время в СССР, как и в других странах, для анализа сердечных гликозидов параллельно с биологическими методами все шире и шире используются физико-химические методы анализа, фотоэлектроколориметрический, спектрофотометрический, люминесцентный, флюорометрический, хроматографический и другие, которые вводятся в издания Государственной фармакопеи СССР.

Настоящее исследование посвящено разработке методик качественного и количественного определения строфантина Г и строфантина К с использованием метода спектрофотометрии в УФ области спектра в сочетании с методом хроматографии в тонком слое сорбента и сравнению полученных результатов исследуемых соединений с данными биологического анализа.

Чистота стандартов проверялась методом хроматографии в тонком слое силикагеля с использованием системы растворителей: хлороформ-метанол-ацетон (3:1:1). Хроматографирование строфантина К проводили используя технику двойного хроматографирования: вначале растворитель продвигался на расстояние 6—7 см от линии старта, пластинку вынимали высушивали и вновь хроматографировали, при этом фронт растворителя проходил на 13 см от линии старта.

На хроматограмме в УФ свете и после обработки раствором треххлористой сурьмы в хлороформе и нагревании при 110°С обнаруживаются 5 зон веществ.

Методика количественного спектрофотометрического определения строфантина Г основана на способности карденолидов поглощать в ультрафиолете с максимумом



при 218—220 нм, что обусловлено наличием  $\alpha$ ,  $\beta$  — ненасыщенного лактонного кольца в структуре молекулы. Определен интервал концентраций подчинения основному закону светопоглощения и установлен удельный показатель поглощения строфантина Г, равный 245. Проведено сопоставление результатов количественного определения стандартов строфанта физико-химическим методом и биологической их активности.

Изучена возможность применения индивидуального гликозида К-строфантина- $\beta$  в качестве стандарта при биологической стандартизации препаратов строфанта (настойки строфанта, р-р строфантина 0,05%) на лягушках.

При сравнительном определении активности К-строфантина- $\beta$  и строфантина Г на лягушках разных видов (озерных и травяных), используя разные способы введения (подкожный, внутривенный) было установлено, что отечественный индивидуальный гликозид К-строфантин- $\beta$  может быть использован в качестве стандарта для биологической оценки препаратов строфанта взамен импортного строфантина Г стандарта.

Уточнены условия проведения биологической стандартизации К-строфантина- $\beta$ , которая должна проводиться путем подкожного введения травяным лягушкам и внутривенного способа — озерным. Определено, что чувствительность озерных лягушек к строфантину Г и строфантину К неодинакова (концентрационные кривые действия стандарта строфантина Г и препаратов строфанта не идут параллельно).

#### ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ.

#### СИНТЕЗ 2-АЦИЛОКСИМЕТИЛ-3-(4<sup>1</sup>-БРОМФЕНИЛ)-4(ЗН)-ХИНАЗОЛОНОВ И 1—3—(4<sup>1</sup>-БРОМФЕНИЛ)—1, 2, 3, 4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИНОНОВ-4

Ю. В. КОЖЕВНИКОВ, В. С. ЗАЛЕСОВ, Н. Е. ХАРЧЕНКО,  
Н. В. ПИЛАТ, И. И. ГРАДЕЛЬ

Пермский фармацевтический институт

В ряду 2, 3-дизамещенных 4(ЗН)-хиназолон значительной противосудорожной активностью обладает 2-метил-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)-4(ЗН)-хиназолон. Нами получены его структурные аналоги с целью испытания их на снотворную и противосудорожную активность.

Исходный 2-хлорметил-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)-4(ЗН)-хиназолон (II) получали циклизацией п-бромфениламида антралиновой кислоты (III) по ранее разработанному методу. Хлор в хлорметильной группе II обладает повышенной подвижностью, поэтому при нагревании II с натриевыми солями карбоновых кислот в диметилформамиде с выходом 50—80% выделены 2-ацилоксиметил-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил) 4(ЗН)-хиназолон (IV). Это бесцветные кристаллические вещества нейтрального характера, при нагревании в водноспиртовом растворе едкого натра гидролизуются до исходного III. УФ спектры имеют три максимума: 230, 270 и 305 нм. В ИК спектрах обнаружены сложнэфирная группа, Ag—C=O группа и хиназолоновые полосы.

В дальнейшем с целью изучения влияния радикала в положении I хиназолонового цикла на нейротропную активность нами получены 1-ацил (аминоацил)-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)—1, 2, 3, 4-тетрагидрохиназолины-4.

В результате внутримолекулярной циклизации III под действием 37% раствора формальдегида в спиртовом растворе щелочи с выходом 85% получен 3(4<sup>1</sup>-бромфенил)—1, 2, 3, 4-тетрагидрохиназолинон. При ацилировании его в ацетоне  $\beta$ -хлорпропионилхлоридом или хлорангидридом-бромпропионовой кислоты выделены 1-ацил производные его, которые при кипячении в бензоле с аминосоединениями или алкоголями образуют 1-аминоацильные соединения. С целью подтверждения у соединений сняты УФ, ИК спектры.

У соединений определялась противосудорожная и снотворная активность. Опыты проводили на белых мышах. Вещества вводили внутривенно в 2%-ной крахмальной слизи в виде взвеси в дозах до 500 мг/кг, противосудорожную активность определяли по тесту «максимальный электрошок», снотворную активность — по тесту «боковое положение». Для активных соединений определяли средние эффективные снотвор-

ные ( $ЭД_{50}$ ) и противосудорожные ( $ПСД_{50}$ ) дозы. Установлено, что соединение IV обладает снотворной и противосудорожной активностью, но более выражено снотворное действие:  $ЭД_{50}=143$  мг/кг, а  $ПСД_{50}=183$  мг/кг. Введение в положение 2 хиназолонового цикла более высокомолекулярных ацильных остатков приводит к потере активности ссод. V—X. Соед. XI—XVII проходят фармакологические испытания.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры веществ сняты на приборе ИКС-14 в виде взвеси на вазелиновом масле. УФ спектры сняты на спектрофотометре СФ-4, растворитель — 96% этанол, с  $1 \cdot 10^{-5}$  мол/л.

2-Ацетилоксиметил-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)-4(ЗН)-хиназолон (IV). 2,9 г 2-Хлорметил-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)-4(ЗН)-хиназолон, 1 г безводного ацетата натрия в 10 мл диметилформамида нагревают на водяной бане 1 час. выливают в 100 мл воды. Выделившийся осадок кристаллизуют. Соединения V—X получены аналогично.

3(4<sup>1</sup>-бромфенил)—1, 2, 3, 4-тетрагидрохиназолинон (XI). К раствору 2,9 г п-бромфениламида антралиновой кислоты в 30 мл этанола приливают 0,3 мл 30%-ного раствора едкого натра, 2 мл 37%-ного раствора формальдегида, кипятят 30 минут. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

1—( $\beta$ -хлорпропионил)-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)—1, 2, 3, 4-тетрагидрохиназолинон (XII). К раствору 6 г XI в 40 мл ацетона прибавляют 1,8 г безводного карбоната натрия. при охлаждении приливают 3,2 г  $\beta$ -хлорпропионилхлорида, оставляют на сутки при комнатной температуре, затем ацетон отгоняют, остаток обрабатывают 100 мл воды, выделившийся осадок кристаллизуют. Соед. XV получают аналогично.

1-( $\beta$ -морфолинопропионил)-3-(4<sup>1</sup>-бромфенил)—1, 2, 3, 4-тетрагидрохиназолинон (XIII). 3,9 г XII, 2 мл морфолина в 30 мл бензола кипятят 3 часа, растворитель отгоняют с водяным паром, остаток кристаллизуют

#### ВЛИЯНИЕ СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА ТОКСИЧНОСТЬ И НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛЦИКЛОПРОПИЛАМИНА

Н. И. КАПИТОНОВ, И. Г. БОЛЕСОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова,  
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Молекулярная модификация является одной из теоретических основ изучения механизмов действия физиологически активных веществ и целенаправленного создания новых лекарственных средств. Нередко фармакологическая активность соединений связана со стереоспецифическими свойствами и определяет их избирательность действия.

В результате циклизации алифатической цепочки молекулы психостимуляторы фенламина и превращения ее в циклопропановое кольцо было получено новое оригинальное соединение — трансамин (транилципромин, парнат, т. е. транс—2 фенилциклопропиламин) в США в 1948 г., а в СССР Андерсеном в 1960 г.). Трансамин оказался ингибитором моноаминоксидазы (ИМАО) в 5000 раз более активным, чем фенламин, и нашел признание в клинике как высокоэффективный антидепрессант.

В результате совместной работы с химиками-синтетиками МГУ им. М. В. Ломоносова, имеющей целью создания новых психотропных средств, был осуществлен синтез нового соединения — дис-2-фенилциклопропиламина (дисамина) (Болесов, 1964 г.), который является стереоизомерным аналогом трансамин и обладает высокой антимонаминоксидазной активностью, практически равной трансамину.

При сравнительном фармакологическом изучении трансамин и дисамина нами было установлено, что стереоконфигурация молекул этих соединений оказывает существенное влияние на токсичность и на спектры их психо- и нейрофармакологического действия, обуславливая не только различное количественное, но и качественно неоднород-



ное воздействие на ЦНС. Так, цисамин оказался в 6 раз менее токсичным, чем трансамин ( $DL_{50}$  цисамина составляет 246,0 мг/кг, а трансамин а—40,0 мг/кг). Кроме того, специальным исследованием было установлено, что острая токсичность у сгруппированных мышей под влиянием трансаминна возрастала, в то время как токсичность цисамина при этом не изменялась.

На основании полученных данных было выдвинуто предположение о возможном аналогичном влиянии стереоизомерии на токсичность в ряду других соединений. С этой целью была синтезирована еще одна пара стереоизомеров: гидразид транс-2-фенилциклопропанкарбонной кислоты (трансгидразид) и гидразид цис-2-фенилциклопропанкарбонной кислоты (цисгидразид). Оказалось, что  $DL_{50}$  трансгидразида составляет 107,0 мг/кг,  $DL_{50}$  цисгидразида—105,0 мг/кг, т. е. токсичность этой пары изомеров одинакова. Однако фактор стереоизомерии играет решающую роль в проявлении центрального действия указанных соединений. Это выражается в том, что соединение с трансoidalной конфигурацией молекулы—трансгидразид—вызывает у животных еще более выраженное возбуждение ЦНС, чем трансамин, а соединение с цисoidalной конфигурацией молекулы—цисгидразид—вызывает угнетение ЦНС и дыхания. В то же время установлено, что трансгидразид и цисгидразид лишены антимоноаминоксидазной активности. Полученные результаты свидетельствуют об избирательности действия этих соединений на ЦНС в зависимости от изомерии.

Дальнейшее сравнительное изучение цисамина и трансаминна было проведено по тестам, характеризующим активность антидепрессантов. Установлено, что цисамин обладает высокой степенью антирезерпинового действия, превосходя в этом отношении трансамин в 9 раз «резерпиновый» индекс, представляющий собой отношение  $DL_{50}$  цисамина равен 256,2, трансаминна—28,5).

Центральные адренопозитивные свойства цисамина выражены несколько слабее трансаминна, «фениламинный» индекс которого, вычисленный по принципу «резерпинового», составляет 16,1, а цисамина—113,1.

Оба вещества в дозах, полностью инактивирующих MAO мозга мышей (трансамин—6,3 мг/кг, цисамин—20,0 мг/кг), при предварительном однократном введении усиливали триптаминный (триптамин—45,0 мг/кг внутрибрюшинно) гиперкинез, а ареколиновый (ареколин—20,0 мг/кг подкожно) гиперкинез усиливал только цисамин, а трансамин не изменял его. Цисамин при однократном введении в большей мере, чем трансамин, усиливал гипотермическое, миорелаксирующее и седативное действие аминазина (3,2 мг/кг внутрибрюшинно) у мышей.

При курсовом (8-ми дневном) введении трансамин и цисамин препятствовали развитию указанных эффектов аминазина. При этом трансамин был несколько активнее цисамина.

Гексеналовый наркоз (80,0 мг/кг внутрибрюшинно) при курсовом введении цисамин пролонгировал в большей мере, чем трансамин, по сравнению с их однократным введением.

Спровоцированную дозированным электроболевым раздражением эмоциональную агрессивность цисамин ослаблял, а трансамин усиливал.

Активность ориентировочно-исследовательской реакции мышей цисамин повышал в большей степени, чем трансамин.

Полученные экспериментальные данные показали, что соединения из ряда производных фенилциклопропиламина, имеющие трансoidalную конфигурацию молекулы, оказывают более выраженное возбуждающее влияние на ЦНС, чем соединения с цисoidalной конфигурацией. Последние обладают более мягким стимулирующим действием на функции ЦНС и одновременно обнаруживают транквилизирующие свойства.

## ИЗЫСКАНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА МОДЕЛИ ЛИЗЕРГИНОВОГО ПСИХОЗА

Ф. П. КРЕНДАЛЬ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Настоящее исследование антипсихотических веществ выполнено на модели лизергинового психоза у крыс. Ранее мы уже отмечали у этого вида животных чрезвычайно высокую чувствительность к диэтиламиду лизергиновой кислоты (ДЛК). Эта особенность проявлялась наиболее отчетливо при помещении животных в условия эмоционально-стрессовой ситуации. Было показано, что введение малых доз ДЛК (50—100 мкг/кг; 0,003—0,006  $LD_{50}$ ) резко повышает уровень эмоциональной возбудимости животных. При этом значительно снижается порог поведенческой эмоциональной реакции страха. С увеличением дозы ДЛК все весомее становится его возбуждающее влияние на эмоциональную реакцию агрессивности. И в дозах 400—800 мкг/кг (0,025—0,05  $LD_{50}$ ) порог эмоциональной агрессивной реакции достигает наиболее низкого уровня, а удельный вес этой реакции в интегральной функции—«эмоциональная возбудимость»—крыс постепенно становится преобладающим и составляет от 37 до 100%. Таким образом, испытывая антилизергиновые свойства исследуемых антагонистов на различных уровнях модельного психоза (50, 100 и 400 мкг/кг), мы имели возможность обнаружить их купирующий эффект не только в стабилизации общего эмоционального тонуса животных, но и в восстановлении порогов эмоциональных поведенческих реакций страха и агрессивности.

В качестве антагониста ДЛК нами был испытан гамма-аминокетон-дроперидол. Введение ДЛК и дроперидола осуществлялось в перерыве между первой и повторной электростимуляцией попарно сгруппированных на «электрической площадке» крыс. При этом ДЛК вводился внутрибрюшинно за 15 минут, а дроперидол подкожно за 20 минут до второй пробы с электрораздражением. Всего было поставлено 110 опытов на 220 крысах. В результате проведенного исследования было обнаружено, что в дозах 0,5—1,0—1,5 мг/кг дроперидол полностью предотвращает все эмоциональные сдвиги, вызываемые введением ДЛК в дозах соответственно равных 50, 100 и 400 мкг/кг. Интересно отметить в этой связи следующий факт: транквилизирующий эффект дроперидола по крайней мере в отношении эмоциональной реакции страха не зависит от его способности повышать порог реакции страха по сравнению с контролем. Так, например, при введении ДЛК в дозе 400 мкг/кг и дроперидола—1,5 мг/кг все измеряемые показатели эмоционального состояния крыс достоверно не отличаются от контроля (табл.). Между тем, введение одного дроперидола в дозе 1,5 мг/кг не обнаруживает какого-либо статистически достоверного смещения порога эмоциональной реакции страха по сравнению с контролем. Другим доказательством такого предположения может служить сравнительный анализ введения одного дроперидола в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг. Как видно из таблицы, способность дроперидола в этих дозах повышать порог эмоциональной реакции страха хотя несколько и отличается от контроля на интактных животных, однако, статистически достоверное различие между этими дозами по торможению реакции страха отсутствует. Таким образом, купирующий эффект дроперидола не пропорционален его способности повышать порог эмоциональной реакции страха. С другой стороны, лишь увеличение дозы дроперидола в два раза (с 0,5 мг/кг до 1,0 мг/кг) обеспечивает надежный антилизергиновый эффект с полным восстановлением порога всех эмоциональных реакций при повышении дозы ДЛК с 50 мкг/кг до 400 мкг/кг. По-видимому, такой характер взаимодействия ДЛК и дроперидола свидетельствует о конкурентных отношениях между ними на уровне одних и тех же нейрохимических структур и не зависит от их влияния на различные функциональные системы, связанные с интеграцией эмоций.

Исследование антипсихотического действия дроперидола на модели ДЛК-психоза у крыс обнаружило, что в изоэффективных (купирующих) дозах дроперидол способен вызывать экстрапиримидные нарушения по типу каталепсии с продолжительностью 1,5—2 часа. Поэтому одновременно с дроперидолом мы вводили также корректоры, обладающие антикаталептогенным действием. Такая комбинация позволяла полностью предотвратить все проявления модельного лизергинового психоза и надежно предупред-



ждала экстрапиримидные нарушения. Из большой группы испытанных корректоров наиболее эффективным оказалась комбинация центрального Н-холинолитика-аминопиразола П-28 (1-изопропил-3-этил-4-метил-5-аминопиразола) и центрального М-холиноблокатора — амзилла в равных дозах — 2 мг/кг. Их взаимопотенцирующий эффект позволил уменьшить дозу вводимых корректоров и резко усилить антикаталептическое действие друг друга. Значительный эффект был отмечен также при испытаниях аминопирозола П-28 и фенитрона ( $\beta$ -N-гексаметиленимино-мета-нитропропиофенона), ослабляющих экстрапиримидные нарушения в дозах, соответственно равных 5 и 30 мг/кг на 70—80%.

Таким образом удалось получить такую комбинацию психолептика — дроперидола и корректоров, которая одновременно с полной блокадой всех проявлений модельного лизергинового психоза способствовала восстановлению нормального эмоционального поведения животных и надежно предупреждала развитие возможных экстрапиримидных нарушений.

Таблица

Влияние ДЛК и дроперидола на порог эмоциональных поведенческих реакций страха ( $K_c$ ) и агрессивности ( $K_a$ ) у крыс и их антагонизм при совместном введении

Дозы ДЛК в мкг/кг внутривнутрибрюшинно	Дозы дроперидола в мг/кг подкожно	Количество опытов	С доверительными границами при $P=0,05$	С доверительными границами при $P=0,05$
Контроль	—	100	1,06(1,0—1,12)	1,03(0,99—1,07)
50	—	24	6,2(4,4—8,0)	1,12(1,06—1,18)
—	0,5	10	0,82(0,78—0,86)	0,92(0,85—0,99)
50	0,5	12	1,09(0,95—1,23)	1,0(0,94—1,06)
100	—	12	3,33(2,33—4,33)	1,2(1,14—1,26)
—	1,0	10	0,85(0,71—0,99)	0,7(0,43—0,97)
100	1,0	12	0,98(0,82—1,14)	0,96(0,83—1,09)
400	—	20	1,81(1,43—2,19)	1,36(1,3—1,42)
—	1,5	10	0,97(0,89—1,05)	0,47(0,11—0,83)
400	1,5	12	1,11(0,92—1,3)	0,98(0,82—1,14)

## ВЛИЯНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

А. И. ГРОМОВ

Кафедра фармакологии (зав.-проф. А. Н. Кудрин)  
фармацевтического факультета 1 ММИ им. И. М. Сеченова

В экспериментальной фармакологии сравнительно мало изучен вопрос о влиянии нейролептиков на М- и Н-холинергические системы мозга. Результаты работ по этому вопросу неоднозначны и свидетельствуют либо об отсутствии влияния, либо об угнетении нейролептиками холинергических систем мозга. Общим методическим приемом в этих работах являлось использование в качестве регистрируемого признака величины центральных эффектов холиномиметиков (гиперкинезов, гипотермии, анальгезии, ЭЭГ-эффектов) и степени ее изменений. В то же время, согласно представлениям развиваемым А. Н. Кудриным, состояние физиологических систем самых разных уровней организации (клетка, орган, организм) может быть охарактеризовано с помощью фармакологических индикаторов (в данном случае, холиномиметиков) по двум показателям: чувствительности и реактивности. Чувствительность системы определяется величинами пороговых доз индикаторов, а реактивность — величиной реакции системы на индикаторы, введенные в дозах выше пороговых. Таким образом, в работах, посвященных

влиянию психотропных веществ на холинергические механизмы мозга, изучалась их реактивность, так как авторы применяли дозы холиномиметиков выше пороговых и оценивали величину реакции на них.

В своих исследованиях мы поставили целью изучить влияние нейролептиков на М- и Н-холинергические системы мозга путем определения их чувствительности к треморным эффектам ареколина и никотина. Одновременно изучалась психотропная активность нейролептиков, что позволяло выявить взаимосвязь поведенческих и холинергических эффектов этих веществ у животных.

Методики. Опыты проведены на 2,5 тысячах белых мышей-самцов. Психотропную активность нейролептиков изучали по их влиянию на оборонительные эмоциональные реакции страха и агрессивности, которые вызывались у животных с помощью электрошолевой стимуляции по методике А. Н. Кудрина—Л. Г. Полевого (1967). Особенностью методики является стимуляция парно сгруппированных животных ступенчато нарастающим по напряжению прерывистым электротоком (напряжение нарастает на 1 вольт через каждые 15 секунд в интервале от 0 до 25 вольт при оптимальной частоте стимулов 60 в минуту), что позволяет регистрировать сразу две качественно неоднородные оборонительные реакции — страха и агрессивности. Эффекты препаратов оценивали по изменению порогов в вольтах указанных оборонительных реакций до и через определенное время (30—40 мин) после введения. Изменения порогов оборонительных реакций выражали с помощью индексов страха ( $I_c$ ) и индексов агрессивности ( $I_a$ ), которые вычисляли как логарифмы отношений величин порогов соответствующей реакции до введения веществ к величине порогов после введения. Для опытных групп вычисляли средние значения указанных индексов из индивидуальных значений отдельных пар. Величины индексов меньше нуля указывают на торможение соответствующей оборонительной реакции, больше нуля — на усиление оборонительной реакции, нулевые значения индексов свидетельствуют об отсутствии изменений оборонительной реакции.

Состояние М- и Н-холинергических механизмов мозга изучали с помощью определения чувствительности мышей к треморным эффектам ареколина и никотина. Для этого, применяя модификации ареколинового и никотинового тестов (Л. Г. Полевой, 1970), находили половинные пороговые треморные дозы ( $TD_{50}$ ) этих холиномиметиков (введенных внутривенно). Влияние нейролептиков на состояние холинергических систем оценивали сравнением величин  $TD_{50}$  в опытных и контрольных группах.

Исследовали нейролептики аминазин, этаперазин, галоперидол и дроперидол, которые вводили внутривнутрибрюшинно. Эти вещества брали в трех дозах, относящихся как 1:2:4 и оказывающих специфическое тормозное влияние на оборонительные реакции мышей. При этом наибольшие испытанные дозы этого диапазона вызывали предельное для данных веществ специфическое торможение реакций страха и агрессивности, так как дальнейшее увеличение доз могло привести к появлению признаков неспецифического угнетения ЦНС (боковое положение у мышей). Поэтому такие «неспецифические» дозы нейролептиков не изучались. Исследованные дозы могли быть подпороговыми, пороговыми либо превосходящими пороговые в 2; 4 и более раз. Психотропные и холинергические эффекты нейролептиков изучались на одних и тех же животных в условиях одного опыта.

В контрольной группе животных индексы страха и агрессивности были близки к нулю ( $I_c = -0,002$ ;  $I_a = -0,001$ ), что указывает на высокую стабильность порогов реакций страха и агрессивности у интактных мышей. Нейролептики: галоперидол, дроперидол и этаперазин в диапазоне специфически активных доз значительно повышали порог агрессивной реакции (антиагрессивное действие), но слабо и, как правило, не достоверно тормозили реакцию страха. Пороговые дозы по торможению агрессивности у этих нейролептиков составили соответственно 2,5 мг/кг; 1,25 мг/кг и 2,5 мг/кг. Индексы агрессивности, характеризующие степень ее уменьшения, у галоперидола в дозах 2,5—5—10 мг/кг составили соответственно:  $-0,062$ ;  $-0,143$ ;  $-0,202$ ; у дроперидола (2,5—5—10 мг/кг):  $-0,032$ ;  $-0,124$ ;  $-0,169$ ;  $-0,238$ ; у этаперазина (2,5—5—10 мг/кг):  $-0,032$ ;  $-0,153$ ;  $-0,271$ . В том же диапазоне доз эти нейролептики уменьшали  $TD_{50}$  ареколина по сравнению с контролем ( $TD_{50} = 0,62$  мг/кг). Галоперидол уменьшал  $TD_{50}$  ареколина в порядке нарастания дозы нейролептика следующим образом:  $0,38 \rightarrow 0,32 \rightarrow 0,29$  мг/кг; дроперидол:  $0,39 \rightarrow 0,34 \rightarrow 0,29$  мг/кг; этаперазин:  $0,49 \rightarrow 0,45 \rightarrow 0,35$  мг/кг. Это свидетельствует о повышении чувствительности М-холинорецепторов ЦНС на фоне нейролептиков. Одновременно нейролептики повышали  $TD_{50}$  никотина (в контроле  $-0,14$  мг/кг), которые составили (в порядке возрастания доз нейролептиков) на фоне галоперидола:



0,13→0,22→0,37 мг/кг; дроперидол: 0,13→0,14→0,21 мг/кг; этаперазина: 0,17→0,25→0,38 мг/кг. Это свидетельствует о понижении чувствительности Н-холинорецепторов ЦНС на фоне нейролептиков. Аминазин, в отличие от других нейролептиков, на агрессивность практически не влиял и лишь незначительно тормозил реакцию страха. В тех же дозах (2,5—5—10 мг/кг) аминазин слабо уменьшал  $T_{D_{50}}$  ареколина, которые составили соответственно: 0,58→0,51→0,44 мг/кг, но весьма значительно увеличивал  $T_{D_{50}}$  никотина, которые составили: 0,24→0,26→0,44 мг/кг.

Таким образом, для нейролептиков в диапазоне специфически активных доз характерным оказалось сочетание М-холинопозитивного эффекта (повышения чувствительности мышей к треморным эффектам ареколина) и Н-холинолитического действия (понижения чувствительности мышей к треморным эффектам никотина).

Имеются основания полагать, что в антиагрессивной активности нейролептиков, наряду с другими механизмами, определенную роль может играть повышение чувствительности М-холинорецепторов мозга. На это указывает тот факт, что аминазин, который не обладал антиагрессивной активностью, имел слабое М-холинопозитивное действие. Кроме того, показано, что при комбинированном применении М-холиноблокаторов амизила (1 мг/кг) или циклодола (2,5 мг/кг) с нейролептиками галоперидолом, дроперидолом и этаперазином резко уменьшается антиагрессивный эффект этих нейролептиков (А. И. Громов, 1975).

## К АНАЛИЗУ УЧАСТИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА В ФОРМИРОВАНИИ МОТИВАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ

Ю. В. УРЫВАЕВ, Н. И. КАПИТОНОВ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

По представлению П. К. Анохина поведенческий акт складывается из ряда последовательных этапов — афферентного синтеза, принятия решения, формирования и реализации двигательной программы, обратной афферентации и сличения ее с заготовленной программой. Вместе с тем любой поведенческий акт является результатом интеграции различных по своей химической природе структур мозга — холин-, адрен-, дофамин-, серотонинергических и других.

Исходная мотивация, являющаяся компонентом афферентного синтеза, определяет конечную цель, биологический мотив поведения (П. К. Анохин, 1968). Ряд авторов (С. Гроссман, 1966, К. В. Судаков, 1971, С. Лейбовитц, 1972) связывают развитие мотиваций голода и жажды с участием адрен- и холинергических образований гипоталамуса.

Для анализа участия адрен- и дофаминергических структур мозга в формировании мотивационного поведения нами изучалось влияние стимуляторов (фенамин, 0,3—5,0 мг/кг подкожно) и блокаторов (аминазин, 1,0—2,0 мг/кг внутримышечно) центральных  $\alpha$ -адренорецепторов, а также предшественника дофамина (l-ДОФА, 40,0—50,0 мг/кг внутрибрюшинно) и блокатора дофаминорецепторов (галоперидол, 0,05—0,25 мг/кг внутримышечно).

В первой серии экспериментов изучалось влияние указанных средств на мотивации голода и жажды. Величина этих мотиваций оценивалась по количеству потребляемых сухарей и воды, которые предъявлялись в качестве натуральных раздражителей.

Установлено, что под влиянием испытанных препаратов первичные мотивации голода и жажды изменялись. Фенамин, галоперидол, l-ДОФА усиливали жажду, что выражалось не только в увеличении количества выпиваемой воды, но и в том, что собаки не отказывались как обычно, пить концентрированный (4—5%) раствор хлорида натрия. Одновременно происходило резкое ослабление или полное подавление голода: животные отказывались не только от сухарей, но и в ряде случаев от мяса.

Неоднозначность изменений той и другой мотивации под влиянием указанных препаратов свидетельствует о том, что нейромедиаторные механизмы голода и жажды различны. Вместе с тем, можно полагать, что формирование каждой из мотиваций связано с участием химически неоднородных структур, включающих как адрен-, так и до-

фаминергические образования. Иначе трудно было бы объяснить одинаковые изменения первичных мотиваций голода и жажды под влиянием лекарственных средств, стимулирующих и блокирующих адрен- и дофаминорецепторы мозга.

Известно, что ведущая роль в формировании и реализации двигательной программы принадлежит фронтальной коре, пирамидным и экстрапирамидным структурам (А. И. Шумилина, 1949, Н. А. Бернштейн, 1966). Считается, что экстрапирамидные образования имеют преимущественно дофаминергическую природу (О. Хорникийевич, 1966), а ретикулярная формация мозга — адренергическую (В. Г. Агафонов, 1956, др.).

С целью анализа участия адрен- и дофаминергических структур мозга в формировании сложного мотивационного поведения нами проведена еще одна серия экспериментов. Опыты проведены на 8 собаках с выработанными инструментальными реакциями выбора одного из двух различных подкреплений (сахари, вода) в соответствии с доминирующей мотивацией голода или жажды.

Установлено, что фенамин вызывал значительное увеличение количества инструментальных реакций, после выполнения которых собака не брала подкрепление. После введения l-ДОФА собака отказывалась идти в экспериментальную камеру, при включении сигнала прыгивала со станка, забивалась под станок, пугалась обычных раздражителей. Аминазин и галоперидол вызывали увеличение ошибочных и немотивированных реакций, уменьшали число переходов собаки от одного вида подкрепления к другому в течение опыта, снижали реакцию собаки на сигнал (животные не всегда подходили к педали, если и нажимали на педаль, то недостаточно сильно, не добиваясь подачи кормушки).

Полученные результаты показывают, что минимальные дозы использованных препаратов нарушали в первую очередь сложные формы поведения. Поскольку известно, что сложное поведение зависит прежде всего от деятельности фронтальной коры (А. И. Шумилина, 1949, Н. А. Шустин, 1957) нами проведено сопоставление эффектов указанных средств на поведение интактных и лобэктомированных собак в описанной выше ситуации выбора одного из двух различных подкреплений. Учитывая особую чувствительность ретикулярных и переднемозговых экстрапирамидных образований к адрен- и дофаминергическим средствам, а также возможность повышения их активности после удаления лобной коры (Ю. Конорский, 1957), можно было ожидать усиления или ослабления эффектов указанных препаратов на поведение оперированных животных.

Действительно, оказалось, что фенамин и l-ДОФА усиливали дефекты поведения, возникающие в результате удаления лобной коры: уменьшали число переходов от одного вида подкрепления к другому в течение опыта, увеличивали количество холостых и ошибочных реакций, резко усиливали стереотипию.

Причиной этих нарушений поведения могло быть ослабление регулирующего воздействия со стороны неокортекса и высвобождение адренергических ретикулярных и дофаминергических стриопаллидарных структур. В этом случае можно было рассчитывать на «улучшение» поведения после применения блокаторов адрен- и дофаминорецепторов мозга. Действительно, аминазин и в меньшей степени галоперидол нормализовали поведение лобэктомированных собак: увеличивали число переходов от подкрепления к подкреплению в течение опыта, уменьшали число холостых и межсигнальных инструментальных реакций.

Таким образом, полученные результаты показывают, что вследствие удаления лобной коры происходит повышение активности адрен- и в меньшей степени дофаминергических структур мозга.



## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЕНОТИАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С НЕКОТОРЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ АКЦЕПТОРАМИ

Т. М. ЗАЙЦЕВА, А. В. КОТОВ

Лаборатория физической химии, ЦАНИИ, Москва

Одной из гипотез возникновения шизофрении является накопление в организме большого серотонино- и адреналиноподобных веществ, что ведет к кислородному голоданию.

Высказываются предположения, что действие исследуемых лекарственных препаратов на организм связано с взаимодействием фенотиазинов с биологическими акцепторами, приводящим к образованию комплекса с переносом заряда. Таким образом, избыток серотонина или адреналина выводится из активного состояния.

Целью нашей работы являлось изучение взаимодействия фенотиазина и некоторых его производных (аминазина, пропазина и тиоридазина) с биологическими акцепторами серотонином и адреналином.

Исследование реакций проводилось с использованием метода УФ-спектроскопии.

Экспериментальная работа включала следующие этапы:

1. изучение УФ-спектров фенотиазиновых соединений, адреналина и серотонина;
  2. регистрация УФ-спектров «механических смесей», служащих материалом для сравнения;
  3. регистрация УФ-спектров «химических смесей»;
  4. анализ полученных кривых поглощения.
- Установлено, что адреналин и серотонин взаимодействуют с фенотиазинами, образуя комплексы с переносом заряда. Таким образом, одна из гипотез возможного механизма действия фенотиазиновых производных подтверждается опытами *in vitro*.

## ИЗЫСКАНИЕ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Е. Л. ПОПОВ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Экспериментальные методики, основанные на оценке противосудорожного эффекта, широко применяются в качестве отборочных тестов при скрининге фармакологических веществ, обладающих транквилизирующей активностью. Наиболее широкое применение имеют следующие противосудорожные тесты: электрошоковый, стрихниновый, коразоловый. С показателями, отражающими транквилизирующую активность соединений в наибольшей степени коррелирует противосудорожный эффект по коразоловому тесту. (Вихляев—Раевский). Менее распространен тиосемикарбазидовый тест, который применяется при изучении аналогов и производных гаммааминомасляной кислоты (ГАМК). По мнению Сьерославской (Польша) ГАМК выполняет роль естественного транквилизатора в мозгу. Тиосемикарбазид прерывает синтез ГАМК в мозгу, путем блокады глутаматдекарбоксилазы. Резкое падение количества ГАМК в мозгу приводит к судорогам. Поэтому способность соединений предупреждать развитие судорог, вызываемых тиосемикарбазидом, можно рассматривать в качестве косвенного показателя ГАМК—подобной активности.

С целью выбора оптимальной дозы тиосемикарбазид, изучалось его судорожное действие в зависимости от дозы. Мы использовали ТСК в дозах 16, 25, 32, 40 мг/кг при подкожном введении. Было установлено, что в контроле при дозе 16 мг/кг наблюдается последовательное развитие судорожной активности: миоклонические судороги (МК) появлялись через 60 минут, клонические (ТЭ) — 118 минут и гибель животных (ПЖ) — 385 мин., но 40% животных выживает до 24 часов и более. Доза ТСК 25 мг/кг вызывает МК—58 мин., ТЭ—67 мин., ПЖ — 150 мин., отдельные животные выживали до 24 часов. Доза ТСК 32 мг/кг вызывает МК №—50 мин., ТЭ—62 мин., и через 98 мин.

вызывает гибель всех животных. Доза ТСК 40 мг/кг вызывает МК через 41 мин., ТЭ — 54 мин., ПЖ — 57 мин. У 50% мышей МК не выражены. Поэтому для проведения опытов была выбрана доза равная 32 мг/кг, т. к. при ее введении в течение 50—100 минут наблюдается последовательное развитие судорожной активности и гибель животных, т. е. развивается наиболее яркая картина ТСК. Оценивалось три группы препаратов на противосудорожную активность по антагонизму с тиосемикарбазидом: производные триазола — препараты серии Т (Т-4, Т-6, Т-12 и т. д.), пиразолы — препараты серии ТКГ (ТКГ-6, ТКГ-7 и т. д.), производные ГАМК — препараты серии ФБ (ФБ-1, ФБ-2 и т. д.).

Для сопоставления изучались фенигама и оксибутират натрия, которые являются исходными для препаратов вышеперечисленных групп. Препараты вводились внутривенно в дозах 50, 100, 200 мг/кг за 30 минут до введения ТСК подкожно. Эти дозировки относятся к диапазону действующих доз известных транквилизаторов (триоксазин, мепротан, фенибут). Триазолы значимо не удлиняли латентный период до возникновения судорог по отношению к контролю, принятому за 100%. Бициклические пиразолы удлиняли латентный период от 145 до 400%. Производные ГАМК удлиняли латентный период от 170 до 290%. По результатам опытов для дальнейших исследований были отобраны: бициклические пиразолы — серия ТКГ (6, 7, 8, 9) и производные ГАМК — серия ФБ (1, 6, 7), по противосудорожному действию которых можно было предположить у них наличие транквилизирующей активности.

Следующей серией экспериментов было проведено испытание веществ, отобранных по тесту противосудорожной активности. По методике Кудрина—Полевого регистрировалась реакция страха и агрессивности при электростимуляции животных с частотой 60 ударов в 1 минуту и повышении напряжения тока на 1 вольт через каждые 15 секунд раздражения, одновременно регистрировались роговичный и ушной рефлекс, адинамия, двигательная активность каталепсия и боковое положение. Каждая доза препарата испытывалась на 10 парах животных и сравнивалась с контрольной группой из 10 пар.

В результате опытов было установлено, что наиболее активными по способности тормозить агрессивное поведение является: ТКГ-8 торможение на 6%, ТКГ-7, ТКГ-9 и ФБ-7 торможение на 5%, ТКГ-6 на реакцию агрессии у сгруппированных животных влияния не оказывает. По способности тормозить реакцию страха препараты располагаются следующим образом: ФБ-7 торможение на 35%, ТКГ-9 торможение на 25%, ФБ-6 торможение на 23%, ТКГ (6, 7, 8) торможение на 17%. При увеличении дозы препаратов порядок относительной активности сохраняется, достигая максимума в дозе 200 мг/кг.

Анализ полученного экспериментального материала позволяет сделать следующие выводы: а) Тиосемикарбазидный тест и тест драка отражают различные стороны действия психотропных веществ.

б) Отобраны активные соединения в классе производных пиразола и гаммааминомасляной кислоты.

## СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ АМИДОВ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИКОЛЕВЫХ КИСЛОТ

П. А. ПЕТЮНИН, М. С. МАШЕВСКАЯ, В. С. ЗАЛЕСОВ,  
Э. Г. КАРАВАЕВА

Пермский фармацевтический институт

В настоящее время в арсенале медицины имеется около десятка лекарственных препаратов (бензонал, триметин, дифенил, хлоракон и др.), обладающих противосудорожным действием.

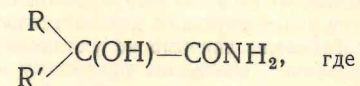
Однако, проблема получить противосудорожный препарат широкого спектра действия до сих пор не решена, хотя часто встречаются заболевания, связанные с нарушением Ц. Н. С. и сопровождающиеся судорогами (эпилепсия, болезнь Паркинсона и др.).

В связи с этим поиски новых противосудорожных средств и установление взаимосвязи химического строения с биологическим действием является актуальной задачей в химии лекарственных веществ.

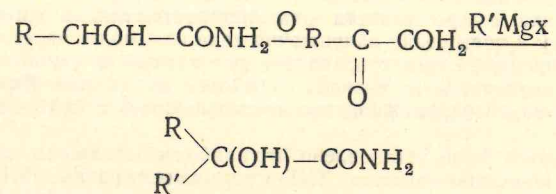


Ученые многих стран ведут поиски противосудорожных средств среди различных классов органических соединений: барбитуратов, гидантоинов, хиразолонов и ациклических амидов. По мнению большинства авторов признано, что для проявления противосудорожного действия в молекуле препарата должна присутствовать амидная группировка —CO—NH— в открытой или замкнутой цепи.

Целью наших исследований является целенаправленный синтез амидов дизамещенных гликолевых кислот и выявление среди них противосудорожного действия. Совместными усилиями химиков и фармакологов нашего института установлено, что наибольшей противосудорожной эффективностью обладают незамещенные амиды гликолевых кислот общей формулы:



R=R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, замещенный фенил, гетероциклы, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и т. д.  
Для синтеза незамещенных амидов гликолевых кислот разработан новый способ получения этих соединений, в основе которого лежит следующая схема:



Способ дает определенные преимущества перед существующими ранее методами: дает возможность разнообразить химическую структуру амидов этого класса, по этому способу можно синтезировать амиды с ассиметрическим углеродным атомом, способ технологически прост и дает хорошие выходы целевого продукта.

Все синтезированные амиды гликолевых кислот по физическим свойствам представляют из себя твердые кристаллические вещества, с разной температурой плавления. Строение амидов дизамещенных гликолевых кислот подтверждено элементарным анализом, встречным синтезом, ИК, УФ и ПМР — спектрами.

Амиды диарилгликолевых кислот обладают явлением галохромии, с минеральными кислотами образуют окрашенные соединения. Спектрофотометрическим методом изучены превращения амидов диарилгликолевых кислот, в системе серная кислота — вода. Определены величины pK<sub>R+</sub> и найдена корреляция их с δ-константами Брауна—Окамото (γ=0,9913ρ=—5,952, ρK<sub>R+</sub><sup>0</sup>=—13,869, S=0,069).

Изучена противосудорожная активность большинства соединений, установлена определенная взаимосвязь химической структуры с их действием.

## УЧАСТИЕ АМИНОКИСЛОТ В ПРОЯВЛЕНИИ БИОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА «СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО»

Л. И. СТЕКОЛЬНИКОВ, Т. П. ЛИТВИНОВА, Н. С. ИГНАТЬЕВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова,  
Всесоюзный научно-исследовательский институт мясной промышленности

Со времени развития академиком В. П. Филатовым учения о биогенных стимуляторах эта группа лечебных средств получила всеобщее признание. Особенно важна роль биостимуляторов в медицинской практике, где они дают действенные результаты при профилактике и лечении воспалительных процессов, бронхиальной астме, экземе, язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, переломах.

Данные о химической природе, механизме действия, способах получения и очистки препаратов биогенных стимуляторов не нашли должного отражения в литературе.

К числу известных биостимуляторов относится препарат «Стекловидное тело», получаемый в производственных условиях из глаз крупного рогатого скота и свиней, широко применяемый в глазной практике.

До настоящего времени не существует единого мнения о природе химических веществ, обуславливающих терапевтический эффект этого препарата. Высказывались предположения, что активность стекловидного тела проявляется за счет наличия в нем низкомолекулярных азотистых соединений.

Проведенное нами изучение химического состава «Стекловидного тела» позволило установить, что этот препарат содержит набор аминокислот, среди которых были обнаружены валин, аланин, цистеин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, лейцин, лизин, глицин, изолейцин, гистидин, треонин, серин и аргинин.

Принимая во внимание, что до последнего времени роль этих аминокислот в препарате оставалась неясной, нами была предпринята попытка исследовать значение аминокислот в проявлении биостимулирующего действия «Стекловидного тела». С этой целью был использован метод нанесения кожного дефекта на ушах кроликов, обычно применяемый для оценки препаратов биостимуляторов, основанный на ускорении регенерации мягких тканей при введении испытуемых образцов.

Работа проводилась на кроликах породы «шиншилла» обоего пола весом около 3 кг, находящихся на обычном кормовом рационе вивария. Каждому кролику препаном с диаметром режущей кромки 4 мм наносили дефект на участок уха, наиболее свободный от крупных кровеносных сосудов. Животных делили на группы (по 5 в каждой группе) и, начиная со следующего дня после операции, в течение трех дней первой группе вводили внутримышечно по 0,5 мл/кг веса препарата «Стекловидное тело», второй группе — искусственную смесь из 13 аминокислот, составленную в том же количественном соотношении, которое было выявлено при определении состава аминокислот на аминокислотном анализаторе, третьей группе — физиологический раствор. Через каждые два дня после нанесения дефекта размеры его регистрировали с помощью микроциркуля.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что в контрольной группе животных полное заживление раневой поверхности наступало на 35 день после операции. В то же время, заживление кожного дефекта у кроликов, которым вводили препарат «Стекловидное тело», наступало на 21 день, а у животных, получавших смесь аминокислот — на 19 день. Таким образом, был отчетливо выявлен биостимулирующий эффект «Стекловидного тела» и показано, что таким же действием обладают и аминокислоты. Этот факт, с нашей точки зрения, имеет определенное значение, поскольку позволяет поставить вопрос о стандартизации препарата по показателю наличия аминокислот, так как содержание этих соединений в готовом продукте является величиной постоянной. Вместе с тем выявление активной роли аминокислот в проявлении биостимулирующего действия позволит поставить вопрос о создании синтетических биологических стимуляторов направленного действия.

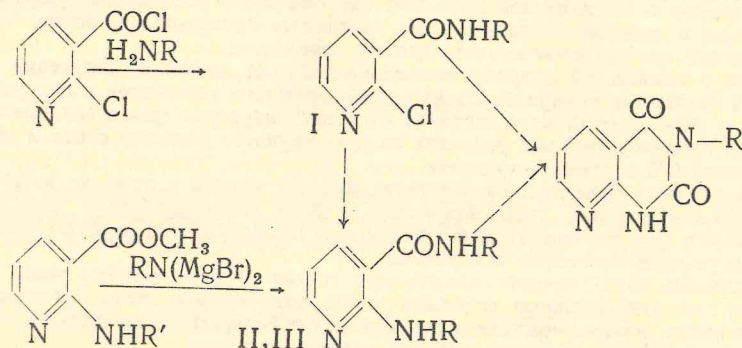


## СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 2-ХЛОР- И 2-АМИНОНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ

А. И. МИХАЛЕВ, В. П. ЧЕСНOKОВ, В. К. КУДРЯШОВА,  
В. С. ЗАЛЕСОВ, М. Е. КОНШИН, Ю. В. КОЖЕВНИКОВ

Пермский фармацевтический институт

С целью поиска противосудорожных соединений осуществлен синтез замещенных амидов 2-хлор (I)-, 2-амино (II)-, 2-алкил (арил) amino (III) никотиновых кислот.



Для I, II, III и IV R=Alk или Ar, для II R<sup>1</sup>=H; для III R<sup>1</sup>=Alk или Ar  
Показано, что замещенные амиды 2-хлорникотиновой кислоты (I) с хорошими выходами образуются при взаимодействии хлорангидрида 2-хлор-никотиновой кислоты с аминами. Амиды II и III получены реакцией метиловых эфиров соответствующих кислот с димазнезиламинами, а соединения III также при нагревании (140—150°) амидов I с алкил- или ариламинами.

Разработан новый способ синтеза 2, 4-диоксо-3-Р-1, 2, 3, 4-тетрагидро-пиридо-2, 3-пиримидинов (IV) — соединений с потенциальной биологической активностью взаимодействием амидов I или II с мочевиной при 195—200° без растворителя.

В опытах на белых мышах показано, что соединения I обладают противосудорожным действием по тестам: максимальному электрошоку и коразоловому. По силе действия они слабее фенобарбитала по тесту максимального электрошока в 8,2—32,4 раза, по коразоловому — в 5,2—11,2 раза; действие их развивается и снижается быстрее, чем у фенобарбитала. Противотреморным действием по никотиновому и ареколиновому тестам не обладают.

Соединения I менее токсичны, чем фенобарбитал в 2,7—11,4 раза. Условная терапевтическая широта у n-бутиламида 2-хлорникотиновой кислоты почти равна таковой фенобарбитала, у остальных меньше в 1,5—7,8 раза.

Все соединения I в высоких дозах угнетают центральную нервную систему: проявляют слабую противомикробную активность в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки — 1:1000—1:4000.

Соединения II обладают противосудорожной активностью по тестам максимальному электрошоку и коразоловому, а также слабое Н- и М-холинолитическое действие по никотиновому и ареколиновому тестам. Противосудорожная активность их в 7,7—19,3 раза меньше активности фенобарбитала и менее продолжительна. Острая токсичность п-толуида 2-аминоникотиновой кислоты равна таковой фенобарбитала, а у остальных соединений меньше в 1,8—3,7 раза. Условная терапевтическая широта их в 3—8 раз меньше, чем у фенобарбитала.

Поиски противосудорожных препаратов в ряду амидов 2-хлор и 2-аминоникотиновых кислот являются перспективными.

## О ВОЗМОЖНОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНЕРГИЗИРУЮЩЕГО И ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕГО КОМПОНЕНТОВ В СПЕКТРЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ИЗ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (ИМАО)

Н. И. КАПИТОНОВ

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

По современным представлениям в действии антидепрессантов можно выделить в качестве сопутствующих видов нейротропной активности энергизирующие и транквилизирующие свойства, которые находятся в определенном отношении к собственно антидепрессивному эффекту. Наличие транквилизирующего компонента обеспечивает высокую терапевтическую эффективность антидепрессантов при ажитированных депрессиях. Причем, чем значительнее этот компонент, тем выраженнее действие препарата. Антидепрессанты с выраженными энергизирующими свойствами с успехом применяют при астено-депрессивных и тревожно-депрессивных состояниях. Усиление же энергизирующего компонента в действии антидепрессанта может привести к ослаблению собственного антидепрессивного эффекта (Ф. Б. Березин, 1967).

Это положение нашло свое экспериментальное подтверждение при изучении антидепрессантов трициклической структуры (И. П. Лапин, 1969, 1970; Е. Л. Щелкунов, 1970; Ю. И. Вихляев, 1970 и др.).

Настоящее исследование проведено с целью выявления возможности выделения указанных выше компонентов в спектре действия ИМАО-зы, которые занимают важное место в ряду антидепрессантов и являются средствами выбора при лечении депрессивных состояний различного генеза. При этом были использованы известные ИМАО-зы-ипразид, трансамин, ветразин, а также ряд производных пиридилэтилгидразина (под шифрами КГФ-1, КГФ-2, КГФ-3) и стереоизомерный аналог трансамин-цисамин, синтезированный на кафедре органической химии (зав. акад. А. Н. Несмеянов) МГУ им. М. В. Ломоносова. По нашим данным (Н. И. Капитонов, И. В. Веревкина, 1968; В. З. Горкин и др. совм. с нами, 1967; А. Н. Кудрин, А. Н. Кост, 1964), соединения КГФ-1, КГФ-2, КГФ-3 и цисамин являются мощными ингибиторами МАО-зы. Все исследованные ИМАО-зы вводились мышам подкожно в дозах, полностью инактивирующих МАО-зу мозга и составляли для соединений серии КГФ, ветразина и цисамин 20 мг на кг, ипразид — 63 мг на кг, трансамин — 6,3 мг на кг веса животных.

Установлено, что активность ИМАО-зы на различных моделях экспериментальных депрессий ЦНС в сопоставлении с нейротропными эффектами по другим тестам, применяемым при изучении действия антидепрессивных веществ, можно рассматривать в сравнительном плане для двух рядов соединений, разделенных по признаку выраженности энергизирующего и транквилизирующего компонентов.

В ряд соединений с транквилизирующими свойствами можно отнести: цисамин, ветразин и КГФ-3, при курсовом (8-ми дневном) введении которых практически отсутствуют внешние признаки энергизирующего действия. В ряд соединений с выраженными энергизирующими свойствами мы отнесли: трансамин, ипразид, КГФ-1, КГФ-2, энергизирующее действие которых при курсовом введении проявляется в виде усиления спонтанной двигательной активности и повышения эмоциональной возбудимости животных.

Применение гексеналовой модели депрессии ЦНС (80 мг/кг, внутривенно) позволило выявить качественное различие между этими рядами ИМАО-зы. Так, соединения первого ряда — цисамин, ветразин и КГФ-3, при действии которых энергизирующий компонент в виде общего двигательного и эмоционального возбуждения отсутствует, пролонгируют наркотический эффект гексенала при курсовом введении сильнее, чем при однократном. Напротив, пролонгирующий эффект при курсовом введении ИМАО-зы с выраженным энергизирующим действием не увеличивается (трансамин) или даже снижается (ипразид, КГФ-1, КГФ-2) по сравнению с пролонгирующим эффектом, наблюдаемом после однократного введения этих же веществ.

Между тем, присутствие адренопозитивного компонента в действии изученных ИМАО-зы доказывается способностью их повышать «групповую» токсичность фенамина (5 мг/кг, подкожно) после однократного введения веществ. Причем, ИМАО с более



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРОВ НЕЙРО- И ПСИХО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПИРАЗОЛИЛ И ПИРАЗОЛИНИЛ- ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОВ

Л. Г. ПОЛЕВОЙ, Е. Л. ПОПОВ

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

В классе производных аминопиразола известны соединения, которые по характеру спектра фармакологического действия могут быть отнесены к транквилизаторам типа мепротана. У подобных соединений транквилизирующая активность, выявляемая в эксперименте на животных, сочетается со способностью расслаблять скелетную мускулатуру, потенцировать действие наркотических средств и оказывать противосудорожный эффект. Способность предупреждать миоклонический судорожный припадок у лабораторных животных при введении им коразола настолько характерна для действия многих транквилизаторов, что антагонизм с коразолом рассматривают как один из косвенных показателей транквилизирующей активности соединений. Однако не все транквилизаторы обладают противосудорожными свойствами и в спектре их действия не в одинаковой мере выражены различные виды фармакологической активности. Это служит основанием для изучения соотношения психотропных и нейротропных эффектов транквилизаторов, что необходимо для понимания механизма их действия, а также для установления общих и частных закономерностей между структурой и транквилизирующей активностью веществ. Без установления таких закономерностей невозможен направленный синтез транквилизаторов, сочетающих транквилизирующую активность с требуемым спектром фармакологического действия. Поэтому поиск и изучение транквилизирующих веществ, относящихся к одному и тому же классу химических соединений, но существенно различающихся по спектру нейрофармакологического действия, представляет как теоретический, так и практический интерес.

В указанном плане нами изучены пиразолил и пиразолинилзамещенные пиразолы, синтезированные в МГУ под руководством профессора А. Н. Коста, в том числе:

- 1) 3(5)-метил-5(3)-[3, 5, 5-триметилпиразолинил-1]-пиразол (П-94);
- 2) 3(5)-метил-5(3)-[3, 4, 5-триметилпиразолил-1]-пиразол (П-95);
- 3) 1-( $\alpha$ -ацетонилбензил)-3(5)-метил-5(3)-[3-метил-5-фенилпиразолинил-1]-пиразол (П-96);
- 4) 3(5)-метил-5(3)-[3, 4-диметилпиразолинил-1]-пиразол (П-97).

Для выявления транквилизирующей активности производных пиразола использована методика количественной оценки эмоциональной возбудимости животных на модели аффективно-оборонительного поведения мышей. Противосудорожная активность оценивалась по антагонизму с тиосемикарбазидом (32 мг/кг подкожно), судорожный эффект которого в значительной мере связан со снижением уровня гамма-аминомасляной кислоты в мозгу животных в результате торможения глутаматдекарбоксилазы. Так же как и в случае применения коразола, начало судорожного действия тиосемикарбазида характеризуется миоклоническим припадком, возникновение которого связывают с активностью нейрофункциональных структур лимбической системы, играющей важную роль в регуляции эмоционального поведения. Производные пиразола вводились мышам внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг за 30—40 минут до определения эффекта.

Исследованные производные пиразола оказались активными на модели аффективно-оборонительного поведения мышей. Препараты приблизительно в одинаковой степени тормозили у животных реакцию страха, что выражалось в уменьшении «индекса страха» при применении П-94, П-95, П-96 и П-97 соответственно до 0,8; 0,8; 0,86 и 0,78. Контрольное значение «индекса страха» составило 1,03. Способность тормозить у мышей реакцию ярости была выражена в одинаковой степени у препаратов П-95, П-96 и П-97. «Индекс агрессивности» при их применении составил соответственно 0,89; 0,88 и 0,89 при контрольном его значении 0,94. В отличие от указанных пиразолов препарат П-94 в испытанной дозе полностью лишен способности тормозить агрессивное поведение мышей. «Индекс агрессивности» при применении П-94 составил 1,02.

Результаты первой серии экспериментов показали, что препарат П-94 заметно выделяется среди других испытанных производных пиразола характером транквилизиру-

выраженным энергизирующим компонентом обладают большим адренопозитивным действием, в то время как у ИМАО с транквилизирующими свойствами этот эффект имеет меньшую выраженность. Мало того, адренопозитивный эффект всех исследованных изученных соединений кумулирует, что показано с помощью аминазиновой модели депрессии ЦНС (3,2 мг/кг, внутривентрикулярно). Действительно, все изученные вещества усиливают гипотермический эффект аминазина при однократном их введении за 4 часа и за 8 суток, но ослабляют его при курсовом введении.

Активность соединений на резерпиновой модели депрессии ЦНС относится большинством авторов (М. Д. Машковский, 1959; Полежаева, 1969; Pletscher и др., 1960; Biel и др., 1964 и др.) к существенным признакам антидепрессивной активности. По антирезерпиновому тесту изученные ИМАО можно расположить в порядке убывания активности следующим образом: соединения с транквилизирующим компонентом действия — дисамин, ветразин, КГФ-3; соединения с энергизирующим компонентом — трансамин, ипразид, КГФ-1, КГФ-2. При этом, у соединений с транквилизирующим компонентом действия параллельно меняется выраженность М-холинэргических свойств (ареколиновый тест), в то время как у соединений с энергизирующим действием закономерной связи между антирезерпиновой активностью и М-холинэргическим эффектом не обнаружено.

Можно предположить, что энергизирующий эффект ИМАО в значительной мере обусловлен их влиянием на накопление в мозге гликогена и АТФ (А. В. Палладин, 1965), а также их способностью повышать активность сукцинатдегидрогеназы (А. Н. Кост, К. С. Шадурский и др., 1967). Последняя, как известно, является важнейшим участником цикла трикарбоновых кислот.

В связи с этим можно полагать, что присутствие транквилизирующих свойств в спектре действия изученных ИМАО закономерно влияет на другие виды их нейрофармакологической активности, способствуя повышению избирательности антирезерпинового и М-холинэргического действия с одновременным ослаблением относительной выраженности адренопозитивного компонента.

Обсуждаемые фармакологические эффекты были вызваны ИМАО в дозах, полностью инактивирующих МАО. Это может указывать на то, что между психо- и нейрофармакологическими эффектами ИМАО и степенью блокады фермента, катализирующего окислительное дезаминирование биогенных аминов, прямой связи нет. Однако значительное повышение содержания биогенных аминов в мозге экспериментальных животных, вызванное изучаемыми ИМАО (Н. И. Капитонов, Т. Д. Большакова, Л. С. Бассалык, Т. И. Лукичева, 1967, 1969), делают естественной попытку связать их с другими нейрофармакологическими эффектами, существенными для предоказания антидепрессивной активности новых веществ. Все исследуемые ИМАО в значительной мере способствовали накоплению в мозге серотонина. Но наибольшее накопление этого нейромедиатора наблюдалось под влиянием группы ИМАО с транквилизирующим компонентом. Это обстоятельство может указывать на активацию серотонинергических процессов в ЦНС. Биологический предшественник серотонина 5-окситриптофан (в дозах от 50 до 300 мг/кг, внутривентрикулярно) в наших опытах вызывал у мышей седативный эффект, гипотермию и угнетение спонтанной агрессивности. Причем эти эффекты 5-окситриптофана усиливались на фоне предварительного введения ИМАО. Эти факты указывают на возможность повышения транквилизирующей активности антидепрессивных средств параллельно усилению серотонинергических эффектов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы моноаминоксидазы так же, как и трициклические антидепрессанты, могут иметь в своем нейрофармакологическом спектре в качестве сопутствующих преимущественно транквилизирующие или энергизирующие свойства. Характер проявления этих свойств в значительной мере определяется оптимальным сочетанием активности холино-адрено-серотонинергических и других нейромедиаторных систем. Полученные данные могут расширить круг показаний для ингибиторов моноаминоксидазы в клинике и сделать их более дифференцированными.



ющего эффекта, отличаясь способностью более избирательно тормозить пассивно-оборонительный компонент эмоционального поведения животных, не влияя при этом на активно-оборонительный компонент поведения, связанный с активными действиями.

Во второй серии экспериментов установлено, что по антагонизму с тиосемикарбазидом препарат П-94 обладает незначительной активностью, увеличивая латентный период возникновения миоклонического припадка лишь на 45%. Остальные препараты оказались значительно активнее, причем наибольшей активностью обладал препарат П-95, увеличивавший латентный период возникновения миоклонических судорог на 300%.

Для дальнейшего более детального сравнительного анализа спектров нейрофармакологической активности были отобраны препараты П-94 и П-95. При этом в опытах на мышцах изучалось влияние указанных препаратов на ориентировочно-исследовательское поведение животных в четырехсекционной камере на установочные рефлексy, на температуру тела и на мышечный тонус по тесту «вращающегося стержня». Изучалось также влияние препаратов на судорожное действие коразола (85 мг/кг внутривенно) и стрихнина (1 мг/кг внутривенно), влияние на наркотическое действие тиопентала (35 мг/кг внутривенно), а также на токсичность соединений. Оба препарата изучались в диапазоне доз 50—500 мг/кг при внутрибрюшинном введении с интервалом между логарифмами доз 0,1.

Эксперименты показали, что для спектра нейрофармакологического действия препарата П-94 характерна способность тормозить ориентировочно-исследовательское поведение, вызывать у мышей кататонию, потенцировать наркотическое действие тиопентала при отсутствии антагонизма с коразолом и стрихнином. В нетоксических дозах П-94 не влияет на установочные рефлексy, не нарушает координации движений, не снижает мышечный тонус и не угнетает дыхания. Максимально переносимая доза составила для него 400 мг/кг.

Для препарата П-95 характерны антагонизм с коразолом и стрихнином и синергизм с тиопенталом. При увеличении доз П-95 последовательно тормозит ориентировочно-исследовательское поведение, затем установочные, ушной и, в более высоких дозах, роговичный рефлексy. В дозах, не вызывающих торможение установочных рефлексов, П-95 обладает гипотермическим действием. Максимально переносимая доза для препарата П-95 также составила 400 мг/кг.

Следовательно, замена ароматического гетероцикла в 3-м положении пиразольного ядра (П-95) на неароматический гетероцикл (П-94) приводит к исчезновению противосудорожных и миорелаксирующих свойств, что сопровождается повышением избирательности транквилизирующего эффекта в отношении эмоции страха.

Таким образом, на примере производных пиразола показано, что в одном химическом классе могут быть получены транквилизаторы с качественно различными спектрами нейрофармакологического действия. Принципиальная возможность создания различных типов транквилизаторов — с направленностью транквилизирующего эффекта преимущественно на тревогу и страх или преимущественно на агрессивность, а также возможность создания транквилизаторов с широким и узким спектрами нейрофармакологического действия являются важными положениями для теории направленного синтеза транквилизаторов.

## УЧАСТИЕ РЕЦЕПТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ЖИВОТНЫХ

А. Н. КУДРИН, Л. Г. ПОЛЕВОЙ, А. И. ГРОМОВ

Электроболевое раздражение вызывает у животных эмоциональное возбуждение, сопровождающееся развитием оборонительных реакций страха и агрессивности, интеграция которых осуществляется с помощью структур мозга, имеющих самую различную рецепторную химическую природу. В нашей работе проведен фармакологический анализ роли и взаимоотношений М-, Н-холинергических и адренергических механизмов мозга в регуляции эмоционального состояния животных и развития оборонительных реакций страха и агрессивности. Для этого с помощью различных психо- и нейротроп-

ных средств мы изменяли оборонительные эмоциональные реакции и одновременно определяли функциональную активность М- и Н-холинергических рецепторов мозга с помощью их стимуляторов ареколина и никотина.

Методики исследований. Опыты проведены более чем на 6000 белых мышей. Эмоциональные оборонительные реакции страха и агрессивности вызывали у попарно сгруппированных животных по разработанной в нашей лаборатории методике (А. Н. Кудрин—Л. Г. Полевой, 1967) с помощью прерывистого переменного тока, нарастающего в пределах от 0 до 25 вольт на 1 вольт через каждые 15 сек. при оптимальной частоте импульсов — 60 в минуту. У мышей последовательно возникали эмоциональные оборонительные реакции: при меньшем напряжении — реакция страха, при дальнейшем увеличении напряжения — реакция агрессивности. Регистрировали пороги в вольтах реакции страха и агрессивности до и через определенное время после введения препаратов. О влиянии веществ на оборонительное поведение судили по изменению порогов в вольтах реакций страха и агрессивности. Особенностью методики является регистрация сразу двух, качественно неоднозначных оборонительных реакций — страха и агрессивности, что позволяет производить оценку общего уровня этих реакций и соотношения между ними.

Состояние М- и Н-холинергических механизмов мозга оценивали путем определения 50% пороговых треморных доз (ТД<sub>50</sub>) соответственно ареколина и никотина при внутривенном введении (Л. Г. Полевой, 1970).

Применяя различные, специальным образом подобранные комбинации веществ, изменяющих состояние М- и Н-холинергических и адренергических систем мозга, мы получили данные, которые позволяют предложить нижеследующую схему взаимоотношений этих рецепторных механизмов мозга, принимающих участие в развитии оборонительных эмоциональных реакций страха и агрессивности.

Состояние эмоциональных реакций страха и агрессивности регулируется с участием двух противодействующих систем: тормозной и активирующей. Обе системы находятся в обоюдных антагонистических отношениях: торможение одной из систем вызывает преобладание тонуса другой, и, наоборот, активация одной системы тормозит другую. Специфическое торможение реакций страха и агрессивности при угнетении активирующей и активации тормозной систем наблюдается, например, при воздействии умеренных доз нейролептиков и транквилизаторов. Подавление реакций страха и агрессивности может происходить и при общем неспецифическом действии больших доз угнетающих веществ, вызывающих торможение всех функций мозга, в том числе деятельности и активирующей и тормозной систем.

Усиление поведенческих реакций страха и агрессивности наступает при возбуждении активирующей системы и одновременном снижении тонуса тормозной.

Угнетающее влияние тормозной системы на оборонительное поведение осуществляется через возбуждение М-холинергических рецепторов, а активирующее влияние на оборонительное поведение активирующей системы опосредуется через возбуждение адренорецепторов. И в тормозной и в активирующей системах имеются также Н-холинергические рецепторы, которые в обеих системах имеют неодинаковые свойства. Так, Н-холинергические рецепторы тормозной системы находятся в обоюдных синергических отношениях с М-холинергическими рецепторами и блокируются сильнее всего центральным никотинолитиком аминопиразолом П-28. Н-холинергические рецепторы активирующей системы находятся в обоюдных синергических отношениях с адренорецепторами и блокируются сильнее центральным никотинолитиком изопропином. Обоюдное антагонистическое взаимодействие между тормозной и активирующей системами осуществляется через Н-холинергические рецепторы. Увеличение тонуса активирующей или тормозной системы может происходить путем возбуждения соответствующих Н-холинергических рецепторов. Например, возбуждение Н-холинергических рецепторов тормозной системы, вследствие наличия синергических взаимоотношений, приводит к возбуждению М-холинергических рецепторов, что в конечном итоге вызывает поведенческое торможение. Поведенческое торможение может быть получено и при прямом возбуждении М-холинергических рецепторов. Усиление тонуса активирующей системы может быть получено подобным способом — как при прямой активации адренорецепторов, так и при возбуждении их через Н-холинергические рецепторы.

В справедливости вышесказанной схемы нас убеждают многие факты. Фенамин, одним из механизмов действия которого является возбуждение адренорецепторов мозга, как известно, усиливает оборонительные реакции животных. Наоборот, блокада адренергических рецепторов мозга нейролептиками, адrenoблокаторами тормозит эмоци-



ональные реакции. Прямое возбуждение М-холинорецепторов ареколином в дозах 2—8 мг/кг п/к вызывало сильнейшее торможение реакций страха и агрессивности. Блокада же М-холинорецепторов мозга амизилом и циклодолом приводила к усилению реакции страха. Известно, что М-холинорецепторы в больших дозах вызывают у животных возбуждение, напоминающее фенаминовое. Деление Н-холинорецепторов на две группы подтверждается в опытах с применением никотинолитиков. Так, аминопразол П-28, блокируя Н-холинорецепторы тормозной системы, вызывал заметное усиление реакций страха и агрессивности. Изоприн подобным действием не обладал. Различия в действии изоприна и П-28 особенно четко проявлялись на фоне одновременного применения эзерина. Эзерин, вызывая накопление эндогенного ацетилхолина, приводил к одинаковому возбуждению обеих систем — тормозной за счет возбуждения и М- и Н-холинорецепторов, активирующей системы вследствие возбуждения ее Н-холинорецепторов, а, следовательно, и адренорецепторов. Эзерин при этом не изменял оборонительных реакций животных. На фоне эзерина блокада Н-холинорецепторов тормозной системы аминопразолом П-28 не изменяла реакций страха и агрессивности, так как сохранялось возбуждение М-холинорецепторов. Применение изоприна на фоне эзерина, блокировало возбуждение Н-холинорецепторов активирующей системы, что вызывало торможение адренорецепторов. В этом случае преобладание тонуса М-холинорецепторов приводило к сильному угнетению оборонительных реакций страха и агрессивности.

Таким образом, состояние оборонительных реакций является интегральным результатом взаимодействия тормозной М-холинергической и активирующей адренергической систем.

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ БОЛЕЕ СТРОГОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВ НАСЕЛЕНИЮ БЕЗ РЕЦЕПТА

Л. К. ВАСИЛЬЕВА

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Проблема побочного действия лекарств и предупреждения этого действия является весьма актуальной во всем мире. К числу причин, способствующих проявлению побочного действия лекарств, относятся: случайные, беспорядочные приемы лекарств, недостаточная дозировка, кратковременные или чересчур длительные курсы лечения, применение современных активных лекарственных средств при нетяжелых заболеваниях или в качестве симитоматических средств. Имеет значение и состояние организма: нервно-психическое перенапряжение, перенесенные инфекционные заболевания и ряд других причин способствуют проявлению побочного действия лекарств. Повышению чувствительности к лекарствам способствует аллергизация населения, вызываемая рядом социально-обусловленных факторов, а также применение многих лекарств одновременно. Частота лекарственных осложнений и тяжесть их течения прямо пропорциональны количеству одновременно применяемых лекарственных средств: с увеличением их количества с 5 до 20 частота болезни возрастает с 1,5 до 60%, а летальность с 2 до 10%. (Северова Е. Я., 1968).

В СССР с 1973 года в качестве Всесоюзного организационно-методического центра по изучению побочного действия лекарственных средств функционирует Отдел учета, систематизации и экспресс-информации. Он находится при Всесоюзном научно-исследовательском институте медицинской техники МЗ СССР. Отдел занимается выявлением, регистрацией, анализом и систематизацией побочного действия лекарств. Он представляет в соответствующие инстанции материалы для изменения инструкций о применении лекарственных средств, улучшения их качества, а также для запрещения применения некоторых препаратов в медицинской практике. Отдел знакомит медицинскую общественность с вопросами побочного действия лекарств, участвует в издании информационных материалов и научных обзоров по побочному действию отечественных и зарубежных лекарственных средств. Анализ материалов центров по лечению отравлений и станций скорой помощи показывает, что медикаменты являются одним из наиболее часто встречающихся факторов, вызывающих отравления. Отравления меди-

каменами составляют 30% всех случаев отравлений. Процент госпитализации при отравлениях медикаментами — около 25%. Многие из медикаментов, явившихся причиной острых отравлений, отпускаются без рецепта, широко доступны населению и считаются и недогадываемыми, как например: амидопирин, анальгин, бриллиантовый зеленый, борная кислота, валидол, витамин В (комплекс), калия перманганат, капли Зеленина, капли нашатырно-анисовые, перекиси водорода раствор, поливитамины, раствор йода спиртовой, уродан, фенацетин и другие — всего около 40 наименований.

На 1 Всесоюзном и 2 Всероссийском съездах фармацевтов нами ставился вопрос о пересмотре регламента, определяющего перечень лекарств, которые можно отпускать без рецепта врача. В 1973 г. приказом Министра здравоохранения СССР № 571 от 30 июля 1973 г. был утвержден новый «Ассортимент готовых лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача». Мы проанализировали эти два регламента. Результаты сравнения показывают, что количество наименований лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача, в 1973 г. увеличилось по сравнению с 1957 г. с 281 до 349. Увеличение количества лекарственных средств можно объяснить значительным расширением номенклатуры лекарственных средств за этот период, увеличением выпуска продукции медицинской промышленности и повышением удельного веса готовых лекарственных средств, отпускаемых из аптек, до 81,6% в 1973 г. Издание единого документа, определяющего перечень лекарств, которые можно отпускать населению без рецепта, несомненно, положительное явление. Однако, с нашей точки зрения, этот документ имеет ряд недостатков. Нами установлено, что в новый «Ассортимент» включены лекарственные средства, имеющие надпись на упаковке в различных вариантах: «Применять по назначению врача», «Применять по указанию врача», «Применять по предписанию врача». Это — альмагель, олиметин, декаминовая мазь, вирапин, галазолин, линетол и др. Наряду с этим, многие лекарственные средства, которые разрешены к отпуску без рецепта врача, дают тяжелые побочные явления, например: амидопирин, анальгин, ацетилсалициловая кислота, салициловый натрий, фенацетин, скипидар; лекарства, содержащие змеиный и пчелиный яды; синтомициновая эмульсия, мази, присыпки и капли с антибиотиками и сульфаниламидными препаратами; этакридин, анестезин, ртутные мази, деготь и дегтярные мази, препараты йода и другие.

Проведенный нами на базе аптек Москвы и Московской области эксперимент позволил установить, что такие наиболее широко используемые населением лекарственные средства, как анальгин, амидопирин, ацетилсалициловая кислота, принимаются, как правило, по собственному усмотрению. Регистрация отпуска этих препаратов из аптек показала, что рецепты предъявлялись: на амидопирин — в 7% от всего количества отпусков; на анальгин — в 9% и на ацетилсалициловую кислоту — в 14%.

На основании изложенного, считаем целесообразным при пересмотре «Ассортимента лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача»:

1. Более тщательно отбирать лекарственные средства, учитывая возможность, частоту и силу их побочного действия.
2. Исключить лекарственные средства, имеющие указание: «Применять по назначению врача», «Применять по указанию врача», «Применять по предписанию врача».

## О КРИТЕРИЯХ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ПРЕПАРАТОВ НА СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГРУППЫ В СИСТЕМЕ ДОВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ДО БОЛЬНОГО

П. В. ЛОПАТИН

Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Дифференциация лекарственного арсенала на отдельные группы, в отношении которых введены специальные требования по учету, хранению, приготовлению, отпуску, транспортировке и обезвреживанию имеет огромное значение как для сотрудников лечебных учреждений, так и для системы лекарственного обеспечения населения, включая медицинскую промышленность.



Практически каждый медицинский и фармацевтический работник ежедневно сталкивается с вопросами, регламентируемыми такой дифференциацией и она существенно влияет на производительность труда, быстроту оказания лекарственной помощи, затраты на оборудование, содержание помещений, транспорт и т. п.

В отдельных случаях отнесение лекарств к тем или иным группам имеет социальное значение. Известны, например, последствия бесконтрольного отпуска за рубежом некоторых средств, вызывающих пристрастие, сульфаниламидов, антибиотиков, контергана и др. Однако, до сих пор, несмотря на очевидную актуальность и важность проблемы нет четко сформулированных критериев выделения специальных групп и отнесения к ним конкретных лекарственных веществ и препаратов (включая готовые лекарства).

В качестве таких критериев предлагаются:

1. Широта фармакологического действия, оцениваемая, например, по отношению средней смертельной дозы к средней эффективной дозе.
2. Наличие противоядий и методик лечения отравлений.
3. Возможность пристрастия.
4. Возможность появления при бесконтрольном отпуске и применении лекарственных устойчивых штаммов вирусов, микроорганизмов, грибов, являющихся возбудителями болезней.
5. Вероятность радиомиметического действия.
6. Вероятность ошибок при изготовлении, отпуске и применении влекущих отравление.

Эти критерии позволяют прежде всего решить вопрос в принципе: следует ли специально регламентировать систему доведения лекарства до больного или нет. Более сложным оказывается вопрос дифференциации лекарственного арсенала на группы, в отношении которых должна предусматриваться такая регламентация.

В настоящее время в СССР и в большинстве стран выделяют три группы: список А (с подгруппой особо ядовитых веществ), список Б (сильнодействующие вещества) и прочие лекарства, для получения которых необходим рецепт. Такая дифференциация уже сейчас не удовлетворяет потребностям здравоохранения, она не учитывает появление новых типов лекарств, например, противоопухолевых, которые при использовании терапевтических доз часто имеют выраженное побочное действие, обладают специфическими фармакологическими характеристиками (мутагенность, тератогенность) и т. п.

Многие лекарства, относящиеся к списку Б по Госфармакопее X изд., отпускаются без рецепта, для отпуска других требуется рецепт, для третьих рецепт, оформленный как для веществ списка А.

Предлагается выделить следующие группы из всего арсенала лекарственных агентов:

#### класс А, объектов, требующих особого внимания

Группа А—1. Лекарственные вещества, препараты и готовые лекарства, вызывающие пристрастие.

Группа А—2. Лекарственные вещества, препараты и готовые лекарства, с возможностью радиомиметического действия (в том числе большинство алкилирующих противоопухолевых веществ).

Группа А—3. Лекарственные вещества, препараты и лекарства, не имеющие противоядий и методик лечения отравлений и, у которых небольшая широта фармакологического действия.

#### Класс Б, объектов, требующих повышенного внимания

Группа Б—1. Лекарства, бесконтрольный отпуск и употребление которых может привести к появлению опасных штаммов микроорганизмов, грибов, вирусов.

Группа Б—2. Лекарственные вещества, препараты и некоторые готовые лекарства при изготовлении, отпуске и применении которых вероятны ошибки, влекущие возможность серьезного отравления и стойкие функциональные расстройства организма.

При отнесении конкретных лекарственных веществ, препаратов и готовых лекарств к указанным группам ни в коем случае нельзя необоснованно расширять списки объектов, требующих повышенного и особого внимания. Чрезмерное, необоснованное расширение этих классов значительно затруднит работу как врачей, так, особенно, фарма-

цевтов. Поэтому целесообразно большинство готовых лекарственных форм заводского изготовления, содержащих вещества группы Б—2 в эту группу не включать, а в группу Б—1 не включать лекарственные вещества, а внести только готовые лекарственные формы, которые используются населением.

Представляется целесообразным ввести регламентацию прописывания, приготовления, отпуска, транспортировки, хранения, учета, списывания и уничтожения по каждой из рассмотренных пяти групп.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБНОЙ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ПЕРЕД СТЕРИЛИЗАЦИЕЙ И ПИРОГЕННОСТИ ГОТОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

З. Н. ПОБЕРЕЖНАЯ, Г. Я. КИВМАН, Г. А. САПОЖНИКОВА,  
В. Н. ЧАБАН

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации  
и контролю лекарственных средств МЗ СССР, Москва

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что может существовать зависимость между количеством и видом микроорганизмов в растворах для инъекций перед стерилизацией путем автоклавирования и пирогенностью готовых препаратов.

Проведенные нами исследования с различными микроорганизмами — суспендированными в 0,9% растворе хлорида натрия, показали, что все микроорганизмы обуславливали пирогенность раствора в количестве более  $10^6$  на 1 мл. Не обнаружено значительных различий между видами взятых для исследования микроорганизмов и их количествами, определяющими пирогенность инъекционных растворов.

Установленные закономерности в настоящее время изучаются с использованием других лекарственных средств.

Полученные данные позволяют предвидеть пирогенность инъекционных растворов уже в процессе приготовления до стерилизации.

### ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В *n*-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДАХ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В. С. ШКЛЯЕВ, В. И. ПАНЦУРКИН  
Пермский фармацевтический институт

Хотя механизм анестезии в настоящее время можно считать в основных чертах установленным, далеко не все вопросы являются решенными. В первую очередь это относится к механизму действия анестетиков на молекулярном уровне и к установлению относительной роли факторов, определяющих количественные различия в силе анестетиков.

С целью выяснения распределения электронной плотности, влияющего, надо полагать, на анестетическую активность амидов бензойной кислоты общей формулы  $n-RC_6H_4CONH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ , где  $R=H, CH_3, CH_3O, NH_2, Br, Cl, NO_2$ , исследованы их ИК-спектры и основность диэтиламиногруппы.

Константы ионизации оснований, определенные методом потенциометрического титрования 0,1 н  $HClO_4$  в абсолютном этаноле, свидетельствуют о существенном влиянии заместителя в *n*-положении ароматического ядра на основность диэтиламиногруппы. Учитывая значительную удаленность заместителей от реакционного центра, наиболее вероятным путем передачи электронного влияния является выявленная для данных соединений внутримолекулярная водородная связь (ВВС) типа  $>N-H \cdots N(C_2H_5)_2$ . Значения  $pK_a$  при этом вполне удовлетворительно коррелируют с константами Гаммета  $\sigma$ .



Учитывая, что большинство известных в настоящее время биологически активных веществ взаимодействует с рецепторами за счет более лабильных, легко разрушающихся связей — ионных, водородных, вандерваальсовых, наличие внутримолекулярного взаимодействия, связывающего активный центр — диэтиламиногруппу, может сказаться на проявлении веществом биологической активности.

Исходя из полученных данных, можно предложить объяснение различия активности исследуемых соединений.

Электроноакцепторные заместители, уменьшая электронную плотность на карбониле, способствуют упрочению ВВС и, тем самым, уменьшению основности диэтиламиногруппы, что противодействует активности. Электронодонорные заместители, наоборот, увеличивают электронную плотность на карбониле. При этом ослабляется ВВС, что ведет к увеличению основности диэтиламиногруппы. Увеличение основности реакционных центров — карбонила и диэтиламиногруппы — приводит к усилению активности.

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ВИТАМИНА Д

А. Г. МИЛОСЕРДОВА, Э. А. ПЕТРОВА, Н. П. НЕУГОДОВА

Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации  
и контролю лекарственных средств МЗ СССР

Витамин Д (эргокальциферол или витамин Д<sub>2</sub> и холекальциферол или витамин Д<sub>3</sub>) чрезвычайно широко используется для профилактики и лечения рахита.

Согласно принятым в СССР нормам, суточная потребность в витамине Д у детей, а также беременных и кормящих женщин составляет 500 МЕ. Близкая цифра (400 МЕ) приведена в материалах ФАО—ВОЗ. Однако еще не изжит тенденция использования для профилактики рахита гораздо более высоких доз витамина Д. Нередки случаи применения завышенных доз витамина Д для лечения рахита. Подобное использование препаратов витамина Д чревато опасностью Д-витаминной интоксикации (Д-гипервитаминоза).

В настоящей работе проведено сравнительное исследование токсичности высоких доз различных лекарственных форм витамина Д. Опыты проводили на крысах-самцах линии Вистар. Для оценки степени токсичности использовали следующие показатели: динамику веса животных в процессе эксперимента, содержание кальция и фосфора в сыворотке крови, степень кальцификации мягких тканей (почек и сердца).

Исследован Д-гипервитаминозный эффект эргокальциферола и холекальциферола. В наших опытах выяснилось, что холекальциферол токсичнее эргокальциферола. Уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и степень кальцификации почек и сердца была значительно выше у крыс, получавших холекальциферол.

Следующим этапом работы явилось сравнительное исследование токсичности различных лекарственных форм эргокальциферола, кроме тех, которые выпускаются специально для физиологической профилактики рахита и применяются в малых дозах, что исключает возможность Д-гипервитаминоза (например, драже эргокальциферола, содержащее 500 МЕ, поливитаминный препарат «Гендевит»).

Во всех опытах в качестве препарата, с которым проводилось сравнение, использовали раствор эргокальциферола в подсолнечном масле.

В опытах с пропиленгликолевыми и масляными растворами оказалось, что животные, которым вводили только растворители, одинаково прибавляли, а животные, получавшие аналогичные растворители, содержавшие эргокальциферол, одинаково теряли в весе.

При исследовании биохимических показателей существенной разницы в степени токсичности пропиленгликолевых и соответствующих масляных растворов витамина обнаружено не было.

При исследовании токсического действия спиртового раствора эргокальциферола, 30% животных, получавших спирт (0,1 мл на 100 г веса) погибло в течение 6 дней опыта, остальные прибавляли в весе медленнее, чем крысы, получавшие масло. При введе-

нии крысам спиртового раствора эргокальциферола погибло также 30% животных, а оставшиеся в живых теряли в весе несколько больше, чем животные, получавшие масляный раствор эргокальциферола.

Токсичность самого этилового спирта несколько затрудняет интерпретацию полученных результатов. Однако учитывая то, что по специфическим показателям Д-гипервитаминозного действия достоверных различий в опытах со спиртовым и масляным растворами эргокальциферола не выявлено, можно полагать, что эти лекарственные формы не различаются по степени токсичности, вызываемой эргокальциферолом.

При сравнении токсического эффекта видеина и масляного раствора эргокальциферола оказалось, что у животных, получавших видеин, степень кальцификации почек и сердца была значительно более высокой, чем у крыс, получавших раствор эргокальциферола в масле.

Близкие результаты были получены при исследовании степени токсичности раствора эргокальциферола в молоке.

Исходя из приведенных данных и учитывая то, что видеин представляет собой комплекс эргокальциферола и казеина, можно полагать, что компонентом молока, повышающим Д-гипервитаминозное действие эргокальциферола, является белок.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗДРАЖАЮЩЕГО И СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЛАНОЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНОГО ГИДРОЛИНА ПРИ КОЖНОЙ АППЛИКАЦИИ НА МОРСКИХ СВИНКАХ

В. Н. ЛИ, Е. А. ИЕВЛЕВА, А. А. НЕМЕНКО,

В. Г. ЧЕРКАЕВ, В. Н. БУШУЮЩИЙ

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

У некоторых людей ланолин вызывает аллергическую реакцию кожи. Одни исследователи указывают, что ланолин обладает сенсibiliзирующим действием, но эти авторы не показывают за счет каких физико-химических свойств или групп проявляется подобное действие. Другие исследователи установили, что аллерген в ланолине находится в спиртовой фракции и, видимо, относится к соединениям с оксигруппами, не являющимися основными компонентами шерстяного жира.

Во Всесоюзном научно-исследовательском институте синтетических и натуральных душистых веществ (ВНИИСНДВ) был усовершенствован технологический процесс производства ланолина с использованием в качестве коагулянта кальцинированной соды.

Для биологической характеристики, полученного очищенного ланолина мы экспериментально изучили его влияние на реактивность кожи морских свинок по методике, разработанной в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (ЦКВИ), с целью разрешить вопрос в отношении причины аллергической реакции обычного ланолина.

Мы установили, что ланолин, полученный путем содовой рафинации, не обладал аллергизирующим действием, хотя по основным показателям он соответствовал обычному фармакопейному ланолину.

Таким образом, по результатам биологических испытаний, проведенных нами с двумя типами ланолина, можно сделать предварительное заключение, что фармакопейный ланолин оказывал аллергизирующее действие не за счет высокой кислотности, а за счет присутствия в нем следов соединений хлора и серы. Следует при этом отметить, что в нашей промышленности в настоящее время при очистке шерстяного жира используют серную кислоту в качестве коагулянта, а в качестве окислителя — бертолетовую соль или гипохлорит натрия. Используемые при этом способе реагенты неудобны в обращении и агрессивны, а попадающие в ланолин следы соединений хлора и серы могут раздражать кожу.



Для сравнения и с целью подтверждения указанного выше явления, мы проводили по методике ЦКВИ биологическое изучение образцов производного ланолина гидроли- на с низкими и высокими кислотными числами (от нейтрального до 11). Мы установи- ли, что испытуемые образцы гидролина не оказывали сенсibiliзирующего действия.

Таким образом, метод очистки шерстяного жира с помощью кальцинированной со- ды открывает интересные перспективы для усовершенствования производства ланолина с целью улучшения его качества.

### МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ВИСКОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ЛИДАЗА И РОНИДАЗА

Л. И. СТЕКОЛЬНИКОВ, Т. П. ЛИТВИНОВА, К. К. ТКАЧЕНКО, Н. А. БОБРОВА,  
Н. С. ИГНАТЬЕВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Актуальное значение приобретают вопросы, связанные с разработкой методов оценки качества лидазы и ронидазы, поскольку используемый в настоящее время способ определения их активности по реакции предупреждения образования муцинового сгустка является субъективным и не может считаться количественным методом анали- за.

В литературе описано большое число методов, используемых для определения ак- тивности гиалуронидазных препаратов. На свойстве гиалуронозой кислоты образовы- вать с белками нерастворимые соединения в кислой среде и на потере этого свойства при деполимеризации гиалуронозой кислоты основан турбидиметрический метод, раз- работанный еще в 1944 году Касс и Систоне и в дальнейшем усовершенствованный другими авторами. Однако, турбидиметрические, а также редуктометрические методы анализа гиалуронидазы, основанные на определении количества редуцирующих саха- ров в процессе ферментативного гидролиза гиалуронозой кислоты, являются длитель- ными, сложны в исполнении и не отличаются высокой точностью.

Принимая во внимание многочисленные литературные данные, свидетельствующие о способности тестикулярной гиалуронидазы снижать вязкость препаратов, содержащих гиалуроновою кислоту, а также тот хорошо известный факт, что активность фермента, выраженная в процентах снижения вязкости растворов гиалуронозой кислоты, прямо пропорциональна концентрации фермента, нами была проведена работа по изучению возможности использования вискозиметрического метода для определения активности лидазы и ронидазы.

При отработке оптимальных условий проведения анализа нами были критически оценены методы, описанные как в отечественной, так и в зарубежной литературе. На основании полученных данных мы пришли к выводу, что в основу вискозиметрического метода определения активности интересующих нас препаратов могут быть положены «Методические указания», составленные сотрудниками ЦИТО МЗ СССР и ВНИИ кон- трольного института медицинских и биологических препаратов им. Тарасевича в 1961 го- ду. Предложенный авторами метод основан на том, что в результате испытания актив- ности различных концентраций стандартного препарата вычерчивают стандартную ли- нию активности, с помощью которой находят активность испытуемого препарата.

Вместе с тем, мы сочли необходимым внести определенные изменения в этот метод, суть которых заключается в следующем: инкубация смеси фермента и субстрата про- водится в термостатируемой пробирке при 40° в течение 10 минут, после чего реак- ционную смесь охлаждают льдом. Растворение фермента проводится не в физиологи- ческом растворе, а в дистиллированной воде; раствор гиалуронозой кислоты готовят с относительной вязкостью 3,5—4,5.

Проведенные в производственных условиях (на базе цеха медпрепаратов Львовско- го мясокомбината) испытания активности 12 серий препарата лидаза с помощью моди- фицированного вискозиметрического метода показали, что предлагаемый метод

прост в исполнении, обладает высокой точностью и хорошей воспроизводимостью ре- зультатов.

Как показали наши эксперименты, производственные серии препарата ронидаза, выпускаемые Московским мясокомбинатом, значительно отличаются по активности. Так, среди изученных серий активность фермента колебалась от 34 до 44% (таблица),

Таблица

№ п.п.	№ серий	Активность в условных ЕД		№ п.п.	№ серий	Активность в условных ЕД	
		по муциново- му сгустку	вискози- метрическим методом			по муциново- му сгустку	вискози- метрическим методом
1	3.4.73	32	34	4	2.3.74	32	44
2	5.7.73	32	38	5	3.4.74	32	33
3	7.10.73	32	36	6	7.7.74	32	32

однако эти колебания не могут быть выявлены при анализе описанным во Временной Фармакопейной статье (ВФС 42—164—72) методом предупреждения образования му- цинового сгустка. Для решения вопроса о возможности использования лидазы в ка- честве рабочего стандарта для определения активности испытуемых гиалуронидазных препаратов, нами было проведено сопоставление активности одной из производствен- ных серий лидазы с активностью международного стандарта тестикулярной гиалурони- дазы. Исследования показали, что 1 усл. единица лидазы соответствует 10—12 между- народным единицам.

### ИЗУЧЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННОЙ МИКРОБНОЙ ОБСЕМЕНЕННОСТИ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТЕСТ-МИКРООРГАНИЗМОВ В СИЛИКОНСОДЕРЖАЩИХ МАЗЕВЫХ ОСНОВАХ

Л. А. БОРИСОВА, М. Т. АЛЮШИН, В. Н. ЛИ, М. М. АСТРАХАНОВА

Центральный аптечный научно-исследовательский институт

Целью нашего исследования явилась проверка естественной обсемененности мик- роорганизмами некоторых силиконсодержащих основ, а также выживаемости микроор- ганизмов в них при искусственном бактериальном заражении.

Для исследования были отобраны основы, имеющие следующий состав: 1) Эсилон- аэросильная основа, состоящая из силиконовой жидкости (эсилон-5), загущенной 16% аэросила марки А-380; 2) Эсиллин-1: эсилон-аэросильная основа — 42,5; гидролин—7,5; вода —50,0; 3) Эсиллин-2: эсилон-аэросильная основа — 42,5; гидролин — 7,5; вода — 30,0; ПЭГ-400—20,0; 4) Силикон-гликолевая основа: эсилон-аэросильная основа—60,0; ПЭГ-400 — 40,0.

Кроме силиконсодержащих основ исследованию были подвергнуты также отдель- ные их компоненты: гидролин «гидрированный ланолин», эсилон-5 (полиэтилсилоксано- вая жидкость медицинского назначения), аэросил марки А-380 и полиэтиленгликоль (ПЭГ-400).

В качестве тесткультур для заражения выбраны микроорганизмы из различных таксономических групп, наиболее хорошо изученные и частоприменяемые для исследо- ваний: Staphylococcus aureus штамм 209P; Escherichia coli штамм 675; Pseudomonas aeruginosa свежeweделенный клинический штамм; Candida albicans штамм 9; Penicillium notatum штамм 4; Bacillus subtilis ATCC 6633 (споры).

При определении естественной микробной загрязненности основ для обнаружения общего числа бактерий использовали питательный агар с 0,5% глюкозы, а для обна- ружения грибов — агаризованную среду Сабуро. Чашки с посевами на питательном агаре инкубировали в термостате при температуре 37° в течение суток, а затем выдер- живали при комнатной температуре еще 48 часов. Чашки с посевами на среде Сабуро



инкубировали при комнатной температуре в течение 5 суток. После этого производили подсчет колоний. Силиконовую жидкость и полиэтиленгликоль отмеривали пипетками, нанося на поверхность сред по 0,1 мл. Аэросил исследовали путем диспергирования его в физиологическом растворе по общепринятой методике. Работу производили в бюксе с использованием стерильного вспомогательного материала.

При изучении выживаемости микроорганизмов в мазовых основах и их компонентах, последние расфасовывались в стеклянные флаконы по 5 г (аэросил по 2 г) и стерилизовали в автоклаве при температуре 120° в течение часа. В целях приближения условий хранения основ во флаконах к условиям хранения их в тубах и предотвращения сильного высыхания использовали пробки из резины марки Н-51 и бумажные колпачки. Микроорганизмы вносили в стерильные основы и их компоненты из расчета 500.000 микробных клеток на 1 г. После заражения тщательно перемешанные основы хранили при комнатной температуре и в холодильнике. Компоненты основ хранили при комнатной температуре. Высев из основ и их компонентов производили после заражения, что служило контролем жизнеспособности культур, затем — на 1, 3, 7 и 14 дни. Далее посевы делали ежемесячно в течение года хранения основы и полугодового хранения их компонентов.

В процессе изучения было установлено, что естественная обсемененность микроорганизмами свежеприготовленных основ, а также их компонентов не превышает, как правило 100 микробных клеток на 1 г, что соответствует предлагаемым в настоящее время нормативам для мазей. Количество микроорганизмов в процессе хранения основ не увеличивалось, а снижалось. В ПЭГ-400 микроорганизмы обнаружены не были.

У остальных компонентов бактерицидного действия не обнаружено, однако увеличение количества микроорганизмов в них не происходило, что указывает на бактериостатичность их свойств.

Содержание ПЭГ-400 основы оказались наиболее устойчивыми к микроорганизмам. В безводной силикон-гликолевой основе, содержащей наибольшее количество ПЭГ-400, только образцы, зараженные спорами, сохраняемые в холодильнике, оставались жизнеспособными в течение года (срок наблюдения). Культура золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочек погибали в первый день наблюдения, дрожжевые грибы — после 7 дня наблюдения, а штамм пенициллиума — в первый месяц хранения.

В основе эсалин-2, содержащей воду, гидролин и меньшее количество ПЭГ-400, дрожжевые и плесневые грибы сохранялись значительно дольше (8—12 месяцев), чем в силикон-гликолевой основе, а культура золотистого стафилококка, кишечной и синегнойной палочек после 3-го дня наблюдения.

В основах, не содержащих ПЭГ-400, микроорганизмы оставались жизнеспособными значительно дольше.

## О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВОГАЛЕНОВОГО ПРЕПАРАТА КОРЫ КАЛИНЫ

А. С. СМЕРНОВА

Ставропольский медицинский институт

Представляет интерес наряду или взамен жидкого экстракта калины иметь более очищенный суммарный препарат, который содержал бы, в основном, только те вещества, которым приписывается специфическое действие коры калины.

Предположительно таковыми являются гликозиды, комплекс которых еще в 1844 г. Х. Кремер назвал вибурнином. Выделив гликозидную фракцию из коры калины и проверив ее на изолированном роге матки кошки, мы убедились, что гликозиды проявляют более активное маточное действие, чем официальный экстракт. Это обстоятельство послужило основанием для получения новогаленового препарата коры калины обыкновенной с ориентацией на содержание в нем, в основном, гликозидной фракции. Извлечение гликозидов проводили в аппарате Сокслета смесью хлороформа со спиртом в соотношении 1:1 в течение 18 часов. В это извлечение, помимо гликозидов переходят

хлорофилл, смолы, жиры, органические кислоты и др. вещества. Дальнейшая технология приготовления препарата и предусматривает очистку от этих веществ (путем смены растворителей, фильтрации через бумажный фильтр и через слой окиси алюминия). Из 100 г сырья мы получили 100 мл новогаленового препарата.

Новогаленовый препарат представляет собой светло-желтый водный раствор суммы гликозидов, горького вкуса и специфического запаха. Нами он был назван «вибурнозид». Полученный препарат разливали в ампулы по 3,5 и 10 мл, которые подвергали стерилизации при 100° в течение 30 мин. Наряду с приготовлением ампулированного препарата нами был изготовлен препарат и для перорального применения. В качестве растворителя гликозидов применили 25° спирт вместо воды. Технология приготовления препарата осталась та же. Готовый препарат разливали во флаконы из темного стекла; при хранении в течение года при комнатной температуре никаких видимых изменений не обнаружили.

Вибурнозид нами был приготовлен из коры калины как собственного сбора, так и из товарных образцов коры калины. В зависимости от содержания гликозида в коре калины их содержание в препарате колеблется от 0,50 до 0,80%.

При проверке двух форм вибурнозида на токсичность оказалось, что препараты не токсичны. Фармакологическая активность вибурнозида (обе формы препарата) определялась путем исследования влияния его на сократительную способность изолированного рога матки и, кроме того, было изучено кровоостанавливающее действие препарата. Статистически обработанные результаты показали, что вибурнозид оказывает влияние на сократительную способность изолированного рога матки кошки, вызывая увеличение амплитуды и замедление сокращений, а также понижение мышечного тонуса.

Влияние жидких экстрактов калины на процесс свертывания крови изучали в острых опытах на собаках. Препараты давали животным внутрь в дозе 0,5 мл/кг. Кровь для исследования брали из вены до введения препарата и через 1,5 часа после его приема.

Влияние вибурнозида на процесс свертывания крови определяли по следующим тестам: время свертывания крови по Ли и Уайту, время рекальцификации цитратной плазмы по Б. Кудряшовой, толерантность плазмы к гепарину по Гермсену, протромбиновое время по Квику-Кудряшовой, тромбоплатическую активность по Б. Кудряшовой и П. Улитиной. Фибринолитическую активность по Видвеллу, содержание гепарина по Бломбеку.

Полученные результаты, обработанные методом вариационной статистики, показали, что вибурнозид оказывает ускоряющее влияние на процесс свертывания крови. Он сокращает время свертывания крови на 46,2% и вызывает значительное (на 69,9%) повышение тромбоплатической активности крови. Препарат оказывает блокирующее действие на противосвертывающую систему, вызывая снижение фибринолитической активности на 48,6% и уменьшение содержания гепарина на 21,1%.

## СТАБИЛИЗАЦИЯ ИНЪЕКЦИОННОГО РАСТВОРА НОВОКАИНА И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И. Я. ГУРЕВИЧ, Э. Г. ГРОМОВА, М. Б. РЕЗНИК, Т. В. КУЗНЕЦОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Для сохранения стабильности растворов новокаина имеются различные рекомендации: так, например, согласно ГФХ стабилизировать растворы новокаина нужно добавлением 0,1N раствора хлористоводородной кислоты, в то же время международной фармакопеей не предусматривается применение стабилизаторов. Была изучена возможность ингибирования окислительных процессов с помощью широко применяемых стабилизаторов сульфита и метабисульфита натрия. Стабилизирующий эффект сульфита и метабисульфита натрия был изучен при использовании их в различных соотношениях. В результате исследования было установлено, что наиболее эффективным является стабилизатор следующего состава: натрия метабисульфита 1,02; натрия сульфита



безводного 0,6; соляной кислоты 0,1N — 20 мл; воды для инъекций до 1 л. 0,5% растворы новокаина, стабилизированные по этой прописи после стерилизации имели значение pH равное 3,7. При хранении этого раствора при 80° в течение 12 суток значение pH составило 3,6, жидкость оставалась бесцветной.

В результате изучения кинетики разложения 0,5% раствора новокаина стабилизированного по указанной прописи I в сравнении с 0,5% раствором новокаина, стабилизированным по ГФ-Х было получено, что в 0,5% растворах новокаина, приготовленных по ГФ—Х, после стерилизации текучим паром при 100° в течение 30 минут разлагается 25% новокаина, в то время как раствор, содержащий указанный стабилизатор после стерилизации не разлагается. Изменение стабилизатора для новокаина потребовало провести фармакологические исследования 0,5% раствора, стабилизированного новым методом. Все исследования проводились в сравнении с 0,5% раствором новокаина, стабилизированным по ГФ—Х. Проводилось изучение местноанестезирующей активности препарата: терминальной, инфильтрационной, проводниковой, а также определялась острая и хроническая токсичность препарата. В результате проведенных исследований было обнаружено, что раствор новокаина со стабилизатором не отличается по активности от растворов новокаина, стабилизированных по ГФ—Х. Было показано, что при хранении растворов новокаина со новым стабилизатором в течение 3-х лет фармакологическая активность, а также его токсичность практически не изменяются по сравнению со свежеприготовленным раствором.

Проверка инфильтрационной анестезии показала, что время наступления анестезии у обоих растворов одинаково:  $6,25 \pm 0,8$  мин. Длительность анестезии для 0,5% раствора новокаина стабилизированного по ГФ-Х равна  $35 \pm 3,5$  мин., а 0,5% раствора новокаина со стабилизатором — равна  $35,3 \pm 3,7$  мин.

Изучение проводниковой анестезии обоих растворов дало сходные результаты. Время наступления анестезии — 10 мин. Длительность анестезии  $35,5 \pm 5,0$  мин.

Токсичность препарата изучалась на белых мышах. Исследуемые растворы вводились подкожно в область спины. Вычисленные значения ЛД<sub>50</sub> показали, что токсичность растворов новокаина, стабилизированного не отличается от токсичности официальных растворов новокаина. ЛД<sub>50</sub> новокаина со стабилизатором  $= 517 \pm 19,0$ . ЛД<sub>50</sub> 0,5% раствора новокаина стабилизированного по ГФ—Х  $= 508 \pm 17,6$ . Длительное введение (30 дней) препарата также не вызывало никаких изменений внутренних органов животного состава и формулы крови.

## ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ 3,5-ДИОКСОПИРАЗОЛИДИНОВ

Б. Л. МОЛДАВЕР

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Мы поставили перед собой задачу изучить возможность получения новых производных 3,5-диоксопиразолидина (ДОП), обладающих, наряду с противовоспалительным действием, также противотуберкулезной, противовирусной, гипогликемической активностью.

Поиски ДОП, эффективных против микобактерий туберкулеза, было целесообразно проводить прежде всего среди гидразонов и гидразидов этого ряда, что обусловило наш интерес к получению сульфогидразидов ДОП и изучению сочетания арилдиазониновых солей с ДОП, т. к. одной из возможных форм продуктов азосочетания является гидразонная форма.

Наиболее интересными объектами для испытаний гипогликемической активности мы считали арилсульфамиды, имеющие в пара-положении замещенный 3,5-диоксопиразолидиновый цикл. Исследования в этом ряду производных ДОП потребовали разработки путей получения как соединений указанного класса, так и необходимых для их синтеза промежуточных сульфохлоридов.

Представился целесообразным поиск противовирусных соединений в ряду различных гидразоно- и сульфопроизводных ДОП, а также их нециклических аналогов.

При изыскании новых малотоксичных ДОП, обладающих высокой противовоспалительной активностью, мы исходили из того, что токсичность 1,2-дифенилзамещенных ДОП (ДДП), наиболее часто применяемых в медицине, связана с наличием в их молекулах фрагмента гидразобензола, который при расщеплении может образовывать ароматические амины. Однако удаление N-фенильных заместителей не только снижает токсичность, но и уменьшает противовоспалительную активность. Поэтому нам казалось целесообразным осуществить такие изменения молекулы ДДП, которые не привели бы к существенному перераспределению электронной плотности в гетероцикле и тем самым не влияли бы значительно на его реакционную способность в биохимических процессах. Одним из примеров подобной модификации молекул могла бы явиться замена фенильных групп при азотах гетероцикла на другие электроноакцепторные остатки.

Предпосылки выявления новых типов биологически активных малотоксичных производных ДОП определили необходимость изучения практически неисследованных ранее в ряду ДОП реакций: сульфирования, сульфохлорирования, хлорирования, гидролиза по связи N—N гетероцикла, а также азосочетания, получения и исследования замещенных 2, 4, 6, 8-тетраоксо-1,5-диазабензодиазепина (3,3,0) октанов, 4-илиден-ДОП и разработку на этой основе способов получения новых потенциально биологически активных производных ДОП.

Указанные исследования, проведенные нами с сотрудниками (В. Г. Якутович, М. Е. Аронзон, М. П. Папирник), в последние годы позволили, с одной стороны, изучить некоторые общетеоретические вопросы фармацевтической химии — связь между химическим строением и биологическим действием веществ, а с другой стороны, развить и углубить химию, 3,5-диоксопиразолидинов и выяснить специфику химических и физико-химических свойств этого класса веществ в сопоставлении с их ациклическими аналогами. Нами впервые показано, что ДОП сочетают свойства β-дикарбонильных соединений, диацетилгидразидов и — в форме анионов — небензойных квазиароматических систем.

Проведенные исследования позволили разработать способы получения новых производных ДОП и их аналогов: сульфокислот и их солей, сульфамидов, сульфогидразидов, сульфохлоридов, 4-хлорзамещенных, 2, 4, 6, 8-тетраоксо-1,5-диазабензодиазепина (3,3,0) октанов, 4-илидензамещенных, 4-(1-циклоалкил)-4-алкил-ДОП, замещенных дианилидов малоновой кислоты и др.

С целью доказательства тонкой структуры синтезированных соединений и установления влияния среды и строения на физико-химические свойства нами широко исследованы электронные, инфракрасные и масс-спектры, полярографическая активность и хроматографическая подвижность различно замещенных ДОП и их аналогов.

Биологические испытания ряда синтезированных нами препаратов (проф. В. М. Карасик, проф. И. В. Маркова, проф. К. М. Лакин, проф. В. И. Ильенко, к. х. н. Л. А. Воронкова, доц. Э. Г. Громова, доц. А. Д. Качанов, ст. н. сотр. Т. Б. Ильина) обнаружили новые группы соединений, у которых противовоспалительная активность сочетается соответственно с противотуберкулезной, противовирусной, гипогликемической, антиагрегивной активностью.

Найдены новые пути уменьшения токсичности производных ДОП с сохранением высокой противовоспалительной активности.

Выявлен ряд новых препаратов, перспективных для дальнейшего углубленного изучения с целью использования их в практической медицине (сульфобутатион-натрий, сульфодэтамедион-натрий, бугаглионамид, замещенные диазабензодиазепина и др.). Разработана технология получения некоторых препаратов и их фармацевтический анализ.



## ТЕХНОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ДЯГИЛЯ АПТЕЧНОГО

Ю. М. ЗОТИКОВ, А. Д. КАЧАНОВ, С. А. МИНИНА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Нами была разработана технология ряда препаратов из дягиля аптечного: 1) галеновые препараты (настойки, водные и спиртовые экстракты), содержащие комплекс веществ растения и 2) новогаленовые препараты, в состав которых входит очищенная сумма кумаринопроизводных соединений.

### 1. Галеновые препараты

а) **Настойки.** Настойки готовили из плодов, корней и травы методом перколяции в соотношении 1:5 на 40%, 70% и 90% этиловом спирте (по ГФ X).

б) **Экстракты.** Жидкие и сухие экстракты готовили методом противоточной периодической экстракции на батарее из 6-ти перколяторов. В качестве извлекаемого брали 40%, 70% и 90% спирт, а при получении сухих экстрактов дополнительно и воду.

В экстракты из корней, приготовленные на 70% и 90% спирте, переходят все кумарины (ангелицин, архангелицин, остол, умбеллиферон), а экстракты, полученные на 40% спирте и воде, не содержали архангелицина.

Сухой экстракт, полученный при помощи воды, не содержал ксантотоксина и умбеллипренина.

Оптимальный выход кумаринов был достигнут при использовании в качестве извлекаемого 90% и 70% спирта.

### 2. Получение новогаленовых препаратов

Разработан метод получения новогаленовых препаратов из корней и плодов дягиля аптечного, основанный на первичной экстракции спиртом, очистке от сопутствующих веществ путем жидкостной экстракции и адсорбции на окиси алюминия.

Выход очищенной суммы кумаринов в расчете на абсолютно сухое сырье составил для корней 1,47% или 77,70% от общего содержания их в сырье, а для плодов соответственно — 1,16% или 63,38%. Количественное содержание кумаринов в препарате из корней составляло в среднем 95,30%, а в препарате из плодов — 96,25%. Препараты содержат все кумариновые соединения, имевшиеся в исходном сырье.

Нами изучалось действие сухого экстракта, полученного из корней дягиля аптечного, культивируемого в Ленинградской области, на желудочно-кишечный тракт. Исследование проводилось на кроликах с фистулой желудка по Басову. Животные брались в опыт через 18—24 часа после последнего кормления. Через 30 минут после промывания желудка, у кроликов производили сбор желудочного сока или регистрацию моторной деятельности желудка.

В первой серии экспериментов (40 наблюдений на 6 кроликах) исследовалось влияние сухого экстракта на секрецию желудочных желез, находящихся в относительном функциональном покое. Препарат в дозах 5 и 100 мг/кг вводили внутривенно после установления контрольного фона сокоотделения. Сбор сока производили в течение 6 часов каждый час. В часовой порции желудочного сока определяли кислотность по Михаэлису и переваривающую силу по Метту.

Опытами установлено, что препарат вызывает увеличение секреции, кислотности и переваривающей силы желудочного сока.

Во второй серии опытов (26 наблюдений на 6 кроликах) изучалось действие препарата в вышеуказанных дозах на моторную деятельность желудка. Регистрацию сокращений производили при помощи резинового баллончика (объем 10 мл), вставленного через фистулу в желудок и соединенного с водяным манометром и капсулой Маррея. Записи осуществляли на ленте кимографа в течение 4-х часов. Препарат вводили внутривенно на фоне сокращений желудка.

Экстракт в дозе 5 мг/кг существенно не изменял «голодную» моторную деятельность желудка, а в дозе 100 мг/кг вызывал ясно выраженное кратковременное (12 мин) ее угнетение с последующим восстановлением до исходных величин.

Полученные экспериментальные данные позволяют считать, что сухой экстракт, полученный из корней дягиля аптечного, может представить практический интерес для медицинской практики как средство, стимулирующее деятельность желудочных желез.

## ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЗВЕРБОЕ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕМ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

А. А. ГОЗИН, В. С. ЯСНЕЦОВ

Смоленский государственный медицинский институт

Зверобой продырявленный — *Hypericum perforatum L.* многолетнее травянистое растение. Цветет с июня до августа, плоды созревают в июле-сентябре. В августе появляются молодые побеги. Растет на открытых местах. Предпочитает влажные, богатые питательными веществами суглинки и супеси, реже встречается на бедных песчаных почвах. Растение содержит эфирное масло, флавоноиды, дубильные вещества, аскорбиновую кислоту, каротин, витамин РР, смолистые вещества и др. Литературные данные по количественному содержанию биологически активных веществ разноречивы.

Содержание физиологически активных веществ в растениях зависит не только от биологических особенностей самого растения, но и от фенологических фаз и условий мест произрастания. В связи с этим изучение сезонной динамики накопления биологически активных веществ в лекарственных растениях из разных местообитаний имеет большое практическое значение. Исследования в этом направлении дают основание, во-первых, определить участки, на которых достигается наивысшая производительность биосинтезирующих систем растительных организмов, и, во-вторых, установить наиболее оптимальные сроки заготовки лекарственно-растительного сырья по отдельным природно-климатическим зонам.

В настоящей работе приводятся данные по изучению динамики накопления аскорбиновой кислоты и дубильных веществ в зверобое продырявленном в условиях Смоленской обл. по органам и фазам вегетации. Растения для анализа собирали с пробных площадок, которые были заложены в разных местах на разных по механическому составу и степени увлажнения почвах. Исследования проводили в течение 5 вегетационных периодов. Перед анализом образцы сырья сушили в термостате при температуре 60—80°C до постоянного веса. Количество аскорбиновой кислоты и дубильных веществ находили по методикам, описанным в Государственной фармакопее СССР.

Данные химического анализа показывают, что наибольшее количество биологически активных веществ содержится в зверобое, произрастающем на влажных супесчаных и суглинистых почвах. Меньше аскорбиновой кислоты и дубильных веществ в растениях, встречающихся на песчаных почвах.

Накопление биологически активных веществ в зверобое имеет ряд характерных особенностей. Накопление аскорбиновой кислоты носит колебательный характер. В листьях, собранных в начале вегетации растения, в мае, на песчаной почве, аскорбиновой кислоты обнаружено 34,5 мг%, на супеси — 53,8 мг%, на суглинке — 47,9 мг%. Далее уровень аскорбиновой кислоты в зверобое повышается и достигает максимума (82,5—139,3 мг% в листьях) в период наиболее полного цветения растения, во второй половине июля. После цветения количество аскорбиновой кислоты в зверобое уменьшается и в фазе созревания плодов, в августе, колеблется в пределах от 55,6 до 95,9 мг%. В листьях молодых растений в сентябре концентрация аскорбиновой кислоты выше, чем в августе, и составляет на песчаной почве 74,4 мг%, на супеси—112,1 мг%, на суглинке—102,3 мг%.

Накопление дубильных веществ в зверобое идет постепенно по мере развития растения до определенного предела. В листьях, собранных в мае на песчаной почве, количество дубильных веществ составляет 1,07%, на супеси — 2,02%, на суглинке — 1,10%. Далее концентрация дубильных веществ увеличивается и достигает максимума (8,02—15,35%) в фазе цветения растения, в июле. После цветения уровень дубильных веществ понижается и в августе составляет в листьях на песчаной почве 4,98%, на супеси — 5,51%, на суглинке — 3,41%. В молодых листьях в сентябре дубильных веществ мало (1,12—2,18%).



В стеблях зверобоя аскорбиновой кислоты и дубильных веществ меньше, чем в листьях. Динамика накопления этих веществ в стеблях подчиняется той же закономерности, что и в листьях. Максимальное количество аскорбиновой кислоты (56,1—88,8 мг%) и дубильных веществ (2,65—5,16%) в стеблях наблюдается в июле.

В соцветиях зверобоя концентрация аскорбиновой кислоты на песчаной почве достигает 90,1 мг%, на супеси — 145,3 мг%, на суглинке — 123,5 мг%, дубильных веществ соответственно — 5,14%, 6,05%, 3,98%.

## ТЕХНОЛОГИЯ ЦИНГАЛА И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЕГО НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

М. Н. МАЦ, И. В. МАНЬКО

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Цингал—препарат, полученный впервые И. А. Манько из чернокорня лекарственного. Он представляет собой галловую соль алкалоида циноглоссофина-гелиосупина.

Цингал—белый кристаллический порошок, стойкий при хранении, хорошо растворимый в воде и спирте. Препарат биологически активен.

Задачей исследования было разработать новый метод получения цингала, приемлемый для заводского производства, и изучить влияние препарата на желудочно-кишечный тракт.

Опыты показали, что оптимальным экстрагентом является диэтиловый эфир, но так как он огнеопасен, а разница в проценте выхода в сравнении с экстракцией хлороформом незначительная, то в заводских условиях целесообразно использовать хлороформ.

Метод производства апробирован в заводских условиях с хорошим выходом 86% от теоретического (переработано 54 кг сырья).

Результаты острых опытов показали, что цингал стимулирует работу кишечника, независимо от способа введения, при этом увеличивается как амплитуда, так и тонус.

Наиболее быстрый и сильный стимулирующий эффект наблюдался при внутривенном введении в дозе от 2 до 10 мг/кг. Действие препарата на кишечник снимается и предупреждается атропином и кокаином, усиливается фармакологической десимпатизацией (блокада  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренореактивных систем) и предварительным введением ниваллина.

Результаты хронических опытов показали, что препарат стимулирует моторную функцию кишечника и желудка при в/в и п/к введениях, начиная с дозы 1 мг/кг, при пероральном введении, начиная с дозы 2 мг/кг. Цингал укорачивал продолжительность цикла работы желудка главным образом за счет уменьшения периода покоя без заметного изменения амплитуды сокращения.

Моторика тонкого кишечника под влиянием цингала неизменно стимулировалась, при этом резко увеличивалась амплитуда сокращения.

Специальными опытами установлено, что препарат, начиная с дозы 0,5 мг/кг, вызывает увеличение биоэлектрической активности различных областей ЖКТ, которое появилось в усилении амплитуды электрических волн и увеличении длительности пачек пиковых потенциалов.

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что цингал стимулирует моторные компоненты периодической деятельности желудка и различных отделов кишечника за счет холиномиметических свойств.

## ФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЕЛЕНА В ПЕЧЕНИ, ПОЧКАХ И КРОВИ КРЫС

М. И. ГОМАНОВА

1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова

Исследованиями последнего времени показано, что селен является необходимым элементом в питании растений, животных и человека. Как известно, селен выполняет каталитическую функцию фермента глутатионпероксидазы, инактивирующего перекиси липидов, образующихся при различных патологических состояниях. Он входит в состав антинекротического  $\alpha$ -фактора 3, предупреждающего некроз печени крыс пищевого происхождения (К. Schwarz, 1958; 1969). Органические и неорганические соединения селена оказались активными при болезнях недостаточности его у сельскохозяйственных животных (Л. А. Кудрявцева, 1969), токсическом гепатите у крыс, вызванном четыреххлористым углеродом (Б. И. Левшин, 1973; 1974), при инфаркте миокарда (С. М. Николаев, 1974), при панкреатите аллергической этиологии (Н. Н. Кореневич, 1967).

Органические соединения селена — производные селенофена обладают высокой антигистаминной и антиаллергической активностью. Их специфическая фармакологическая активность и токсичность различна и зависит от общей структуры молекулы (Чернышева Л. Ф., Кудрин А. Н., 1970; 1973).

Антинекротическое действие соединений селена (селенит натрия, селеновое производное валериановой кислоты, производные селенофена) проявляется в очень малых дозах — 10—30 мкг селена на кг веса животного (Б. И. Левшин, 1973; А. Н. Кудрин, С. М. Николаев, 1974) и зависит от наличия в их структуре элемента селена (А. Н. Кудрин, 1973; А. Н. Кудрин, Л. Ф. Чернышева, 1974).

При лечении и профилактике некротических состояний необходимо контролировать содержание селена в органах с наибольшей метаболической и функциональной активностью (печень, почки, селезенка, поджелудочная железа). Для определения столь малых количеств селена в органах требуется применение весьма чувствительных методов анализа. Разработанный ранее спектрофотометрический метод определения селенофенов оказался высокочувствительным и пригоден для определения селенофенов в лекарственных формах (Л. Е. Замарахина, Ф. М. Шемякин, 1968). Из существующих методов количественного определения селена в биологических образцах наиболее чувствительным является экстракционно-флуориметрический метод с 2, 3-диаминонафталином (J. Watkinson, 1966; И. И. Назаренко, Т. М. Гусейнов, 1974). Этот метод основан на реакции селена (IV) с 2, 3-диаминонафталином в кислой среде после разложения биологических образцов азотной и хлорной кислотами и восстановления селена до четырехвалентного состояния. Реактив на селен является высокоспецифичным и позволяет проводить определение в сложных по составу образцах, какими являются биологические ткани, без предварительного отделения других элементов. Данным методом можно определять десятые, сотые и даже тысячные доли микрограмма селена.

Продукт реакции селена (IV) с 2, 3-диаминонафталином-4,5-бензопиазселенол экстрагировался нами циклогексаном. Для возбуждения флуоресценции экстракта использовался свет ртутной лампы ( $\lambda = 336$  нм), интенсивность флуоресценции его измерялась при 525 нм на спектрофлуориметре фирмы «Hitachi».

Определение селена проводилось нами в печени, почках и крови интактных крыс, находящихся на обычном рационе в вивариях, а также у крыс, получавших дополнительно к диете подкожно в течение 14 дней по 10 мкг селена на кг веса в виде селенита натрия (т. е. по 21,9 мкг селенита натрия).

Установлено, что у интактных крыс наибольшее количество селена содержится в почках: 1,03 мкг на 1 г свежей или 3,90 мкг на 1 г сухой ткани. Содержание селена в печени таких крыс почти в 2 раза ниже: 0,58 мкг на 1 г свежей или 1,87 мкг на 1 г сухой ткани. Кровь интактных животных содержала 0,44 мкг селена в 1 мл. У крыс, получавших селен дополнительно к диете, содержание его в органах увеличивалось. Так, в печени это увеличение равнялось 0,27 мкг на 1 г свежей ткани.

Таким образом, применение флуориметрического метода определения селена с 2, 3-диаминонафталином дает возможность контролировать содержание этого элемента в органах и крови при назначении даже таких малых доз его, как 10 мкг на кг веса.



## ПРОМЫШЛЕННЫЕ ОТХОДЫ ТРАВЫ ЛАВАНДЫ КАК ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Е. П. ПАРФЕНТЬЕВА, Э. Т. ОГАНЕСЯН, А. В. СИМОНЯН

Пятигорский фармацевтический институт

Урсоловая кислота относится к производным пентациклических тритерпеноидов ряда урсана. Мы выделяли урсоловую кислоту из отходов травы лаванды, используемой в промышленности для получения эфирного масла. Отходы травы лаванды экстрагировали этилацетатом до истощения сырья. Растворитель отгоняли досуха. Сухой остаток многократно обрабатывали горячим насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, затем раствором соляной кислоты, промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Сухой порошок обрабатывали последовательно петролейным эфиром, бензолом и ацетоном в аппарате Сокслета. Из сгущенной ацетоновой фракции выделяли многократной кристаллизацией урсоловую кислоту.

Изучение урсоловой кислоты проводили в опытах на животных с холестериновым атеросклерозом, полученным по методу Н. Н. Аничкова. Кроликам опытной группы давали одновременно холестерин в дозе 200 мг/кг и урсоловую кислоту в дозе 10 мг/кг в течение трех месяцев. Кроликам контрольной группы давали только холестерин. До начала опыта, через 1 месяц, через 2 месяца и по окончании опыта в сыворотке крови определяли общий холестерин по методике Товарека, бета-липопротеиды по методике А. Н. Климова с соавт., содержание фосфолипидов по неорганическому фосфору, определяемому способом Фиске-Суббароу в аорте определяли содержание холестерина и бета-липопротеидов по методике Т. Н. Ловягиной с соавт., в печени — содержание холестерина по реакции Либермана-Бурхарда в хлороформ-метаноловом извлечении. В процессе опыта мы наблюдали увеличение содержания холестерина в сыворотке крови по сравнению с первоначальным содержанием у всех животных, но оно было более выраженным в контрольной группе. К концу опыта содержание холестерина в контроле было  $1073 \pm 75$  мг%, в опытной группе  $727 \pm 124$  мг%, т. е. на 32,25%,  $p < 0.05$ , меньше, чем в контроле. Содержание фосфолипидов к концу опыта в крови кроликов опытной группы существенно не отличалось от контроля, однако, коэффициент

холестерин в опытной группе ( $1,35 \pm 0,12$ ) достоверно отличался от величины фосфолипиды в контроле ( $2,14 \pm 0,13$ ,  $p < 0,01$ ). Содержание холестерина в аорте опытных кроликов составляло  $1135 \pm 204$  мг%, тогда как в контроле  $1813 \pm 221$  мг%, т. е. было в 1,6 раза меньше, чем в контроле,  $p < 0,05$ . Содержание бета-липопротеидов в аорте опытных кроликов также было меньше, чем в контроле, в 1,68 раза,  $p < 0,02$  и составляло соответственно  $2125 \pm 342$  мг% и  $3578 \pm 361$  мг%. Эти цифровые данные подтверждают результаты визуального обследования аорты. На внутренней поверхности аорты кроликов, получавших урсоловую кислоту, уплотнения и бляшки были меньшей интенсивности, чем у контрольных. У четырех опытных кроликов они были значительно менее выражены, у двух — бляшки отсутствовали, у двух — по внешнему виду аорта не отличалась от контроля.

Полученные данные показывают, что урсоловая кислота оказывает влияние на развитие экспериментального атеросклероза, задерживает увеличение холестерина в крови и, особенно, увеличение холестерина и бета-липопротеидов в аорте.

## ТЕХНОЛОГИЯ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТВОРИМОГО ЛЕВОМИЦЕТИНА

А. В. ЛОГИНОВ, Л. Д. ИВАНОВА

Ленинградский химико-фармацевтический институт

Левомецетин плохо растворим в воде, что не позволяет вводить его парентерально. Среди многих производных левомецетина для этих целей в медицинскую практику вошел только эфир левомецетина и янтарной кислоты. Однако изготовление такого

производного левомецетина требует сложных производственных условий, а растворы его весьма не стойки.

Как ранее кратко сообщалось, группой сотрудников ЛХФИ (А. В. Логинов, М. Б. Резник, И. Я. Гуревич, Л. Д. Иванова, 1974) предложен и разработан способ получения 2% раствора левомецетина в 40% растворе гексаметилентетрамина (уротропина), в виде новой лекарственной формы растворимого левомецетина для внутривенных инъекций.

Изучение физико-химических свойств препарата показало, что он представляет собой истинный раствор комплексного соединения левомецетина с гексаметилентетрамином. РН раствора 8,2—8,6, он сохраняет свои физико-химические свойства и противомикробную активность в течение 6-ти месяцев (срок наблюдения) при хранении при температуре 20° С.

Нами изучены фармакокинетика, фармакологические свойства, безвредность и химиотерапевтическая активность препарата.

Исследования на мышах, кроликах и собаках показали, что токсичность препарата при внутривенном введении по сравнению с левомецетином и гексаметилентетрамином в отдельности не изменяется и, следовательно, оба ингредиента с точки зрения фармакологических свойств не оказывают взаимного влияния друг на друга. Максимально переносимые дозы препарата по содержанию в нем левомецетина и гексаметилентетрамина превышают терапевтические в 26—47 раз. В дозах, выше терапевтических в 16 раз, препарат не оказывает влияния на артериальное давление и свертываемость крови. Он безвреден при внутривенном введении крысам и кроликам в течение 18-ти дней в дозах в 3,7—4,8 раза превышающих терапевтические (по содержанию в них левомецетина и гексаметилентетрамина) по общепринятым критериям (вес тела и общее состояние животных, состав крови и мочи, гистологическое исследование внутренних органов). Препарат не оказывает при многократных внутривенных инъекциях какого-либо влияния на сосуды в месте введения.

Циркуляция, распределение в крови, во внутренних органах и выведение препарата из организма изучены на белых мышах при внутривенном и внутреннем введении. Левомецетин определялся в органах и тканях биологическим методом.

Установлено, что после внутривенного введения препарата, левомецетин, как составная часть препарата, содержится в сыворотке крови в максимальных концентрациях через 30 минут. Во внутренних органах его максимальная концентрация наблюдается через один час после введения. К 3—5 часу количество антибиотика в крови и органах уменьшается, через 24 часа после введения он еще определяется, но в виде следов. С мочой максимальное выделение левомецетина происходит через 1—3 часа, продолжается интенсивно через 5—6 часов и в виде следов обнаруживается через 24 часа после введения. Эти результаты соответствуют циркуляции левомецетина при его внутривенном введении в чистом виде. Аналогичные результаты получены при введении препарата и чистого левомецетина *per os*.

Противомикробная активность препарата изучена *in vitro* и на модели инфекционного процесса у мышей.

На 6 штаммах микроорганизмов установлено, что левомецетин в нашем препарате полностью сохраняет свое бактериостатическое действие, а его бактерицидное действие даже усиливается. При экспериментальной инфекции, вызванной кишечной палочкой, химиотерапевтическое действие препарата выше, чем левомецетина сукцината натрия. Усиление бактерицидного и химиотерапевтического действия препарата можно объяснить синергичным влиянием на бактериальную флору левомецетина и гексаметилентетрамина.

Метод приготовления препарата прост. К 40% раствору гексаметилентетрамина, левомецетин добавляется из расчета 2% сверх объема. Растворение происходит при обычной температуре, быстрее при температуре 37° С. Раствор в стерильных условиях фильтруется через беззольный фильтр и разливается в склянки, проверяется на чистоту и стерильность.



## К ФАРМАКОЛОГИИ АМИГДАЛИНА

С. Л. ФРЕЙДМАН, А. Н. ХЛЕБНИКОВ

Саратовский медицинский институт

Природный гликозид амигдалин встречается во многих представителях семейства розоцветных. Амигдалин, по сообщениям О. Н. Павленко (1940), И. Тильманс, П. Гирш (1940), содержится от 2 до 8% в ядрах косточек горького миндаля, которые служат основным сырьем для получения этого гликозида. Амигдалин, введенный в организм энтеральным путем, в желудочно-кишечном тракте расщепляется с образованием синильной кислоты, глюкозы и бензальдегида. Этот процесс значительно ускоряется при сочетанном применении амигдалина с эмульсином, который содержится в плодах сладкого и горького миндаля.

По данным Н. П. Кравкова (1924), Б. Е. Вотчала, И. И. Левенштейна, О. Ю. Магидсона, Д. Н. Попова и Е. А. Софина (1934), амигдалин применялся в клинической практике как успокаивающее средство, а также как обезболивающее при гастралгиях и кишечных дискенизиях в дозах от 20 до 100 мг. Они же подчеркивали исключительно хорошую переносимость препарата и его малую токсичность.

Исследованиями Т. Н. Протасовой (1958), Т. Н. Протасовой и В. Д. Рогожкина (1960), В. Д. Рогожкина, Б. П. Белоусова и Н. К. Евсеевой (1963), Д. И. Зеляковой (1968), установлено, что амигдалин оказывает защитное действие от лучевого поражения. В механизме радиозащитного действия амигдалина, по данным В. Д. Рогожкина, Б. П. Белоусова и Н. К. Евсеевой (1963), ведущая роль принадлежит гипоксии, которая развивается под влиянием синильной кислоты, образующейся при гидролизе амигдалина.

Несмотря на очень давнее применение амигдалина, а также установление факта его радиозащитного действия, фармакологические свойства амигдалина изучены недостаточно, что и послужило основанием для проведения наших исследований.

Эксперименты проведены на 800 белых мышах, 160 белых крысах и 25 кроликах. Амигдалин подопытным животным вводился через рот и внутривенно ежедневно в течение семи дней в дозах для белых мышей 20 и 80 мг/кг, для белых крыс 30 и 120 мг/кг и для кроликов 50 и 200 мг/кг. У животных исследовались различные физиологические и биохимические показатели на первые, третьи и седьмые сутки после введения препарата.

У белых мышей изучались ориентировочные реакции, а также работоспособность по следующим показателям: проба Ангибо, плавательная проба, вращательный нистагм, пробежка по клапанной дорожке, статические пробы на вертикальном стержне над водой и мелкоячеистой сетке.

У кроликов проводилось динамическое электрокардиографическое обследование с записью электрокардиограммы в трех стандартных отведениях, регистрировались артериальное давление, а также частота и амплитуда дыхательных движений.

У белых крыс и кроликов исследовались следующие биохимические показатели: содержание ионов натрия и калия в плазме и эритроцитах (метод пламенной фотометрии) с вычислением K/Na коэффициента; содержание в крови глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, активность пероксидазы и каталазы, содержание гаптоглобина. Изучался кислотно-щелочной баланс крови по следующим показателям: pH, напряжение  $\text{CO}_2$ , содержание и сдвиг буферных оснований, стандартные бикарбонаты, а также актуальные бикарбонаты.

Результаты экспериментов обрабатывались методом вариационной статистики. Статистически достоверными считались различия при величине P равной или меньшей 0,05.

Проведенными исследованиями установлено, что после трех- и семикратного ежедневного введения амигдалина через рот белым мышам в дозе 20 мг/кг улучшались показатели ориентировочной реакции и работоспособности животных: повышался порог температурной чувствительности животных, укорачивалось время пробежки по клапанной дорожке; удлинялось время плавания мышей и пребывания животных на вертикальном стержне и мелкоячеистой сетке.

Амигдалин при введении кроликам через рот в дозе 50 мг/кг вызывал у животных, по данным электрокардиограммы, урежение числа сердечных сокращений на 28—36% ( $P < 0,05$ ) и снижение систолического показателя на 8—12% ( $P < 0,05$ ). Эти изменения

были выраженными после трехкратного введения препарата. После семикратного применения амигдалина электрокардиографические показатели устанавливались на уровне близком для интактных животных. Артериальное давление, частота и глубина дыхания у кроликов существенных изменений под влиянием амигдалина не претерпевали. Амигдалин в дозе 50 мг/кг после семикратного введения увеличивал в крови содержание глюкозы на 15% ( $P > 0,05$ ) и молочной кислоты на 8—10% ( $P > 0,05$ ). Содержание в крови пировиноградной кислоты, ионов калия и натрия, а также K/Na коэффициент за время проведения эксперимента оставались на уровне характерном для интактных животных. При анализе параметров кислотно-щелочного равновесия в крови у кроликов при действии амигдалина в дозе 50 мг/кг наблюдалось уменьшение содержания буферных оснований после трехкратного введения, с последующей нормализацией показателей кислотно-щелочного равновесия к седьмым суткам эксперимента.

В опытах на белых крысах, которым ежедневно в течение семи дней через рот вводился амигдалин в дозе 30 мг/кг, были обнаружены изменения биохимических показателей крови, аналогичные таковым у кроликов в подобных опытах. В дополнительных сериях опытов у крыс после трехкратного введения амигдалина отмечалась тенденция к снижению активности пероксидазы и каталазы. Содержание гаптоглобина в крови подопытных животных существенно не изменялось.

Амигдалин в дозе 80 мг/кг при ежедневном оральном введении белым мышам во все сроки проведения эксперимента ухудшал работоспособность и нарушал ориентировку животных, особенно после семикратного применения препарата.

Ежедневное в течение семи дней введение кроликам через рот амигдалина в дозе 200 мг/кг приводило к седьмым суткам к тахикардии, экстрасистолии, а также увеличению систолического показателя. Изменениям сердечной деятельности сопутствовали тенденции к снижению артериального давления и учащению дыхательных движений. Начиная с третьих суток и до конца периода наблюдений отмечалось увеличение содержания в крови молочной и пировиноградной кислот соответственно на 6 и 13% ( $P < 0,05$ ), а также глюкозы на 12% ( $P < 0,05$ ), снижение содержания ионов калия и увеличение ионов натрия в эритроцитах при сдвиге кислотно-щелочного равновесия характерного для компенсированного метаболического ацидоза, в результате накопления в крови нелетучих кислот и снижения содержания буферных оснований. Наиболее выраженными отмеченные сдвиги были после семикратного введения амигдалина.

В опытах на белых крысах, которым ежедневно в течение семи дней через рот вводился амигдалин в дозе 120 мг/кг, как и у кроликов были обнаружены аналогичные изменения биохимических показателей крови. Оральное применение амигдалина в дозе 120 мг/кг во все сроки проведения эксперимента приводило к снижению активности в крови у крыс каталазы и пероксидазы, а также уменьшению содержания гаптоглобина.

Парентеральное введение амигдалина всем видам подопытных животных ежедневно в течение семи дней не оказывало существенного влияния на исследуемые биохимические и функциональные показатели.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Природный гликозид амигдалин обладает большой широтой терапевтического действия, которая сохраняется только при оральном введении препарата.

2. Длительное оральное применение амигдалина в большой дозе сопровождается снижением работоспособности, нарушением ориентировочной реакции, тахикардией, экстрасистолией, увеличением систолического показателя, гипотензией, учащением дыхания, развитием метаболического ацидоза, изменением электролитного баланса крови, а также падением активности пероксидазы и каталазы и уменьшением содержания в крови гаптоглобина.



АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абрамзон А. А. 109, 132  
 Агальцова Т. Б. 195  
 Ажгихин И. С. 100  
 Аксенова Г. И. 96, 108  
 Акчурина С. П. 207  
 Аласова И. К. 43  
 Алиев Г. В. 60  
 Алфимова Г. В. 228  
 Алюшин М. Т. 98, 379, 265  
 Андерсон А. А. 201  
 Андрианов А. А. 197  
 Андрийченко Ф. И. 291  
 Анисимова Л. Ф. 29  
 Антипкина Р. В. 224, 255  
 Апазов А. Д. 90  
 Арзамасцев А. П. 188, 199, 220, 244  
 Арсюхина И. А. 59, 81  
 Арчинова Т. Ю. 228  
 Артемьев А. И. 174  
 Асланов Г. К. 177  
 Асоева Е. З. 302  
 Астахова Т. В. 157  
 Асташина И. А. 211  
 Астраханова М. М. 129, 379  
 Ахмедов С. И. 43  
 Бабкина Т. А. 344  
 Бажина Л. М. 224  
 Базанов Г. А. 317  
 Бакурина Т. В. 72  
 Балабудкин М. А. 135  
 Бандюкова В. А. 149, 297  
 Баньковский А. И. 288  
 Баранников Н. Г. 14  
 Барсукова С. В. 91  
 Барыбин А. С. 335  
 Барышева В. А. 232  
 Баташева Е. В. 131  
 Бачурина Н. А. 29, 35  
 Бедняк А. Е. 262, 269  
 Беликов В. Г. 209, 228  
 Белова О. И. 119, 145  
 Белова Т. А. 296  
 Белогурова В. А. 121  
 Белозерская В. В. 253  
 Белоусова Л. Н. 46  
 Бережной К. И. 66  
 Березнеговская Л. Н. 285

Березовская Т. П. 304  
 Береснева Г. И. 274  
 Берлянд А. С. 191  
 Бессонова Н. И. 119  
 Биктимиров Р. Н. 335  
 Битерякова А. М. 69, 81  
 Благовидова Ю. А. 127  
 Блинова К. Ф. 289, 292, 295, 278  
 Блохина Р. И. 202  
 Боброва Л. М. 41  
 Боброва Н. А. 378  
 Богословская О. Н. 234  
 Боковикова Т. Н. 197  
 Болесов И. Г. 355  
 Большаков В. Н. 295  
 Бондаренко О. В. 67  
 Бонева-Златева Ц. Т. 22  
 Борисов Г. Н. 135, 163, 165, 166  
 Борисова Л. А. 379, 123  
 Борисова Н. А. 74  
 Боровая Т. А. 31  
 Бочкарева О. М. 222  
 Бузовский А. Н. 95  
 Булгаков В. А. 331  
 Буравлева К. И. 27  
 Бурдыкина-Шехтер Э. А. 193, 357  
 Бушующий В. Н. 377  
 Бучнев Б. П. 39, 56  
 Вавилов В. И. 87  
 Вавилова Н. К. 299  
 Вайнер А. М. 91  
 Вальфиш Ю. А. 28  
 Вандышев В. В. 206  
 Ванина М. Д. 256, 258  
 Василенко В. В. 267  
 Василенко Т. В. 20  
 Василенко Ю. К. 342  
 Васильева И. В. 73  
 Васильева Л. К. 372  
 Вдовина Г. П. 170  
 Венделанд Ю. Д. 199  
 Вергейчик Е. Н. 209  
 Веремьев И. В. 254  
 Вилинбахова В. Н. 51, 55  
 Владова М. И. 59  
 Волкова Р. А. 223  
 Волобуев Н. К. 133

Волошин М. Е. 17  
 Вольная Л. П. 125  
 Воробьев В. Г. 327  
 Воробьева Е. Н. 232  
 Вострикова Г. П. 84  
 Voxминцева Н. П. 57  
 Вяземская Л. И. 63  
 Галактионова Г. А. 303  
 Галкина А. П. 159  
 Галкина Т. Д. 60  
 Гандель В. Г. 100  
 Галсанов Ш. Б. 334  
 Гараев Г. Б. 19  
 Гараева Д. И. 15  
 Гарбузова А. П. 95  
 Гелла Э. В. 299  
 Геллер Л. Н. 40, 67  
 Гераськина С. С. 292  
 Гершензон В. А. 194  
 Гитис Я. Е. 15  
 Глызин В. И. 288  
 Гозин А. А. 385  
 Голевцова Е. Ф. 78  
 Голиков А. А. 334  
 Головина Т. Н. 342  
 Голосова Н. А. 77  
 Голякова Н. В. 259  
 Гоманова М. И. 387  
 Гончарова Н. Е. 341  
 Горин А. Г. 313, 314  
 Горнов А. В. 90  
 Городничев В. И. 165, 166  
 Горайнов А. К. 23  
 Градель И. И. 354  
 Грачев С. А. 112  
 Гречаный Л. И. 18, 49  
 Грешных Р. Д. 241  
 Грецкий В. М. 105, 107, 267  
 Грибоедов В. В. 35, 49, 78  
 Грибоедова А. В. 41  
 Громов А. И. 358, 370  
 Громова З. Ф. 261  
 Громова Э. Г. 381  
 Громова Н. А. 143  
 Громова Л. И. 159  
 Губин И. П. 90  
 Гулимова Т. Е. 198  
 Гуревич И. Я. 109, 341, 132, 381, 295  
 Гусев И. Ф. 284  
 Гусева Л. Н. 246  
 Гуськов В. Ф. 262, 269  
 Гуськова Л. С. 180  
 Грядунова Г. П. 96, 99, 107  
 Гурин И. С. 122  
 Давыдова О. Н. 326  
 Дадаев В. Н. 60  
 Данилов В. Ф. 44  
 Дармопрай В. Н. 298  
 Девишев Р. И. 60

Дейкина Г. П. 257  
 Дементьева З. С. 61  
 Дементьева Н. Н. 246  
 Денисенко О. Н. 310  
 Денисова Т. В. 106, 120, 121  
 Дерко П. П. 162, 163  
 Десницкая М. М. 317  
 Десяткин В. К. 71  
 Добротворский А. Е. 98  
 Дозорова И. И. 205, 210  
 Долгих В. К. 43, 88  
 Доржищеренова С. Ц. 240  
 Дошинская Н. В. 71, 280, 284  
 Драницкая В. Б. 317  
 Дремова Н. Б. 65  
 Дровосекова Л. П. 291  
 Дрожжина В. В. 190  
 Дудко В. В. 304  
 Дюбанькова Н. Ф. 147  
 Дюкова В. В. 145  
 Евграфова З. Л. 353  
 Евстратова К. И. 253  
 Евтушенко Н. С. 204, 208  
 Егоров Н. В. 188, 247, 251  
 Егорова В. И. 164, 165, 166  
 Еремеева В. С. 246  
 Ермакова В. Я. 60  
 Ермакова В. А. 318  
 Ермакова В. К. 205  
 Ермоненок Э. Н. 228  
 Ерохин В. Н. 352  
 Ефимова Л. С. 159, 169  
 Ефимова Ф. В. 302  
 Ефимченко Ю. В. 47, 56, 63  
 Ефременко О. А. 231  
 Жданова М. Б. 240  
 Жданова Н. Ф. 349  
 Живописцев В. П. 236  
 Животовская И. С. 240  
 Журба В. Г. 265  
 Забалканская М. А. 22  
 Заболонков А. А. 311  
 Задержкина З. Г. 149  
 Заичкина Л. И. 43  
 Зайцев А. Р. 18  
 Зайцева Т. М. 362, 260  
 Зайцева З. И. 59  
 Зайцев В. П. 31, 32  
 Залесов В. С. 354, 363, 366  
 Зальцберг В. Х. 234, 236  
 Запесочная Г. Г. 334  
 Зап А. А. 191  
 Захарова Л. А. 45  
 Зверева Е. С. 46  
 Зецкер Э. С. 202  
 Земцова Г. Н. 297, 300  
 Зозуля Р. Н. 341, 290, 294  
 Зотиков Ю. М. 384  
 Зотова М. И. 54, 57



Зленко В. Е. 53  
Зубкова Н. К. 117  
Зюбр Т. П. 156  
Иванов В. Н. 337  
Иванов Э. И. 195  
Иванова Л. А. 106, 131  
Иванова Л. Д. 388  
Игнатъева Н. С. 201, 365, 378  
Иголкина Н. Г. 35  
Иевлева Е. А. 377  
Измайлов В. И. 90  
Изотов Б. Н. 195, 207, 248  
Ионова Н. Д. 197  
Илькив Н. В. 54  
Исаева И. В. 194, 197  
Исаходжаев А. С. 46  
Истранов Л. П. 131  
Кабанов В. С. 206, 288  
Кавалерова М. Н. 48  
Каган Э. З. 99  
Казакова Т. П. 211, 247  
Казаченко Д. Г. 22  
Калашников Г. А. 184  
Калинкина Г. И. 304  
Калугина Н. М. 175  
Калугина З. Г. 225  
Калюпанова Н. И. 289  
Кананадзе Ш. Ш. 29  
Капитонов Н. И. 355, 360, 367  
Караваев Н. Р. 71  
Караваева Э. Г. 363  
Карпова Л. К. 197  
Каспарян Л. Н. 243  
Качанов А. Д. 384  
Квач А. С. 229  
Кечатова Н. А. 147  
Кивман Г. Я. 352, 375  
Кинтя П. К. 301  
Кириянов А. А. 216, 227, 288  
Киселев В. П. 308  
Киселева А. А. 224  
Киселева Г. С. 95  
Кислицын В. П. 269  
Клейнер Е. З. 117  
Климентьева Т. Т. 20  
Климова Т. А. 32  
Клочкова Т. И. 193  
Клюев М. А. 13  
Клязника В. Г. 283  
Книжник А. З. 107, 191  
Кобзарь Л. В. 60, 61, 65  
Кожевников Ю. В. 354, 366  
Козлов М. П. 167  
Козлова Л. М. 96  
Козьмин В. Д. 324  
Кокорева Н. В. 242  
Кокколо В. И. 20, 281  
Колбенева Г. И. 191  
Колла В. Э. 291  
Колочевская М. Н. 218  
Комарова К. Ф. 56  
Комарова М. Н. 278  
Компанцева Е. В. 228  
Кондратьева Т. С. 106, 120, 121  
Кононова Т. А. 340  
Коновихина Н. Ф. 97, 110  
Константинов К. К. 30  
Коншин М. Е. 366  
Королева М. Г. 75  
Коростин В. И. 116  
Короткевич В. И. 76  
Косенко Т. А. 59  
Костенникова З. П. 353  
Косырева Н. С. 175  
Котко Н. В. 226  
Котов А. В. 362, 260  
Котовский Б. К. 143, 169  
Кошелева Л. И. 194, 230  
Кофман М. Д. 199  
Кочегина А. А. 253  
Кравцова З. В. 68  
Кравченко Н. В. 151  
Красненкова А. А. 317  
Красик Л. Л. 168  
Краснова М. А. 197  
Красова Т. Г. 152  
Крамаренко В. Ф. 229  
Краснова Р. Р. 188  
Крамсков Ф. П. 74  
Крендаль Ф. П. 326, 357  
Кривенчук П. Е. 301  
Кривут Б. А. 216, 227  
Криков В. И. 31, 84, 90  
Крикова Н. И. 215, 251  
Кристалева Л. Б. 225  
Кудрин А. Н. 323, 349, 370  
Кудрявцева Г. М. 164  
Кудряшова А. Я. 339  
Кудряшова В. К. 366  
Кудьмов Г. И. 224  
Кузнецова Т. В. 381  
Кузнецова М. А. 73, 283  
Кузьмина Н. М. 157  
Кулебакина В. В. 193, 251  
Кулешова М. И. 119, 193, 246  
Куль И. Я. 228  
Купина Н. А. 253  
Куприна Н. А. 127  
Кураева Г. Л. 34  
Курлянич И. А. 287  
Курьеров В. А. 3  
Кустова Т. Л. 154  
Ладыгина Е. Я. 306, 296  
Лазник Т. С. 80  
Ларин Л. Г. 170  
Ласская О. Е. 308  
Лашкова Т. А. 38  
Лебедев О. В. 170, 222

Лебеденко В. Я. 96  
Лемберская Э. Л. 15  
Леменов Л. М. 33  
Леончик Р. Н. 49  
Леус В. И. 162  
Ладыгина Е. Я. 296, 275  
Ли В. Н. 133, 377, 379  
Либерман С. Ф. 213  
Либерман Е. В. 210  
Лившиц Н. Б. 223  
Литвиненко В. И. 298, 299  
Литвинова Т. П. 201, 219, 365, 378  
Лобанов В. И. 258  
Логинов А. В. 339, 388  
Логина Я. А. 305  
Лозовая Г. Ф. 214  
Лозовой Б. В. 91  
Локштанов В. З. 243  
Ломова М. А. 193  
Лопатин П. В. 173, 218, 373  
Лубэ В. М. 136  
Лукашук С. П. 142  
Лутцева А. И. 208  
Лысенко Л. В. 331  
Макаров В. А. 337  
Макеев С. Г. 80  
Малахова З. Н. 174  
Малахова С. В. 239  
Малинковский В. В. 283  
Мамонова Л. П. 26  
Мандрыкина А. М. 35  
Манько И. В. 386  
Маняк В. А. 156  
Маркова Л. И. 23  
Мартыненко В. Ф. 60, 83  
Мац М. Н. 386, 309  
Машевская М. С. 363  
Медведенко Ю. К. 257  
Мелентьева Г. А. 205, 210, 211, 247  
Мельникова Т. А. 347  
Меньшиков В. А. 334  
Мерина С. В. 211, 247  
Метелева Е. В. 340  
Милосердова А. Г. 376  
Минина С. А. 117, 157, 169, 384  
Миронова М. И. 353  
Михайлова Г. В. 107, 133  
Михалев А. И. 366  
Мичник Л. А. 115  
Мичник О. В. 139  
Мишин В. П. 257  
Мовшович И. М. 248  
Молдавер Б. Л. 382  
Молчанов Г. И. 136, 149  
Морозова И. В. 353  
Морозов П. М. 87  
Москвина Л. М. 158  
Мохамед Салама Мохамед 109, 132  
Мошкова Л. В. 46

Музыра Н. В. 54  
Муравьев И. А. 22, 97, 137, 140, 156, 324, 333  
Муравьева Т. И. 348  
Муравьева Д. А. 5, 142, 302  
Муратова Г. Л. 194  
Муцуева С. Х. 209  
Муханова Л. И. 246  
Нагаева Н. И. 265  
Назаров Б. В. 118  
Наместникова В. П. 126  
Наталич А. С. 89  
Неборсина В. П. 214  
Неменко А. А. 377  
Немцова В. М. 78  
Неронова Л. Г. 32  
Неугодова Н. П. 376  
Нагаева Н. И.  
Нешта И. Д. 279  
Никитина И. К. 309  
Никитина Л. П. 337  
Никишин В. В. 45  
Николаенко Н. С. 190  
Николаев С. М. 346  
Никulina Т. Н. 234  
Никольшина Н. И. 121  
Новикова А. А. 250  
Новикова Г. М. 335  
Новопашина В. В. 279  
Обоймакова А. Н. 273  
Овеснова Н. А. 231  
Овечкин Р. В. 335  
Овчинников С. А. 163  
Оганесян Э. Т. 342, 388  
Огурцова Л. Н. 291  
Олешко Г. И. 224, 255  
Олешко Л. Н. 255  
Оранский И. Е. 335  
Орлова Г. Ш. 100  
Орлов Ю. Е. 198  
Островский М. В. 259  
Павлоченкова Л. П. 238  
Панченко Е. И. 41  
Панщуркин В. И. 375  
Парфентьева Е. П. 388  
Пастухова Т. П. 331  
Пасечник И. Х. 301  
Пахолков Г. В. 199  
Переверзев В. Г. 42  
Перельсон М. Е. 216  
Песахович Л. В. 203  
Петрова Э. А. 183, 376  
Петюнин Г. П. 331  
Петюнин П. А. 331, 363  
Пехов А. В. 147  
Печенников В. М. 100, 213  
Пешкова В. А. 279  
Пешкова Н. А. 126  
Пигулевская Н. Н. 353  
Пилат Н. В. 354  
Писарева О. К. 19  
Побережная З. Н. 375



Подушкин Ю. И. 62  
Подчас Н. И. 168  
Полевой Л. Г. 369, 370  
Пономарева О. Н. 158  
Попков В. А. 257, 257  
Попова З. И. 264  
Попов Е. Л. 362, 369  
Попова Л. Л. 168  
Попов Д. М. 351  
Попова Л. Г. 308  
Попова Н. А. 317  
Поташева В. М. 286  
Прохоренкова Р. Д. 158  
Прохорова Л. В. 183  
Прибылова Г. С. 267  
Пруткин И. З. 188, 211  
Пряхина Н. И. 289, 278  
Пшуков Ю. Г. 137  
Радюк М. И. 266  
Райсян В. Д. 159  
Разуваева В. П. 331  
Распопов Е. И. 125  
Рейшахрид Л. С. 339  
Резник М. Б. 381, 126  
Регир В. Г. 303  
Родионова Г. М. 248  
Рогалина А. Г. 21  
Рогачева Н. К. 50  
Романова А. С. 267  
Романцева Э. Г. 25  
Рубцова Т. А. 246  
Рубинская В. Г. 246  
Рябичева Н. П. 88  
Рябых Л. Д. 62, 112  
Ряженев В. В. 343  
Ряпосова О. И. 130  
Сааведра Ф. Э. 228  
Сбоева С. Г. 42, 59, 69, 81  
Садчикова Н. П. 221  
Савельев О. Л. 73  
Савельева С. В. 31  
Савельева З. А. 33, 59, 77  
Савина А. А. 230  
Савкин А. М. 161  
Сало Л. П. 308, 274  
Самылина И. А. 306  
Сангайло А. К. 331, 3  
Сангайло М. А. 335  
Саплева В. Т. 230  
Сапожникова Г. А. 375  
Сафин В. А. 168, 170  
Сафронова В. П. 13, 83  
Сафронова Н. А. 159  
Сдобникова Л. А. 158  
Седова К. Д. 123  
Секлищкая А. М. 30  
Селезнев Н. Г. 118  
Селезнев Е. Ф. 104  
Селезнева В. Т. 30  
Селенина Л. В. 286, 290

Селиванова Л. А. 58  
Семенова Н. А. 36  
Семенов Г. Т. 89  
Семенченко В. Ф. 114  
Семченкова Л. А. 95  
Сергеев В. В. 193  
Сергеева Н. В. 149, 297  
Сергеева Л. Г. 175  
Серых Е. А. 304  
Сивицкая О. К. 246  
Сидорков А. М. 59, 77  
Сидорова Е. Ф. 224  
Сидорова Т. Д. 32, 56  
Сидорович Т. Н. 107  
Синев Д. Н. 37  
Синцова М. А. 201  
Синяева Е. М. 84  
Симонова Н. Д. 123  
Симонян А. В. 342, 388  
Сичко А. И. 233  
Скулкова Р. С. 46  
Сладкопеева Н. В. 39  
Слюсарь Н. Г. 328  
Смагина Т. А. 158  
Сметанин Ю. И. 146  
Смирнов М. И. 194, 197  
Смирнова А. С. 380  
Смирнова В. В. 317  
Соколова З. В. 305  
Соллогуб Л. В. 95  
Соловей Н. В. 228  
Солодова А. Ф. 226  
Солдудин В. В. 90  
Соминский А. А. 175  
Сорокина Н. С. 96  
Сосунов В. И. 85, 88  
Сошнянина М. П. 337  
Станкевич Н. Б. 305  
Стекольников Л. И. 201, 365, 378  
Степаненко О. Г. 286  
Степаненко О. Б. 188, 247, 211  
Степанова Э. Ф. 177  
Степанова Т. А. 214  
Степанюк С. Н. 209  
Стуккей К. Л. 305  
Супрунов Н. И. 316  
Суранова А. В. 187  
Сушков С. Н. 135  
Сюзева З. В. 291  
Табакова Т. Д. 317  
Тангиева Г. А. 17  
Тарасова Л. Г. 13  
Тареева Н. В. 267  
Тенцова А. И. 13, 95, 96, 98  
Теслов Л. С. 292  
Теслов С. В. 277  
Тираспольская С. Г. 228  
Титова Н. И. 264  
Тихонов А. И. 301  
Ткаченко К. К. 378

Ткаченко Е. М. 49  
Тлехас Г. И. 312  
Тольцман Т. И. 5, 7, 42, 59, 65  
Тракман Ю. Г. 167  
Трескунова Т. С. 204  
Тригубенко И. М. 101  
Триус Н. В. 220  
Трунова М. А. 107  
Трунякова Р. В. 61  
Трухина В. И. 237  
Тулунов Н. С. 340  
Турова А. Д. 334  
Тухтасинов М. 309  
Тюкина Т. Н. 143  
Тютенькова Т. П. 202  
Удалов А. И. 198, 243  
Уделова Р. М. 214  
Узденников А. Н. 60  
Уланова Н. А. 183  
Урьяев Ю. В. 360  
Устюжанина О. Н. 130  
Утенков В. Н. 87  
Федонюк Л. С. 79  
Федюнина Н. А. 227  
Фетислямова А. А. 129  
Филиппин Н. А. 143  
Филиппова К. Н. 297  
Фетислямова А. С. 317  
Фолтан В. 65  
Фрейдман С. Л. 390  
Фроленко В. М. 135  
Фурина Е. А. 158  
Чабан В. Н. 375  
Чакчир Б. А. 112  
Чаусовский С. С. 244  
Чебанова А. Н. 177  
Чекрышкина Л. А. 185, 232  
Черкаев В. Г. 377  
Чернова Г. П. 293  
Черномашенцева Н. П. 81  
Чернышева Л. Ф. 330  
Чесноков В. П. 366  
Чеснокова Г. Д. 15  
Чижев П. С. 274  
Чижиков Д. В. 169  
Чирва В. Я. 301  
Чиркова Л. В. 240  
Чичиро В. Е. 182, 187, 190, 220  
Чугунова Н. Н. 168, 170

Чугунов П. В. 170  
Чуйко О. В. 110  
Чуйко Е. Н. 110  
Чумаченко М. Н. 204  
Хабарова Л. П. 237  
Хабаров А. А. 237, 240  
Халимов А. Х. 95  
Харченко Н. Е. 354  
Хлебников А. Н. 390  
Царева В. А. 246  
Цейтина А. Я. 240  
Цуркан Т. С. 242  
Цуркан А. А. 261, 264  
Шагаева Р. Е. 89  
Шакиров Т. Г. 60  
Шатохина Р. К. 294  
Шатило В. В. 158, 333  
Шахмейстер И. Я. 106  
Швагер И. Г. 161  
Шевченко В. Д. 172  
Шейченко В. И. 288  
Шемкин Ф. М. 218, 231, 250, 251  
Шерба Н. А. 50  
Шербак С. Н. 215, 251  
Шербакова О. В. 188  
Шилов Ю. М. 260  
Шиткин В. М. 222  
Шкляев В. С. 375  
Шмарьян М. И. 188  
Шомахова Н. Ш. 43  
Шугалева М. В. 61  
Шумакович И. Е. 194, 230  
Шумекая Н. И. 175  
Шустель М. Н. 47  
Шяулите С. Ю. 59  
Эль Кусни Аля Эльдин Ахмед. 347  
Юрова В. Н. 43  
Юрова Н. Г. 219  
Явич П. А. 154  
Ядров Б. Н. 140, 311  
Ядыкин Г. И. 198  
Яковлев А. И. 314  
Яковлев Г. П. 278  
Якунина З. Т. 61  
Ярошенко Н. П. 52, 59, 72  
Яскина Д. З. 208  
Яснецов В. С. 385  
Ящук Н. С. 71, 280



## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

1. Состояние и перспективы развития аптечного дела. Пути улучшения лекарственного обеспечения населения РСФСР. Начальник Главного аптечного управления Министерства здравоохранения РСФСР <i>В. А. Курьеров</i>	3
2. Состояние и перспективы развития научных исследований в области фармации в РСФСР. <i>Д. А. Муравьева, Т. И. Тольцман</i>	5
3. Деятельность научного общества фармацевтов РСФСР за 1969-1975 гг. <i>Т. И. Тольцман</i>	7

### СЕКЦИЯ I

#### Организация и экономика фармации

1. <i>А. И. Тенцова, М. А. Клюев, В. П. Сафронова, Л. Г. Тарасова</i> (Москва). Разработка нормативов развития сети хозрасчетных аптек.	13
2. <i>Н. Г. Баранников</i> (Москва). Аптечные работники в период Великой Отечественной войны.	14
3. <i>Г. Д. Чеснокова, Д. И. Гараева, Я. Е. Гигис, Э. Л. Лемберская</i> (Москва). Разработка автоматизированной системы «Аптека» в многопрофильном хирургическом стационаре.	15
4. <i>М. Е. Волошин, Г. А. Тангиева</i> (Москва). О состоянии, развитии и работе аптек готовых лекарств в системе ГАПУ Министерства здравоохранения РСФСР.	17
5. <i>Л. И. Гречаний, А. Р. Зайцев</i> (Ростов). Основные направления в укреплении материально-технической базы аптечных учреждений Ростовской области.	18
6. <i>Г. Б. Гараев, О. К. Писарева</i> (Москва). Совершенствование и организация лекарственного обеспечения населения Московской области.	19
7. <i>Т. В. Василенко, В. И. Кокколо, Т. Т. Климентьева</i> (Калининград). Организация лекарственного обслуживания работников рыбной промышленности Калининградской области.	20
8. <i>А. Г. Роголина</i> (Уфа). Методический отдел Башкирского аптечного управления.	21
9. <i>М. А. Забалканская, Д. Г. Казаченко</i> (Иваново). Совершенствование методов лекарственного обслуживания сельского населения в Южском районе Ивановской области.	22
10. <i>И. А. Муравьев, Ц. Т. Бонева-Златева</i> (Пятигорск, София). Некоторые аспекты территориального размещения сети аптечных учреждений в Народной Республике Болгарии.	22
11. <i>А. К. Горайнов, Л. И. Маркова</i> (Москва). Роль центральных районных аптек в лекарственном обеспечении сельского населения РСФСР.	23

12. <i>Э. Г. Романцева</i> (Архангельск). Деятельность Центральной районной аптеки Плесецкого района в повышении уровня лекарственного обеспечения сельского населения.	25
13. <i>Л. П. Мамонова</i> (Москва). Лекарственное обеспечение стационарных больных в РСФСР.	26
14. <i>К. И. Буравлева</i> (Подольск). Организация лекарственного обеспечения стационарных больных в аптеке Подольской центральной районной больницы Московской области.	27
15. <i>Ю. А. Вальфиш</i> (Тольятти). Лекарственное обеспечение населения и лечебно-профилактических учреждений г. Тольятти.	28
16. <i>Н. А. Бачурина, Ш. Ш. Кананадзе, Л. Ф. Анисимова</i> (Ростов). Новые формы совершенствования лекарственной помощи населению.	29
17. <i>В. Т. Селезнева, А. М. Секлицикая, К. К. Константинов</i> (Пермь). Анализ условий деятельности аптечных пунктов II группы в районах Урала и Приуралья.	30
18. <i>В. И. Криков, В. П. Зайцев, С. В. Савельева, Т. А. Боровая</i> (Рязань). Совершенствование лекарственного обслуживания сельского населения через аптечные пункты.	31
19. <i>Т. А. Климова, В. П. Зайцев, Т. Д. Сидорова, Л. Г. Неронова</i> (Рязань). Использование ядовитых и наркотических препаратов в районных и сельских аптеках Рязанской области и определение оптимальных запасов этих препаратов.	32
20. <i>З. А. Савельева, Л. М. Лемнев</i> (Москва). Особенности лекарственного обеспечения герiatricких больных.	33
21. <i>Г. Л. Кураева</i> (Москва). Социалистическое соревнование аптечных управлений Российской Федерации.	34
22. <i>В. В. Грибоедов, Н. А. Бачурина, А. М. Мандрыкина, Н. Г. Иголкина</i> (Ростов). Опыт организации оптической службы в Ростовской области.	35
23. <i>Н. А. Семенова</i> (Москва). Контрольно-аналитическая служба Российской Федерации.	36
24. <i>Д. Н. Синева</i> (Ленинград). Организационно-методическая работа контрольно-аналитической лаборатории — основной резерв повышения качества лекарств.	37
25. <i>Т. А. Лашкова</i> (Москва). Опыт работы контрольно-аналитической лаборатории аптечного управления Мособлсполкома.	38
26. <i>Б. П. Бучнев, Н. В. Сладкопеева</i> (Рязань). Вопросы оптимизации качества внутриаптечного контроля лекарств.	39
27. <i>Л. Н. Геллер</i> (Москва). Нормирование изъятия лекарственных форм из аптек лечебно-профилактических учреждений.	40
28. <i>Л. М. Боброва, Е. И. Панченко, А. В. Грибоедова</i> (Москва). Характер рецептуры и организация производственной работы в аптеках лечебно-профилактических учреждений I—V категории.	41
29. <i>В. Г. Переверзев, Т. И. Тольцман, С. Г. Сбоева</i> (Алма-Ата, Москва). Организация изучения рецептуры и увеличение производства готовых лекарственных средств в аптеках.	42
30. <i>С. И. Ахмедов</i> (Москва). Исследования по определению числа рецептов, приходящихся на обслуживание специализированных коек.	43
31. <i>И. К. Аласова, В. К. Долгих, Л. И. Заичкина, Н. Ш. Шоматова, В. Н. Юрова</i> (Пятигорск, Нальчик). Изучение возможности расширения ассортимента и количества готовых лекарственных средств в аптеках Кабардино-Балкарской АССР.	43
32. <i>В. Ф. Данилов</i> (Владимир). Анализ стационарной рецептуры Владимирской области.	44
33. <i>В. В. Никишин, Л. А. Захарова</i> (Калуга). Изучение экстермпоральной рецептуры детских стационаров Калуги.	45
34. <i>Р. С. Скулькова, Е. С. Зверева, Л. В. Мошкова, Л. Н. Белоусова, А. С. Исаходжаев</i> (Москва). Основные направления исследований научной организации труда в аптеках.	46



35. Ю. В. Ефимченко, М. Н. Шустель (Краснодар). НОТ в аптечной службе Краснодарского края	47
36. М. Н. Кавалерова (Ульяновск). Научная организация труда в аптеках Ульяновской области	48
37. Р. Н. Леончик, Е. М. Ткаченко, Л. И. Гречаный, В. В. Грибоедов (Ростов). Роль научной организации труда в аптечных учреждениях Ростовской области в период хозяйственной реформы	49
38. Н. А. Щерба, Н. К. Рогачева (Краснодар). Резервы повышения производительности труда в крупной городской аптеке	50
39. В. Н. Вилинбахова (Ленинград). Режим работы хозрасчетной аптеки	51
40. Н. П. Ярошенко (Москва). Исследования по определению затрат труда ассистентов, фасовщиков в специализированных аптеках лекарственных растительных средств	52
41. В. Е. Зленко (Москва). О нормировании труда дефектаров хозрасчетных аптек	53
42. М. И. Зотова, Н. В. Илькив, Н. В. Музыра (Томск). Организация труда фасовщиков в некоторых аптеках Томска	54
43. В. Н. Вилинбахова (Ленинград). Изучение организации труда административно-хозяйственного персонала аптек	55
44. Б. П. Бучнев, Ю. В. Ефимченко, Г. Д. Сидорова, К. Ф. Комарова (Рязань, Краснодар). Научная организация труда в оптических магазинах и их филиалах	56
45. М. И. Зотова, Н. П. Вохминцева (Томск). Анализ заболеваемости и экономическая оценка трудопотерь, связанных с временной нетрудоспособностью	57
46. Л. А. Селиванова (Москва). Внедрение НОТ в аптечные учреждения РСФСР	58
47. С. Г. Сбоева, А. М. Сидорков, Т. И. Тольцман, Т. А. Косенко, З. А. Савельева, М. И. Владова, С. Ю. Шяулите, Н. П. Ярошенко, И. А. Арсюхина, З. И. Зайцева (Москва). Методические основы прогнозирования потребления медикаментов	59
48. Т. Г. Шакиров, А. Н. Уздеников, В. Ф. Мартыненко, Л. В. Кобзарь, Р. И. Девишев, В. Н. Дадаев, Г. В. Алиев, Г. Д. Галкина, В. Я. Ермакова (Москва). Автоматизированная система учета излишних запасов медикаментов и их перераспределение	60
49. Л. В. Кобзарь, З. С. Дементьева, М. В. Шулалева, Р. В. Грунякова, З. Т. Якунина (Москва). Методы математической статистики и коллективной экспертной оценки — основа научного прогнозирования потребности в медикаментах	61
50. Ю. И. Подушкин, Л. Д. Рябых (Ленинград). О прогнозировании потребности в лекарственных средствах	62
51. Ю. В. Ефимченко, Л. И. Вяземская (Краснодар). Исследование спроса и его удовлетворения по отдельным группам медицинских товаров в аптечной сети Краснодарского края	63
52. Н. Б. Дремова, Л. В. Кобзарь (Москва). Основные тенденции потребления витаминных препаратов	65
53. Т. И. Тольцман, В. Фолтан (Москва). Определение потребности лекарств специфического действия	65
54. К. И. Бережной (Ленинград). Опыт работы аптечного склада по механизации трудоемких процессов и по совершенствованию форм медикаментозного снабжения аптек и лечебно-профилактических учреждений г. Ленинграда	66
55. О. В. Бондаренко, Л. Н. Геллер (Москва). Системный подход к организации лекарственного обеспечения стационарных больных	67
56. З. В. Кравцова (Архангельск). Новые формы организации лекарственного снабжения в аптечном управлении Архангельского областного исполкома	68

57. С. Г. Сбоева, А. М. Битерякова (Москва). Методологические принципы рационального использования природных лекарственных растительных ресурсов	69
58. Н. С. Ящук, Н. В. Доцинская, Н. Р. Караваев (Томск). Организация обеспечения населения Томской области лекарственным растительным сырьем	71
59. В. К. Десяткин, Т. В. Бакурина, Н. П. Ярошенко (Уфа, Москва). Опыт работы Башкирского аптечного управления в организации заготовки лекарственного растительного сырья	72
60. И. В. Васильева, М. А. Кузнецова, О. Л. Савельев (Москва). Совершенствование организационных форм работы по заготовке лекарственного растительного сырья	73
61. Ф. П. Крамсков, Н. А. Борисова (Ленинград). О научном районировании заготовок в пределах Ленинградской области на основе изучения ресурсов лекарственных растений	74
62. М. Г. Королева (Москва). Организация научной информации в области фармации в СССР	75
63. В. И. Короткевич (Уфа). Состояние и пути совершенствования информации в аптечной службе Башкирской АССР	76
64. Н. А. Голосова, З. А. Савельева, А. М. Сидорков (Москва). Роль информации в медикаментозном снабжении	77
65. В. В. Грибоедов, Е. Ф. Голецова, В. М. Немцева (Ростов). Совершенствование форм медицинской информации — фактор улучшения лекарственного обслуживания населения	78
66. Л. С. Федонюк (Москва). Научная информация по фармации в ряде зарубежных стран	79
67. С. Г. Макеенко, Т. С. Лазник (Москва). Об опыте работы аптекоуправлений в новых условиях планирования и экономического стимулирования	80
68. С. Г. Сбоева, Н. П. Черномашенцева, И. А. Арсюхина, А. М. Битерякова (Москва). Совершенствование первичного и бухгалтерского учета в хозрасчетных аптеках	81
69. В. Ф. Мартыненко, В. П. Сафронова (Москва). Прогнозирование показателей товарооборота аптечного хозяйства с применением экономико-математических методов	83
70. В. И. Криков, Е. М. Синяева, Г. П. Вострикова (Рязань). Использование экономико-математических методов в анализе и планировании отдельных показателей работы районных аптек	84
71. В. И. Сосунов (Пятигорск). Анализ экономических показателей работы сельских аптек Ставропольского края	85
72. В. И. Вавилов (Курск). Анализ временных рядов в перспективном планировании	87
73. В. Н. Утенков, П. М. Морозов (Пятигорск). Изучение работы сельских аптек Пятигорской межрайонной конторы в зависимости от сезонности	87
74. В. И. Сосунов, Н. П. Рябичева, В. К. Долгих (Пятигорск). Основные направления совершенствования работы аптечных пунктов II группы сельских аптек Ставропольского края	88
75. А. С. Наталич, Г. Т. Семенов, Р. Е. Шагаева (Чита). Об экономической эффективности мелкорозничной аптечной сети Читинской области	89
76. А. Д. Апазов, В. И. Измаилов (Свердловск). Организация механизированного учета медикаментов в аптечных учреждениях Свердловской области	90
77. В. И. Криков, В. В. Солодухин, И. П. Губин, А. В. Горнов (Рязань). Использование отдельных методов экономического анализа для определения эффективности работы аптечных складов	90
78. Б. В. Лозовой, А. М. Вайнер, С. В. Барсукова (Хабаровск). Анализ сезонной цикличности товарооборота аптечных учреждений Дальнего Востока	91



СЕКЦИЯ 2

Совершенствование методов приготовления лекарств

1. А. И. Тенцова, А. Н. Бузовский, Г. С. Киселева, А. П. Гарбузова, Л. А. Семченкова, Л. В. Соллогуб, А. Х. Халимов (Москва). Проблема биологической доступности лекарств	95
2. А. И. Тенцова, Г. П. Грядунова, Л. М. Козлова, Г. И. Аксенова, В. Я. Лебедеко, Н. С. Сорокина (Москва). Скорость освобождения лекарственных препаратов — фактор физиологической доступности лекарств	96
3. И. А. Муравьев, Н. Ф. Кононихина (Пятигорск). О влиянии способа введения и характера диссоциации водорастворимых препаратов на прочность их связи с гидрофобными мазевыми основами	97
4. А. И. Тенцова, А. Е. Добротворский, М. Т. Алюшин (Москва). Влияние размера частиц лекарственных веществ на структурно-механические свойства мазей и способность к высвобождению	98
5. Г. П. Грядунова, Э. З. Каган (Москва). Биофармацевтическое изучение мази с фузидиннатрием	99
6. Г. Ш. Орлова, И. С. Ажгихин, В. М. Печенников, В. Г. Гандель (Москва, Пермь). Определение биологической доступности лекарственных форм новобицина	100
7. И. М. Тригубенко (Москва). Влияние переменных факторов лекарственной формы на кинетику высвобождения из таблеток и всасывание салициламида, парацетамола и фенаcetина	101
8. Г. И. Аксенова (Москва). Исследование биологической доступности лекарственных форм птериксина и дигидросамидина	103
9. Е. Ф. Селезнев (Рязань). Оценка пролонгированного эффекта скелетных таблеток изониазида и факторов, влияющих на кинетику освобождения препарата	104
10. В. М. Грецкий (Москва). Исследование влияния ряда факторов на фармакокинетику мазей	105
11. Т. С. Кондратьева, И. Я. Шахмейстер, Л. И. Иванова, Т. В. Денисова (Москва). Изучение влияния консервантов на интенсивность всасываемости сульфацила натрия из мазей в опытах на животных	106
12. Г. П. Грядунова, М. А. Трунова (Москва, Харьков). Исследование факторов освобождения некоторых сульфаниламидных препаратов из абсорбционных основ, содержащих спирты шерстяного воска	107
13. Т. Н. Сидорович, В. М. Грецкий, А. З. Книжник, Г. В. Михайлова (Москва). Исследование интенсивности высвобождения сульфаниламидных препаратов из мазей и суппозиторий	107
14. Мохамед Салама Мохамед, А. А. Абрамзон, И. Я. Гуревич (Ленинград). Зависимость скорости молекулярной диффузии в студнях от их геометрических параметров	109
15. Н. Ф. Кононихина, О. В. Чуйко, Е. Н. Чуйко (Пятигорск). О возможности использования мазей в форме карандашей	110
16. Б. А. Чакчир, Л. Д. Рябых, С. А. Грачев (Ленинград). Изучение возможности радиационной стерилизации фармацевтических препаратов морфина, кодеина и эфедрина	112

17. В. Ф. Семенченко (Пятигорск). Исследование возможности получения инъекционной лекарственной формы фенестрола	114
18. Л. А. Мичник (Пятигорск). Выявление оптимальных условий солюбилизации синтетических аналогов эстрогенов — производных стибена	115
19. В. И. Коростин (Москва). Некоторые аспекты изучения неводных растворов фенестерина для инъекций	116
20. С. А. Минина, Н. К. Зубкова, Е. З. Клейнер (Ленинград). Разработка технологии и анализа суспензионной пролонгированной лекарственной формы циклозила салицилата для инъекций	117
21. Б. В. Назаров, Н. Г. Селезнев (Рязань). Физические способы стабилизации раствора дипразина	118
22. Н. И. Бессонова, О. И. Белова, М. И. Кулешова (Москва). К вопросу изучения стабильности цистеина в глазных каплях ВИЦЕЙН — 2	119
23. Т. С. Кондратьева, Т. В. Денисова, Г. А. Мелентьева (Москва). Технологические аспекты изучения консервированных глазных капель	120
24. Т. С. Кондратьева, В. А. Белогурова, Н. И. Никольшина, Т. В. Денисова (Москва). Сорбиновая кислота — эффективный консервант жидких лекарств	121
25. И. С. Гурин (Москва). К вопросу о стабильности и сроках годности фармацевтических препаратов в условиях эксплуатации летательных аппаратов	122
26. К. Д. Седова, Н. Д. Симонова, Л. А. Борисова (Москва). Изучение стабильности настоев и отваров при хранении их в отделениях больниц	123
27. Л. П. Вольная, Е. И. Распопов (Пятигорск). Изучение устойчивости и установление сроков хранения растворов стрептоцида растворимого	125
28. М. Б. Резник, Н. А. Пешкова, В. П. Наместникова (Ленинград). Физико-химические свойства водного раствора леворина и метод его экстремального приготовления	126
29. Н. А. Курпина, Ю. А. Благовидова (Москва). Получение суспензий сульфамонетоксина	127
30. М. М. Астраханова, А. А. Фетислямова (Москва, Калинин). Улучшение качества некоторых суспензионных линиментов путем их стабилизации	129
31. О. И. Ряпосова, О. Н. Устюжанина (Пермь). Приготовление мазей типа суспензий на 15% геле поливинилового спирта в аптечных условиях	130
32. Е. В. Баташева, Л. А. Иванова, Л. П. Истранов (Москва). Получение коллагеновых пленок с метилурацилом	131
33. Мохамед Салама Мохамед, И. Я. Гуревич, А. А. Абрамзон (Ленинград). Реологические свойства мазей на крахмальноглицериновой основе	132
34. Г. В. Михайлова, В. М. Грецкий, Н. К. Волобуев, В. Н. Ли (Москва). Исследование коллоидной стабильности мазей и их основ	133
35. М. А. Балабудкин, В. М. Фроленко, С. Н. Сушков, Г. Н. Борисов (Ленинград). О совершенствовании технологии приготовления медицинских растворов и мягких лекарственных форм	135
36. Г. И. Молчанов, В. М. Лубэ (Пятигорск, Ростов). Применение ультразвукового аппарата для приготовления лекарств в аптечных условиях	136
37. И. А. Муравьев, Ю. Г. Пшук (Пятигорск). Разработка способов расчета основных параметров непрерывного противоточного экстрагирования при различном аппаратном оформлении	137
38. О. В. Мичник (Пятигорск). Исследование процесса экстракции корневищ и корней первоцвета крупночашечного с использованием метода планирования эксперимента	139



39. Б. Н. Ядров (Томск). Исследование процесса экстракции культивированных тканей дурмана индийского	140
40. Д. А. Муравьева, С. П. Лукашук (Пятигорск). Опыт производственного получения берберина бисульфата экстракционно-хроматографическим методом	142
41. Н. А. Громова, Б. К. Котовский, Н. А. Филиппин, Т. Н. Тюкина (Ленинград). Изучение влияния прессования на процесс экстракции коры крушины	143
42. В. В. Дюкова, О. И. Белова (Москва). Влияние подогрева на скорость извлечения действующих веществ и их стабильность	145
43. Ю. И. Сметанин (Пермь). К вопросу о подготовке к экстракции валерианового корня	146
44. Н. А. Кечатова, А. В. Пехов, Н. Ф. Дюбанькова (Пятигорск, Краснодар). Получение нативного экстракта крапивы двудомной с помощью сжиженного углекислого газа	147
45. В. А. Бандюкова, Н. В. Сергеева, Г. И. Молчанов (Пятигорск). Получение биологически активных соединений из отходов галено-фармацевтического производства	149
46. З. Г. Задержкина (Пятигорск). О возможности измельчения растительного сырья путем разрыва в среде углекислоты	149
47. Н. В. Кравченко (Пятигорск). О возможности замены лекарственных чаев аналогичными по составу суммарными препаратами	151
48. Т. Г. Красова (Пятигорск). Пенообразующие свойства экстрактов солодкового корня и солей глицирризиновой кислоты	152
49. Т. Л. Кустова, П. А. Явич (Иркутск, Тбилиси). Изучение процесса десорбции эфедрина с катионита КУ-2 обычного и тонкого зернения	154
50. В. А. Маняк, Т. П. Зюбр, И. А. Муравьев (Иркутск). Сорбция глицирризината-иона анионитами	156
51. Т. В. Астахова, С. А. Минина, Н. М. Кузьмина (Ленинград). Оптимизация процесса экстракции алкалоидов, выделение и изучение неидентифицированного основания из надземной части скополии тангутской	157
52. О. Н. Пономарева, Л. А. Сдобникова, Л. М. Москвина, Р. Д. Прохоренкова, Т. А. Смагина, Е. А. Фурина, В. В. Шатило (Тюмень). Разработка и совершенствование способов приготовления отдельных лекарственных форм	158
53. Л. С. Ефимова, Л. И. Громова, А. П. Галкина, Н. А. Сафронова, В. Д. Райсян (Ленинград). Лекарственные формы производных пурина	159
54. А. М. Савкин, И. Г. Швагер (Курск). Влияние пленкообразователей на гигроскопичность сухих экстрактов	161
55. В. И. Леус, П. П. Дерко (Ленинград). Терморadiационные и оптические характеристики лекарственных гранулятов	162
56. С. А. Овчинников, Г. Н. Борисов, П. П. Дерко (Ленинград). Термическая обработка гранулята амидопирини инфракрасными лучами	163
57. В. И. Егорова, Г. М. Кудряцева (Ленинград). Термодинамические характеристики лекарственных гранулятов	164
58. В. И. Городничев, Г. Н. Борисов, В. И. Егорова (Ленинград). К вопросу определения гранулометрического состава лекарственных гранулятов	165
59. В. И. Городничев, Г. Н. Борисов, В. И. Егорова (Ленинград). Совершенствование технологического процесса сушки лекарственных гранулятов в производстве таблеток	166
60. Ю. Г. Тракман, М. П. Козлов (Москва, Владимир). Приготовление таблеток некоторых составов прямым прессованием	167
61. Н. Н. Чугунова, Л. Л. Попова, Л. Л. Красик, Н. И. Подчас, В. А. Сафин (Пермь). Разработка технологии таблетирования лактоколибактерина	168

62. С. А. Минина, Л. С. Ефимова, Д. В. Чижиков, Б. К. Котовский (Ленинград). Усовершенствование технологии таблеток гемостимулина	169
63. В. А. Сафин, Г. П. Вдовина, Н. Н. Чугунова, П. В. Чугунов, Л. Г. Ларин, О. В. Лебедев (Пермь). Разработка технологии таблетирования мебекара	170
64. В. Д. Шевченко (Москва). К вопросу о микроструктуре таблеток	172
65. П. В. Лопатин (Москва). Микротальк как вспомогательное вещество при изготовлении таблеток	173
66. А. И. Артемьев, З. Н. Малахова (Москва). Защитные свойства упаковки «Сервак»	174
67. Н. С. Косырева, Н. И. Шумская, А. А. Соминский, Н. М. Калугина, Л. Г. Сергеева (Москва). Исследование резиновых смесей, предназначенных для изготовления деталей к безыгольным инъекторам	175
68. Г. К. Асланов, Э. Ф. Степанова, А. Н. Чебанова (Пятигорск). Прибор для определения коэффициентов замещения лекарственных веществ при получении суппозиторий	177



### СЕКЦИЯ 3

#### Анализ, стандартизация и контроль качества лекарств

1. *Л. С. Гуськова* (Москва). Государственный контроль качества лекарственных средств в СССР 180
2. *В. Е. Чичиро* (Москва). Количественное определение азотосодержащих органических веществ методом хроматографии в тонком слое сорбента 182
3. *Л. В. Прохорова, Э. А. Петрова, Н. А. Уланова* (Москва). Определение эргокальциферола в поливитаминных препаратах 183
4. *Г. А. Калашников* (Москва). Применение электрофореза на бумаге, хроматографии в тонком слое сорбента и Уф-спектроскопии для выявления комплексообразования морфина и поливинилпирролидона 184
5. *Л. А. Чекрышкина* (Пермь). Фторборат п-нитрофенилдиазония в хроматографическом анализе некоторых фармацевтических препаратов 185
6. *В. Е. Чичиро, В. В. Суранова* (Москва). Новое в оценке качества препаратов, содержащих порошок опиума 187
7. *М. И. Шмарьян, О. В. Шербакова, О. Б. Степаненко, Н. В. Егоров, И. З. Пруткин* (Москва). Хроматография трифтазина 188
8. *Р. Р. Краснова, А. П. Арзамасцев* (Москва). Применение комплекса физико-химических методов в судебно-химическом исследовании лекарственных препаратов 188
9. *В. В. Дрожжина, В. Е. Чичиро, Н. С. Николаенко* (Москва). Применение хроматографии в тонком слое сорбента в сочетании с жидкостным экстрагированием и фотометрии к анализу суппозитория с экстрактом опиума 190
10. *А. З. Книжник, А. С. Берлянд, Г. И. Колбенева, А. А. Зац* (Москва). Применение хроматографии в тонких слоях сорбента в анализе лекарственного контрацептивного вещества стероидной структуры 191
11. *М. И. Кулешова, Т. И. Клочкова, В. В. Сергеев* (Москва). Анализ преднизолона в суппозиториях с применением метода хроматографии в тонком слое сорбента 193
12. *Э. А. Бурдыкина-Шехтер, М. А. Ломова, В. В. Кулебакина* (Москва). Оценка качества стандартов и препаратов целанида методом хроматографии в тонком слое 193
13. *И. Е. Шумакович, Л. И. Кошелева* (Москва). Анализ четвертичных аммониевых солей методом тонкослойной и бумажной хроматографии 194
14. *М. И. Смирнов, В. А. Гершензон, И. В. Исаева, Г. Л. Муратова* (Москва). Использование метода тонкослойной хроматографии в анализе содержания липидов в препаратах «липоцеребрин», «церебролецитин», «лецитин очищенный» 194
15. *Б. Н. Изотов, Т. Б. Агальцова, Э. И. Иванов* (Москва). К идентификации нитразепама и его метаболитов 195
16. *М. И. Смирнов, И. В. Исаева, Н. Д. Ионова* (Москва). Применение методов ионно-обменной хроматографии и спектрофотометрии

- при исследовании содержания нуклеотидов в препаратах «адениловая кислота» (МАП) и «раствор АТФ 1% для инъекций» 197
17. *М. А. Краснова, Л. К. Карпова, А. А. Андрианов, Т. Н. Боквицкова* (Москва). Использование комплекса физических, химических, физико-химических методов в контроле качества хлорцетифоса и его лекарственных форм 197
18. *Ю. Е. Орлов, А. И. Удалов, Т. Е. Гулимова, Г. И. Ядыкин* (Рязань). Исследование возможностей сочетания различных видов хроматографии с новейшими физико-химическими методами при анализе исследований фармацевтических препаратов готовых лекарственных форм и лекарственных растений 198
19. *А. П. Арзамасцев, Ю. Д. Венделанд, М. Д. Кофман, Г. В. Палолков* (Москва). Перспективы применения инфракрасной (ИК) спектроскопии в фармацевтическом анализе стероидов и пенициллинов 199
20. *Л. И. Стекольников, Т. П. Литвинова, Н. С. Игнатьева, М. А. Синцова, А. А. Андерсон* (Москва). О возможности применения некоторых физико-химических методов анализа для установления химического состава и стандартизации препарата «стекловидное тело» 201
21. *Э. С. Зекцер, Т. П. Тютенкова, Р. И. Блохина* (Москва). Изучение состава и рН оптимума лекарственных препаратов пепсина и реннина 202
22. *Л. В. Песахович* (Тюмень). Вопросы оценки положения зон на электрофоререграммах 203
23. *Н. С. Евтушенко, М. Н. Чумаченко, Т. С. Трескунова* (Москва). Количественное определение некоторых фармацевтических препаратов производных пиперазина методом газовой хроматографии 204
24. *В. К. Ермакова, Г. А. Мелентьева, И. И. Дозорова* (Москва). Применение метода газо-жидкостной хроматографии при установлении токсичности андрогенных гормональных препаратов 205
25. *В. С. Кабанов, В. В. Вандышев* (Москва). Определение соотношения вискадина и дигидросамидина в их смесях, ментилизовалерианата и ментил-2-ментилбутирата в валлидоле по ацильным группам 206
26. *С. П. Акчурина, Б. Н. Изотов* (Москва). Определение хлордиазепоксида и диазепама по их бензофенонам газохроматографическим методом 207
27. *Н. С. Евтушенко, Д. З. Яскина, И. Лутцева* (Москва). Качественное и количественное определение валидола в таблетированных лекарственных формах методом газожидкостной хроматографии 208
28. *В. Г. Беликов, Е. Н. Вергейчик, С. Х. Муцуева, С. Н. Степанюк* (Пятигорск). Использование второй производной и других параметров Уф-спектров для качественного спектрофотометрического определения фармацевтических препаратов 209
29. *И. И. Дозорова, Г. А. Мелентьева, Е. В. Либерман* (Москва). Определение сульфадиметоксина при токсикологических исследованиях 210
30. *С. В. Меринова, Г. А. Мелентьева, О. Б. Степаненко, И. З. Пруткин, Т. П. Казакова, И. А. Асташина* (Москва). Анализ 1,25% раствора фторацизина для инъекций 211
31. *С. Ф. Либерман, В. М. Печенников* (Москва). Анализ суппозиториев с фентанилом, метацином, левомепромазином, этаперазином, барбитамидом 213
32. *Г. Ф. Лозовая, Р. М. Уделова, В. П. Неборкина, Т. А. Степанова* (Хабаровск). Применение дифференциальной спектрофотометрии для количественного определения 5,5 замещенных барбитуровой кислоты в 95% этиловом спирте 214
33. *Н. И. Крикова, С. Н. Шербак* (Пятигорск). Влияние Уф-облучения на величины дипольных моментов оксизосоединений 215



34. А. А. Кирьянов, Б. А. Кривут, М. Е. Перельсон (Москва). Количественное определение ацетилпектолинарина	216
35. М. Н. Колочевская, П. В. Лопатин, Ф. М. Шемякин (Москва). Анализ некоторых производных хлорэтиламина	218
36. Н. Г. Юрова, Т. П. Литвинова (Москва). Изучение состава и свойств водорастворимого препарата рутина	219
37. Н. В. Триус, А. П. Арзамасцев, В. Е. Чичиро (Москва). Перспективы применения ИК-спектроскопии и хроматографии в тонком слое сорбента в контроле качества некоторых сульфаниламидных препаратов	220
38. Н. П. Садчикова (Москва). Применение ИК-спектроскопии к изучению продукта взаимодействия декстраморамида с бромкрезоловым зеленым	221
39. О. М. Бочкарева, О. В. Лебедев, В. М. Шиткин (Москва). Применение ПМР-спектроскопии для количественного анализа мебекара	222
40. Н. Б. Лившиц, Р. А. Волкова (Москва). Внедрение физико-химических методов анализа в практику лабораторий и разработка новых методов анализа лекарственных смесей при внутриаптечном контроле лекарств	223
41. Г. И. Кудымов, А. А. Киселева, Е. Ф. Сидорова, Г. И. Олешко, Р. В. Антипкина, Л. М. Бажина (Пермь). Экстракционно-фотометрическое определение лекарственных препаратов группы аминопроизводных	224
42. З. Г. Калугина, Л. Б. Кристалева (Пермь). Исследование возможности применения хромпиразола в анализе лекарственных препаратов, содержащих ион фосфата	225
43. А. Ф. Солодова, Н. В. Котко (Москва). Определение тиамина бромиды, пиридоксина гидрохлорида и рутина в лекарственных формах фотоколориметрическим методом	226
44. Б. А. Кривут, А. А. Кирьянов, Н. А. Федюнина (Москва). Хромато-спектрофотометрическое определение феллавина	227
45. Г. В. Алфимова, Т. Ю. Арчинова, В. Г. Беликов, Э. Н. Ермоленок, Е. В. Кампанцева, И. Я. Куль, Ф. Э. Сааведра, Н. В. Соловей, С. Г. Тираспольская (Пятигорск). Дифференциальное фотометрическое и интерферометрическое определение фармацевтических препаратов производных индола, урацила, имидазола, изохинолина, нафтацена, сложных эфиров алифатических кислот и аминопроизводных ароматического ряда	228
46. А. С. Квац, В. Ф. Крамаренко (Курск, Львов). Применение реакции образования азороданинов для спектрофотометрического определения уросульфана	229
47. И. Е. Шумакович, Л. И. Кошелева, В. Т. Саплева, А. А. Савина (Москва). Количественное определение дифезила по реакции с роданином 6 Ж	230
48. Н. А. Овеснова, О. А. Ефременко, Ф. М. Шемякин (Москва). Экстракционно-фотометрическое определение сигетина	231
49. Л. А. Чекришкина, В. А. Барышева, Е. Н. Воробьева (Пермь). О возможности применения биндона в анализе фарм-препаратов	232
50. А. И. Сичко (Тюмень). Некоторые вопросы теории и практики фототурбидиметрии и ее использование в фармацевтическом анализе	233
51. В. Х. Зальцберг, О. Н. Богословская, Т. Н. Никулина (Пермь). Определение димедрола и платифиллина с помощью аминаона	234
52. В. Х. Зальцберг, В. П. Живописцев (Пермь). О возможности использования хромпиразола II в анализе некоторых лекарственных веществ	236
53. Л. П. Хабарова, А. А. Хабаров, В. И. Трухина (Чита, Пермь). Флюориметрическое определение фармацевтических препаратов производных изохинолина	237

54. Л. П. Павлюченкова (Хабаровск). Флюориметрическое определение п-аминосалициловой кислоты (ПАСК) в биологических жидкостях	238
55. С. В. Малахова (Москва). Флюориметрическое определение наонахлазина	239
56. А. А. Хабаров, Л. В. Чиркова, С. Ц. Доржицеренова (Чита). Флюориметрическое определение совканна, дипиридамола, мототрексата и витамина В <sub>1</sub>	240
57. А. Я. Цейтина, М. Б. Жданова, И. С. Животовская (Москва). Физико-химические методы определения некоторых витаминов группы Р	240
58. Р. Д. Грешных (Москва). Исследование кинетики и механизма некоторых N-гликозиламинов полярографическим методом	241
59. Н. В. Кокарева, Т. С. Цуркан (Рязань). К вопросу исследования присоединения сульфитов к непредельным альдегидам	242
60. В. З. Локитанов, А. И. Удалов, Л. Н. Каспарян (Рязань). Исследование применимости потенциостатического метода для электросинтеза биологически активных производных кумарина	243
61. С. С. Чаусовский, А. П. Арзамасцев (Вильнюс, Москва). Определение пирогенных веществ в растворе гепарина для инъекций	244
62. М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая, В. С. Еремеева, Н. Н. Деметьева, Л. И. Муханова, В. Г. Рубинская, В. А. Царева, Т. А. Рубцова (Москва). Анализ некоторых препаратов и лекарственных смесей при внутриаптечном контроле	246
63. С. В. Меринова, Г. А. Мелентьева, О. Б. Степаненко, Н. В. Егоров, Т. П. Казакова (Москва). Фармацевтический анализ анатруксония	247
64. Б. Н. Изотов, Г. М. Родионова, И. М. Мошович (Москва). Идентификация некоторых производных фенотиазина, тиоксантена и дибензазепина по реакциям окрашивания	248
65. А. А. Новикова, Ф. М. Шемякин (Москва). Реакции подлинности на I-гептил-3-аминофенил-5-аминопиразол дихлорида	250
66. Ф. М. Шемякин, В. В. Кулебакина, В. В. Егоров (Москва). Систематический ход анализа при идентификации некоторых барбитуратов	251
67. Н. И. Крикова, С. Н. Щербак (Пятигорск). Влияние растворителей на величины констант диссоциации азосоединений, производных 8-оксихинолина и сульфаниламидов	251
68. К. И. Евстратова, А. А. Кочегина, В. В. Белозерская, Н. А. Кулина (Ленинград). Значение реакций комплексообразования и осаждения в анализе фармацевтических препаратов методом кислотно-основного титрования в неводных растворителях	253
69. И. В. Веремьев (Москва). Спектрофотометрическое титрование метилтиоурацила в среде неводных растворителей	254
70. Л. Н. Олешко, Р. В. Антипкина, Г. И. Олешко (Пермь). Изучение влияния рН среды и температуры на устойчивость водных растворов спазмолитина	255
71. М. Д. Ванина (Курск). Анализ лекарственных форм	256
72. Ю. К. Медведев, В. П. Мишин, В. А. Попков (Москва). Термография сложных эфиров карбоновых кислот	257
73. Г. П. Дейкина, В. П. Мишин, В. А. Попков (Москва). Неизотермические методы определения влагосодержания лекарственных веществ	257
74. М. Д. Ванина, В. М. Лобанов (Курск). К вопросу определения влаги в фармацевтических препаратах в условиях аптек	258
75. Н. В. Голякова, М. В. Островский (Ленинград). Экспресс-метод анализа феноксиметилпенициллина	259
76. Ю. М. Шилов, А. В. Котов, Т. М. Зайцева (Москва). Особенности строения англиконов карденолидов групп дигиталиса и строфанта	260



77. А. А. Цуркан, З. Ф. Громова (Рязань). О конденсации селено-семикарбазонов с хлористым дезилом	261
78. В. Ф. Гуськов, А. Е. Бедняк (Хабаровск). К исследованию механизма действия N-нитрозо-N-алкилмочевины на нуклеотидный материал	262
79. А. А. Цуркан, З. И. Попова, Н. И. Титова (Рязань). Синтез и исследование продуктов азосочетания сульфацила, содержащих селеноазольный цикл	264
80. В. Г. Журба, М. Т. Алошин, Н. И. Нагаева (Москва, Казань). Использование силиконового пеногасителя в анализе некоторых силинопенящихся жидких препаратов	265
81. М. И. Радюк (Тюмень). Сохраняемость новокаина при гнило-стном разложении трупного материала	266
82. А. С. Романова, Н. В. Тареева, В. М. Грецкий, В. В. Василенко, Г. С. Прибылова (Москва). Количественное определение природных хинонов в лекарственном растительном сырье и препаратах	267
83. А. Е. Бедняк, В. Ф. Гуськов, В. П. Кислицын (Хабаровск). Биофармацевтические подходы при исследовании новой группы противоопухолевых средств N-нитрозо-N-алкилмочевин	269

## СЕКЦИЯ 4

### Изучение лекарственных растений

1. А. Н. Обоймакова (Москва). Лекарственное растительное сырье, включенное в Государственный реестр СССР	273
2. П. С. Чиков, Л. П. Сало, Г. И. Береснева (Москва). Номенклатура лекарственного растительного сырья, используемого в СССР	274
3. Е. Я. Ладыгина (Москва). Микроспектрофлуориметрия в изучении локализации биологически активных веществ в тканях растений	275
4. С. В. Теслов (Пермь). Идентификация лекарственного растительного сырья по химическим компонентам с помощью круговой хроматографии на бумаге	277
5. К. Ф. Блинова, М. Н. Комарова, Н. И. Пряхина, Г. П. Яковлев (Ленинград). Ресурсы дикорастущих лекарственных растений районов Барнаульского «куста» (Алтайский край)	278
6. В. А. Пешкова, И. Д. Нешта, В. В. Новопашина (Тюмень). К вопросу изучения природных ресурсов лекарственных растений Тюменской области	279
7. Н. В. Дощинская, Н. С. Ящук (Томск). Изучение дикорастущих ягодников в Томской области	280
8. В. И. Кокколо (Калининград). Охрана запасов лекарственных растений в Калининградской области	281
9. М. А. Кузнецова, В. Г. Клязника <u>В. В. Малинковский</u> (Москва). Промышленные запасы плодов шиповника в Павлодарской области	283
10. И. Ф. Гусев, Н. В. Дощинская (Томск). Изучение запасов сырья дикорастущих лекарственных растений Кемеровской области	284
11. Л. Н. Березнеговская (Томск). Эффективность использования культуры тканей высших растений в качестве источника лекарственных препаратов	285
12. Л. В. Селенина, О. Г. Степаненко, В. М. Поташева (Ленинград). Влияние проникающей радиации на урожайность и содержание действующих веществ в некоторых лекарственных растениях	286
13. И. А. Курлянич (Рязань). О продуктивности различных форм укропа огородного	287
14. В. И. Глызин, А. И. Баньковский, В. С. Кабанов, В. И. Шейченко, А. А. Кирьянов (Москва). Строение флавоноидных гликозидов из чистеца болотного	288
15. К. Ф. Блинова, Н. И. Пряхина, Н. И. Калюпанова (Ленинград). Фенольные соединения касатика мечевидного	289
16. Л. В. Селенина, Р. Н. Зозуля (Ленинград). Полифенолы лапчатки рябинколистной и их фармакологическая активность	290
17. Ф. И. Андрийченко, З. Ф. Сюзева, Л. Н. Огурцова, В. Э. Колла, Л. П. Дровосекова (Пермь). О химическом составе и фармакологическом действии чертополохов поникающего, крючочкового и курчавого	291
18. Л. С. Теслов, С. С. Гераськина, К. Ф. Блинова (Ленинград). Фенольные соединения колокольчиков сборного и головкового и фармакологическая оценка их препаратов	292
19. Г. П. Чернова (Пятигорск). Изучение полифенольного комплекса, выделенного из отходов корневищ крестовника плосколистного	293



20. Р. К. Шатохина, Р. Н. Зозуля (Ленинград). Изучение флавоноидов астрагалов тонкого и холодного	294
21. В. Н. Большаков, И. Я. Гуревич, К. Ф. Блинова (Ленинград). К исследованию флавоноидов остролодочника Варлакова	295
22. Е. Я. Ладыгина, Т. А. Белова (Москва). Локализация флавоноидов в тканях подземных органов солодки уральской	296
23. К. Н. Филиппова (Краснодар). Анализ препаратов из плодов софоры японской	297
24. В. А. Бандюкова, Г. Н. Земцова, Н. В. Сергеева (Пятигорск). Биологически активные вещества культивируемых растений Кавминвод	297
25. В. Н. Дармограй, В. И. Литвиненко (Рязань, Харьков). Биологически активные соединения семейства гвоздичных флоры СССР	298
26. Н. К. Вавилова, Э. В. Гелла, В. И. Литвиненко (Курск, Харьков). Прокумбид — иридоидный гликозид из листьев зопника клубеносного	299
27. Г. Н. Земцова (Пятигорск). Исследование некоторых видов растений сем. розоцветных и их отходов как источника биологически активных веществ	300
28. П. Е. Кривенчук, И. Х. Пасечник, А. И. Тихонов, В. Я. Чирва, П. К. Кинтя (Куйбышев). Полифенольные и тритерпеновые соединения нового желчегонного препарата — пеквокрина	301
29. Д. А. Муравьева, Е. З. Асова, Ф. В. Ефимова (Пятигорск). Химическое исследование облепихи, произрастающей на Северном Кавказе	302
30. В. Г. Резир, Г. А. Галактионова (Ленинград). О рациональных сроках заготовки багульника болотного	303
31. Т. П. Березовская, В. В. Дудко, Г. И. Калинин, Е. А. Серых (Томск). О возможности использования сибирских источников азулена в фармации	304
32. К. Л. Стуккей, Н. Б. Станкевич, Я. А. Логинова, З. В. Соколова (Ленинград). К вопросу о доброкачественности сырья ландыша майского	305
33. И. А. Самылина, Е. Я. Ладыгина (Москва). Сравнительное морфолого-анатомическое изучение подземных органов отечественных видов псоралеи	306
34. Л. Г. Попова, Л. П. Сало, В. П. Киселев, О. Е. Лаская (Москва). Трава маклей — новое лекарственное растительное сырье	308
35. И. К. Никитина, М. Н. Мац, М. Тухтасинов (Ленинград). Получение и сравнительное изучение препаратов «Раунатин» из культур тканей раувольфии змеиной стеблевого и корневого происхождения	309
36. О. Н. Денисенко (Пятигорск). Выделение алкалоидов из корней мака прицветникового	310
37. Б. Н. Ядров, А. А. Заболонков (Томск). Культура тканей лекарственных растений как новый вид сырья для получения суммарных препаратов	311
38. Г. И. Тлехас (Оренбург). Некоторые итоги по изучению лекарственных растений Оренбургской области	312
39. А. Г. Горин (Рязань). Получение и химическое исследование полисахаридов из лекарственных растений	313
40. А. И. Яковлев, А. Г. Горин (Рязань). Полисахаридный состав пектинового комплекса из соцветий ромашки лекарственной	314
41. Н. И. Супрунов (Рязань). Получение индивидуальных лигнанов лимонника	316
42. М. М. Десницкая, Г. А. Базанов, В. Б. Драницина, А. А. Красненкова, Н. А. Попова, В. В. Смирнова, Т. Д. Табакова, А. С. Фетислямова (Калинин). Фитофармакологические исследования флоры Калининской области	317
43. В. А. Ермакова (Москва). Сравнительное изучение некоторых ядовитых растений из семейства зонтичных	318

## СЕКЦИЯ 5

### Клиническая фармация и фармакология

1. А. Н. Кудрин (Москва). Основные проблемы клинической фармации	323
2. И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин (Пятигорск). Проблема несовместимости лекарственных средств и пути ее решения в медицине	324
3. О. Н. Давыдова, Ф. П. Крендаль (Москва). К фармакологической несовместимости некоторых психотропных средств	326
4. В. Г. Воробьев (Москва). Фармакологическая несовместимость средств, регулирующих сосудистый тонус	327
5. Н. Г. Слюсарь (Москва). Взаимодействие местных анестетиков с веществами других фармакологических групп	328
6. Л. Ф. Чернышева (Москва). Несовместимые комбинации антигистаминных препаратов, антикоагулянтов и селеносодержащих средств с другими лекарственными средствами	330
7. А. К. Сангайло, П. А. Петюнин, Т. П. Пастухова, В. П. Разуваева, Г. П. Петюнин, Л. В. Лысенко, В. А. Булгаков (Свердловск, Харьков). Синтез и биологическая активность 4-антипирилоксаминовой кислоты	331
8. И. А. Муравьев, В. В. Шатило (Пятигорск, Тюмень). Современное состояние исследований уросоловой кислоты и ее производных	333
9. Ш. Б. Галсанов, А. Д. Турова, Г. Г. Запесочная (Москва). Действие кверцитрина при лечении экспериментального энтероколита	334
10. А. А. Голиков, В. А. Меньшиков (Москва). Исследование фармакотерапевтической активности суппозиторий, приготовленных на новых основах	334
11. А. С. Барыбин, Р. Н. Биктимиров, И. Е. Оранский, Г. Н. Новикова, М. А. Сангайло, Р. В. Овечкин (Свердловск). Диметилсульфоксид как вспомогательное средство для повышения проникновения в организм некоторых лекарственных веществ при введении их методом электрофореза	335
12. В. А. Макаров (Пятигорск). Фармакокинетика и метаболизм сульфаниламидов	337
13. М. П. Сошнянина, В. Н. Иванов, Л. П. Никитина (Чита). К перспективе применения экстрактов пантов забайкальского изюбра для лечения атеросклеротических состояний	337
14. А. В. Ложинов, А. Я. Кудряшова, Л. С. Рейшахрид (Ленинград). Некоторые механизмы фармакокинетики левомецетина	339
15. Е. В. Метелева, Т. А. Кононова, Н. С. Тулунов (Пермь). Определение бензола и бензоамила в биологических жидкостях	340
16. Н. Е. Гончарова, Р. Н. Зозуля, И. Я. Гуревич (Ленинград). Технология и биологическая оценка некоторых препаратов из листьев повислой березы	341
17. Т. Н. Головина, Ю. К. Василенко, Э. Т. Оганесян, А. В. Симонян (Пятигорск). Влияние препарата из чабреца при пероральном приеме на энергетический и углеводный обмен у белых крыс	342



18. В. В. Ряженев (Москва). Целенаправленное изыскание антагонистов прессорного действия ангиотензина на артериальное давление 343
19. Т. А. Бабкина (Москва). Изменение чувствительности и реактивности сосудистой системы к веществам медиаторного и прямого действия на сосудистую стенку при экспериментальной почечной гипертонии 344
20. С. М. Николаев (Москва). Влияние селенита натрия на течение экспериментального инфаркта миокарда 346
21. Эль Кусси Аля Эльдин Ахмед, Т. А. Мельникова (Ленинград). Определение соотношений доз октадина и папаверина для оптимального действия на артериальное давление животных нормотоников для разработки комбинированного препарата 347
22. Т. И. Муравьева (Москва). Антиаритмическое действие ветразина при хлоридкальциевой аритмии 348
23. Н. Ф. Жанова, А. Н. Кудрин (Москва). Роль мембран в регуляции функции сердца 349
24. Д. М. Попов (Москва). К вопросу о биологической стандартизации препаратов, содержащих сердечные гликозиды 351
25. Э. А. Бурдыкина-Шехтер, В. Н. Ерохин, Г. Я. Кивман (Москва). Кинетические закономерности изменений биологической активности целанида при повышенных температурах 352
26. Э. П. Костенникова, И. В. Морозова, М. И. Миронова, Н. Н. Пигулевская, З. Л. Евграфова (Москва). Стандартизация гликозидов группы строфанта 353
27. Ю. В. Кожевников, В. С. Залесов, Н. Е. Харченко, Н. В. Пилат, И. И. Грабель (Пермь). Поиск соединений, действующих на центральную нервную систему 354
28. Н. И. Капитонов, И. Г. Болесов (Москва). Влияние стереоизомерных факторов на токсичность и нейрофармакологическую активность соединений из ряда производных фенилциклопропиламина 355
29. Ф. П. Крендаль (Москва). Изыскание антипсихотических средств на модели лизергинового психоза 357
30. А. И. Громов (Москва). Влияние нейролептиков на холинэргические системы мозга 358
31. Ю. В. Урываев, Н. И. Капитонов (Москва). К анализу участия адренергических и дофаминергических структур мозга в формировании мотивационного поведения 360
32. Т. М. Зайцева, А. В. Котов (Москва). Взаимодействие фенотиазина и его производных с некоторыми биологическими акцепторами 362
33. Е. Л. Попов (Москва). Изыскание средств, обладающих противосудорожной активностью 362
34. П. А. Петюнин, М. С. Машевская, В. С. Залесов, Э. Г. Караваева (Пермь). Способы получения и противосудорожная активность в ряду амидов замещенных гликолевых кислот 363
35. Л. И. Стекольников, Т. П. Литвинова, Н. С. Игнатьева (Москва). Участие аминокислот в проявлении биостимулирующего действия препарата «стекловидное тело» 365
36. А. И. Михалев, В. П. Чесноков, В. К. Кудряшова, В. С. Залесов, М. Е. Кошица, Ю. В. Кожевников (Пермь). Синтез и противосудорожная активность замещенных амидов 2-хлор и 2-аминникотиновых кислот 366
37. Н. И. Капитонов (Москва). О возможности выделения энергизирующего и траквилизирующего компонентов в спектре действия антидепрессантов из группы ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО). 367
38. Л. Г. Полевой, Е. Л. Попов (Москва). Сравнительная характеристика спектров нейро- и психо-фармакологического действия пиразолил и пиразолинил замещенных пиразолов 369

39. А. Н. Кудрин, Л. Г. Полевой, А. И. Громов (Москва). Участие рецепторных механизмов мозга в регуляции эмоциональных оборонительных реакций у животных 370
40. Л. К. Васильева (Москва). Обоснование необходимости более строгой регламентации отпуска лекарств населению без рецепта 372
41. П. В. Лопатин (Москва). О критериях дифференциации лекарственных веществ и препаратов на специальные группы в системе доведения лекарств до больного 373
42. З. Н. Побережная, Г. Я. Кивман, Г. А. Сапожникова, В. Н. Чабан (Москва). Взаимосвязь микробной загрязненности растворов для инъекций перед стерилизацией и пирогенности готовых препаратов 375
43. В. С. Шкляев, В. И. Панцуркин (Пермь). Внутримолекулярные взаимодействия в п-замещенных амидах бензойной кислоты и их биологическая активность 375
44. А. Г. Милосердова, Э. А. Петрова, Н. П. Неугодова (Москва). Сравнительное исследование степени токсичности различных лекарственных форм витамина Д 376
45. В. Н. Ли, Е. А. Иевлева, А. А. Неменко, В. Г. Черкаев, В. Н. Бушующий (Москва). Определение раздражающего и сенсibiliзирующего действия ланолина и его производного гидролина при кожной аппликации на морских свинках 377
46. Л. И. Стекольников, Т. П. Литвинова, К. К. Ткаченко, Н. А. Боброва, Н. С. Игнатьева (Москва). Модифицированный вискозиметрический метод количественного определения активности препаратов лидаза и ронидаза 378
47. Л. А. Борисова, М. Т. Алюшин, В. Н. Ли, М. М. Астраханова (Москва). Изучение естественной микробной обсемененности и жизнеспособности некоторых тестмикрорганов в силиконсодержащих мазевых основах 379
48. А. С. Смирнова (Ставрополь). О целесообразности и возможности создания новогаленового препарата коры калины 380
49. И. Я. Гуревич, Э. Г. Громова, М. Б. Резник, Т. В. Кузнецова (Ленинград). Стабилизация инъекционного раствора новокаина и его фармакологическое исследование 381
50. Б. Л. Молдавер (Ленинград). Изыскание новых лекарственных средств в ряду 3,5 — диоксопирозолидинов 382
51. Ю. М. Зотиков, А. Д. Качанов, С. А. Минина (Ленинград). Технология и фармакологическое исследование препаратов из дягиля аптечного 384
52. А. А. Гозин, В. С. Яснецов (Смоленск). Динамика накопления биологически активных веществ в зверобое, произрастающем в Смоленской области 385
53. М. Н. Мац, И. В. Манько (Ленинград). Технология цингала и изучение влияния его на желудочно-кишечный тракт 386
54. М. И. Гоманова (Москва). Флуориметрическое количественное определение селена в печени, почках и крови крыс 387
55. Е. П. Парфентьева, Э. Т. Оганесян, А. В. Симонян (Пятигорск). Промышленные отходы травы лаванды как источник получения биологически активных веществ 388
56. А. В. Лошинов, Л. Д. Иванова (Ленинград). Технология, фармакокинетика и химиотерапевтические свойства растворимого левомицетина 388
57. С. Л. Фрейдман, А. Н. Хлебников (Саратов). К фармакологии амигдалина 390



МАТЕРИАЛЫ  
ТРЕТЬЕГО ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА  
ФАРМАЦЕВТОВ

НС 28147 Подписано к печати 17/IV-75 г.      Формат 70×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Объем 26,0 п. л.      Цена 2 руб. 60 коп.      Тираж 5000      Заказ 146

Цех № 1 производственного объединения «Полиграфист»,  
г. Свердловск, ул. М.-Сибиряка, 145

ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ

Стр.	Напечатано	Следует читать
39	В. П. Бучнев	Б. П. Бучнев
54	Н. В. Ильков	Н. В. Илькив
194	Е. И. Шумакович	И. Е. Шумакович

Заказ 146