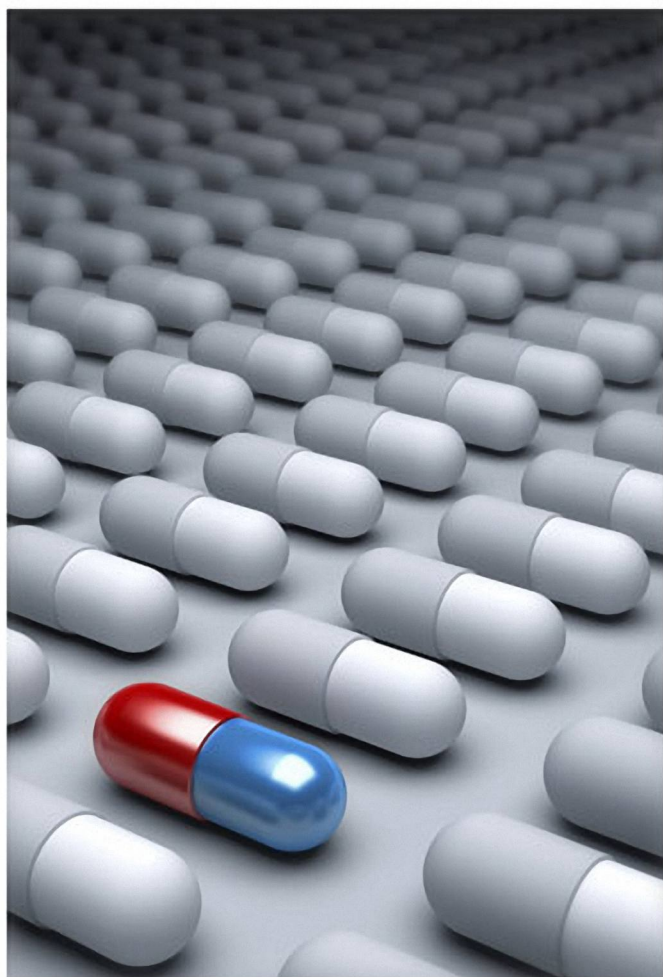


# ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ

ВЕТЕРИНАРНАЯ  
МЕДИЦИНА



# ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ

Под редакцией заслуженного деятеля науки РФ,  
профессора В. А. СОКОЛОВА

Издание второе,  
исправленное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
высших учебных заведений Российской Федерации  
по образованию в области зоотехнии и ветеринарии  
в качестве учебника для студентов  
высших учебных заведений, обучающихся  
по специальности 111201 — «Ветеринария»



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР • 2011

ББК 48

В 39

В 39      Ветеринарная фармация: Учебник / Под ред. В. Д. Соколова.  
2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Издательство «Лань», 2011. —  
512 с. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

**ISBN 978-5-8114-1133-7**

В учебнике изложены основы фармации: подбор, оценка лекарственного сырья; способы и технологии получения и приготовления лекарственных форм и препаратов; принципы и методы анализа ветпрепаратов, их стандартизация и контроль. Рассмотрены также организация и экономика ветеринарной фармации и маркетинг ветеринарных препаратов. Учебник предназначен для студентов вузов по специальности «Ветеринария».

ББК 48

**Коллектив авторов:**

*В. Д. СОКОЛОВ, Н. Л. АНДРЕЕВА, Г. А. НОЗДРИН,  
С. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ, И. Д. АЛЕКСАНДРОВ,  
В. И. ВЕЛИКАНОВ, В. Е. АБРАМОВ, В. Д. ВОЙТЕНКО,  
А. Г. НОЗДРИН, Т. В. АБАКУМОВА*

**Рецензенты:**

зав. кафедрой фармакологии и терапии ФГОУ ВПО «Чувашская ГСХА», заслуженный деятель науки РФ и ЧР, доктор ветеринарных наук, профессор *Г. А. АЛЕКСЕЕВ*; зав. кафедрой фармакологии, токсикологии и ветеринарной радиобиологии ФГОУ ВПО «Ульяновская ГСХА», доктор ветеринарных наук, профессор *Э. К. РАХМАТУЛЛИН*; профессор кафедры диагностики внутренних незаразных болезней и фармакологии ФГОУ ВПО «Омский ГАУ», доктор ветеринарных наук *Л. К. ГЕРУНОВА*

Обложка  
*А. Ю. ЛАПШИН*

© Издательство «Лань», 2011  
© Коллектив авторов, 2011  
© Издательство «Лань»,  
художественное оформление, 2011

**Н**еобходимость второго издания учебника «Ветеринарная фармация» продиктована целым рядом причин, основной из которых является его востребованность во многих ветеринарных вузах, в которых преподается или намечается преподавание данной дисциплины, а также озабоченностью ветеринарных властных структур состоянием ветеринарной фармации в России, а точнее, ее отсутствием. Изданию учебника во многом способствовали серьезные критические научные статьи в различных журналах и материалы международных форумов ведущих российских фармакологов — И. Д. Александрова, В. А. Антипова, Л. К. Геруновой, В. Д. Соколова и других, озабоченных подобным состоянием дел. В самом деле, во всех передовых странах мира эта дисциплина преподается в ветеринарных вузах, поэтому не случайно, что наш российский рынок полностью оккупирован импортными лекарственными средствами. А в высших учебных заведениях все еще решают, нужна ли данная дисциплина в ветеринарных вузах или нет. Непонятно такое отношение к данной дисциплине еще и потому, что уже давно фармакологами-энтузиастами составлены учебные программы по ветеринарной фармации и еще в 2003 г. выпущен первый учебник по этой дисциплине. Кажется, что на местах лучше понимают эту проблему. Вот почему во многих вузах организуют переподготовку ветеринарных врачей по ветеринарной фармации за счет ФПК или же вводят различные дополнительные занятия в графике общих дисциплин. Конечно, этого явно недостаточно. Ведь российскую ветеринарную фармацию надо не восстанавливать, а создавать заново, и без высшей школы в этом вопросе никак не обойтись. В настоящий момент стране нужны и ветеринарные провизоры, и ветеринарные фармацевты, потому что без них говорить о создании ветеринарной фармации — значит просто лукавить. Авторы надеются, что к тому времени, когда появится второе издание учебника «Ветеринарная фармация», в наших образовательных стандартах найдется место этой важной для государства дисциплине.

Академики МАО *Н. Л. АНДРЕЕВА* и *В. Д. СОКОЛОВ*

# РАЗВИТИЕ, СТАНОВЛЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦИИ

---

Для ветеринарного провизора необходимы знания, с помощью которых можно контролировать качество лекарственных веществ, определять их подлинность, условия хранения, а также сведения о способах получения новых лекарственных средств из многообразия природных ресурсов. Эта информация излагается в ряде медицинских дисциплин, среди которых фармацевтическая химия занимает центральное положение. Этот предмет включает сведения о химическом строении лекарственных веществ, закономерностях взаимосвязи химической структуры с химическими, физическими и фармакологическими свойствами, об источниках и способах получения лекарственных препаратов, способах контроля их качества и условиях хранения. В данном учебнике по ветеринарной фармации авторы постарались обобщить и аннотировать сведения ряда медицинских учебников по фармацевтической химии, фармакогнозии и др. Например, при изложении фармацевтической химии за основу взят учебник В. Г. Беликова как наиболее подходящий, а также издания государственной фармакопеи (ГФ X и ГФ XI) и другая научно-техническая документация (НТД). Цель издания учебника — познакомить студентов ветеринарных факультетов с азами этой науки и дать необходимый при работе с лекарственными веществами минимум знаний. Авторы надеются, что эти первоначальные сведения дадут толчок для более глубокого изучения этой новой, очень нужной для ветеринарии науки, направленной на изыскание и исследование лекарственных веществ.

В разделе общей фармацевтической химии наряду с определением предмета и содержанием фармацевтической химии, а также связи ее с другими науками излагается история развития фармацевтиче-

ской химии и химико-фармацевтической промышленности, принципы классификации фармацевтических препаратов, основные направления и перспективы создания новых лекарственных веществ, способы получения и исследования их, современные методы фармацевтического анализа и документы, регламентирующие фармакологический анализ, дается оценка качества лекарственных форм, приводятся данные о стабильности и сроках хранения лекарственных средств, а также фармацевтический анализ в биофармации и фармакокинетике.

Во втором разделе изложена химическая классификация и систематизация синтетических лекарственных веществ с информацией о химической структуре, физических свойствах, способах получения и анализа лекарственных средств.

Аналогично представлены сведения о биологически активных соединениях (терпены, алкалоиды, гликозиды, витамины, ферменты, гормоны, простагландины, антибиотики), изложенные в третьей части.

Следует подчеркнуть, что анализ лекарственных веществ возможен только на основе изучения их химической структуры. Поэтому при описании способов фармацевтического анализа обращено внимание на взаимосвязь химической структуры лекарственных веществ с их химическими свойствами, что позволяет логически осмыслить способы испытаний препаратов на подлинность и методы количественного определения по катионам, анионам и функциональным группам, а также обосновать необходимость соответствующих условий хранения того или иного лекарственного вещества и уяснить химические процессы, которые могут происходить при их хранении.

**Предмет и задачи фармацевтической химии и ее связь с другими науками.** *Фармацевтическая химия* — наука, изучающая способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ; взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении.

Основными методами исследования лекарственных веществ в фармацевтической химии являются анализ и синтез. Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ. Чтобы познать фармацевтическую химию, необходимы глубокие знания в области общетеоретических химических, медико-ветеринарных биологических дисциплин, физики и математики.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, технологии лекарств, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии — и является своеобразным связующим звеном между ними. Например, фармакогнозия — наука, изучающая растительное лекарственное сырье, — создает основу для создания новых препаратов, которые анализирует фармацевтическая химия. Это же относится и к технологии лекарств, и к их хранению и отпуску. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко примыкает к фармакологии.

Поскольку лекарство предназначено для больного организма (для человека, животного), то фармацевтическая химия тесно связана с теоретическими медико-ветеринарными (анатомией, физиологией и др.) и клиническими дисциплинами (терапией, хирургией, акушерством и гинекологией, паразитологией и др.). Базируется фармацевтическая химия на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая и коллоидная химия.

При разработке способов контроля качества лекарственных препаратов в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Вместе с тем фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: определение подлинности препарата, контроль его доброкачественности (установление допустимых пределов примесей) и количественное определение лекарственного вещества.

И, наконец, развитие фармацевтической химии невозможно без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, без которых нельзя познать физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

**Историческая справка.** Создание и развитие фармацевтической химии тесно связано с историей фармации, которая зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, ветеринарии, химии и многих других наук. История фармации представляет собой самостоятельную дисциплину, которая изучается отдельно, но для того чтобы понять, как и почему зародилась фармацевтическая химия в ее недрах, как происходил процесс становления ее в самостоятельную науку, следует кратко проследить историю развития фармации с периода алхимии.

*Период алхимии (IV–XVI вв.).* Алхимики более тысячи лет пытались найти «философский камень» («великий эликсир», «панацею»), с помощью которого можно было бы превращать любые металлы в золото и серебро, а также излечивать болезни и возвращать молодость. Несмотря на недостижимость цели, ими был накоплен огромный объем полезных экспериментальных данных, которые послужили основой для последующего развития химических наук, в том числе и фармацевтической химии. Были разработаны методы очистки веществ (перегонка, возгонка, осаждение, фильтрование, кристаллизация). Получены новые химические вещества (серная, соляная, азотная кислоты, различные соли).

В период алхимии проявился талант таджикского ученого Авиценны (ибн-Сина, 980–1037). Им разработана классификация различных веществ, впервые предложен способ получения перегнанной воды. Именно Авиценну по праву считают одним из основателей фармации, впрочем, как и фармакологии. Его труд «Канон врачебной науки», в пяти томах которого он обобщил достижения греческой, индийской, ирано-арабской медицины, снискал ему мировую славу. Им описано 811 лекарственных средств минерального, растительного и животного происхождения и много способов изготовления сложных лекарств.

*Период ятрохимии (XVI–XVII вв.).* В эпоху Возрождения на смену алхимии пришла ятрохимия (лечебная химия). Ее основатель — Парацельс (Филипп Гогенгейм, 1493–1541) — считал, что «не добыванию золота, а защите здоровья должна служить химия». Сущность его учения заключалась в том, что организм человека представляет собой совокупность химических веществ и недостаток каких-либо из них может вызвать заболевание, вот почему для лечения он применял соли металлов, серу и другие химические вещества. Он усовершенствовал и предложил ряд приборов и аппаратов для выполнения анализа. Поэтому его по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа, а период ятрохимии — периодом зарождения фармацевтической химии. Местом же зарождения явились аптеки, которые в то время были своеобразными центрами по изучению химических веществ. В них получали и исследовали вещества минерального, растительного и животного происхождения, что позволяло накопить новые химические знания и совершенствовать химический эксперимент. За 100 лет развития ятрохимии химия обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за тысячу лет.

*Период зарождения первых химических теорий (XVII–XIX вв.).* Однако для развития промышленного производства потребовалось



расширить рамки химических исследований за пределы иатрохимии. Это привело к созданию первых химических производств и формированию химической науки.

Во второй половине XVII в. появилась первая химическая теория — теория флуксистона. Авторы (И. Бехер, 1635–1682, и Г. Шталь, 1660–1734) пытались доказать, что процессы горения и окисления сопровождаются выделением особого вещества флуксистона.

Эту теорию сменила кислородная теория. У ее истоков стоял М. В. Ломоносов (1711–1765). Хотя сам кислород еще не был открыт, но М. В. Ломоносов доказал экспериментально, что в процессе горения и окисления происходит не разложение, а присоединение веществом «частиц» воздуха. Кислород же впервые выделил шведский ученый-фармацевт К. Шееле (1742–1786). Он также открыл хлор, глицерин, ряд органических кислот и другие соединения.

Особенно много химических и фармакологических веществ было выделено во второй половине XVIII в.: хлор, бериллий (Л. Воклен, 1763–1829), йод из морских водорослей (Б. Куртуа, 1777–1836), морфин из опия (Сеген), стрихнин, бруцин и другие алкалоиды (Пельтье и Кавенту). Аптекарь Мор способствовал развитию фармацевтического анализа совершенствованием и созданием нового оборудования и химической посуды (бюретки, пипетки, аптечные весы и т. п., которые носят его имя). Многие сделали для развития фармацевтической химии и другие исследователи.

*Развитие фармацевтической химии в России.* Зарождение фармации в России связано с народной медициной и знахарством. В старинных рукописных «лечебниках» и «травниках» содержатся сведения о многих лекарствах растительного и животного происхождения.

Первыми ячейками аптек в России (XIII–XV вв.) явились зелейные лавки. В эти времена возник и фармацевтический анализ, поскольку появилась необходимость проверки качества лекарств. Уже в XVI–XVII вв. русские аптеки являлись своеобразными лабораториями по изготовлению не только лекарств, но и кислот (серной и азотной), квасцов, купоросов, очистки серы и т. п., необходимых для различных ремесел. Следовательно, они были местом зарождения фармацевтической химии. Характерно, что в России почти не были восприняты идеи западных алхимиков.

Первым учебным заведением по подготовке фармацевтов была медицинская школа, открытая в Москве в 1706 г., в которой одной из дисциплин была фармацевтическая химия. Многие русские химики получили образование в этой школе.

Подлинное же развитие химической и фармацевтической науки связано в России с именем М. В. Ломоносова. По его инициативе в 1748 г. была организована первая научная химическая лаборатория, в 1755 г. открыт первый русский университет. М. В. Ломоносов указывал на единство химии и медицины: «Медик без довольного познания химии совершенен быть не может». Большой вклад в становление отечественной фармацевтической химии внесли: Т. Е. Ловиц (1757–1804), открывший адсорбционные способности угля и применение его для очистки воды, спирта, винной кислоты, виноградного сахара, микрористаллического анализа; В. М. Северин (1765–1826), который подчеркивал, что «без знания химии испытания лекарств предпринимать не можно», его книги «Способ испытывать чистоту и неподвижность химических произведений лекарственных» и «Способ испытывать минеральные воды» явились первыми отечественными руководствами в области исследования и анализа лекарственных веществ; А. П. Нелюбин (1785–1858), труды которого по праву называют «энциклопедией фармацевтических знаний», впервые сформулировал научные основы фармации, выполнил ряд прикладных исследований в области фармацевтической химии; усовершенствовал способы получения солей хинина; создал приборы для получения эфира и испытания мышьяка. Было много и других ученых-химиков, которые внесли свой вклад в становление фармации и фармацевтической химии.

*Первые химические школы и создание новых химических теорий в России.* В подготовке кадров химиков и фармацевтов существенную роль сыграли первые химические школы, основателями которых были А. А. Воскресенский (1809–1880) и Н. Н. Зинин (1812–1880), крупные ученые-химики. Первый провел ряд исследований, имеющих непосредственное отношение к фармации, — выделил алкалоид теобромин, уточнил химическую структуру хинина и др. Н. Н. Зинин открыл классическую реакцию превращения ароматических нитросоединений в аминосоединения.

Мировую известность принесли России их достойные преемники — Д. И. Менделеев (1834–1907) и А. М. Бутлеров (1828–1886). Периодическая система Менделеева и теория строения органических соединений Бутлерова оказали решающее влияние на развитие мировой химической науки. Оба ученых уделяли внимание фармации и фармацевтической химии.

*Исследования в области химиотерапии и химии природных веществ.* Окончательным научным становлением фармацевтической химии можно считать конец XIX в., который ознаменовался зарождением новой эпохи в области лекарствоведения — химиотерапии.

Одним из ее создателей был русский врач Г. Л. Романовский, который сформулировал принцип химиотерапии в 1891 г. Немецкий ученый П. Эрлих работал в области создания химиотерапевтических средств в ряду элементоорганических соединений.

В это же время в России был проведен ряд исследований по изучению природных веществ. Е. А. Шадский в 1889 г. издал монографию «Учение о растительных алкалоидах, глюкозидах и птомаинах», обобщившую исследования в области природных веществ, а чуть раньше (1885) Ю. К. Трапп издал один из первых учебников по фармацевтической химии.

Из этого краткого исторического экскурса видно, что зародившаяся на заре цивилизации фармация способствовала развитию химии, которая, развиваясь сама, уже влияла на развитие фармации, в недрах которой возникла самостоятельная отрасль химии — фармацевтическая химия.

*Фармацевтическая химия в СССР.* Уже в начале образования СССР были созданы новые отечественные школы химии, оказавшие большое влияние на развитие фармацевтической химии. Например, крупная школа химиков-органиков А. Е. Фаворского и Н. Д. Зелинского, исследователя химии терпенов С. С. Наметкина, создателя синтетического каучука С. В. Лебедева, В. И. Вернадского и А. Е. Ферсмана — в области биохимии, Н. С. Курнакова — в области физико-химических методов исследования.

На основе фундаментальных исследований в области химических и медико-биологических наук фармацевтическая химия стала самостоятельной наукой. Основы для разработки промышленного синтеза лекарственных веществ создают теоретические исследования химического строения, кинетики и катализа, химической кибернетики и технологии. Получено много новых лекарственных веществ растительного, животного и синтетического происхождения.

В 1920 г. в Москве был открыт научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, который в 1937 г. переименован во ВНИХФИ. Аналогичные НИИ были открыты в Харькове (1920), Ленинграде (1930), Тбилиси (1932).

Наряду с созданием новых синтетических лекарственных средств и лекарственных форм, разрабатываемых вышеперечисленными НИИ, проводились исследования природных веществ, в том числе и растений. Для этого в 1931 г. был создан Всесоюзный институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР).

Одновременно уделялось внимание и аптечному делу. В 1928 г. в Москве открывается Центральная аптечная научно-исследователь-

ская лаборатория (ЦАНИЛ), реорганизованная в 1944 г. в Центральный аптечный научно-исследовательский институт (ЦАНИИ), а в 1976 г. — во Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации (ВНИИФ), который координирует в стране всю научно-исследовательскую работу в области фармации. Здесь же проводятся исследования в области организации и экономики фармации, фармацевтического анализа, технологии лекарств, биофармации и др.

Кроме НИИ, подобные исследования проводились на кафедрах фармацевтической химии Пятигорского, Пермского, Ташкентского, Харьковского, Ленинградского фармацевтических институтов, а также Московского, Курского, Кишиневского, Азербайджанского и других фармацевтических факультетов медицинских институтов.

Для улучшения контроля качества лекарств в 1976 г. был создан Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств. Характерно, что для контроля ветеринарных препаратов подобный НИИ был организован еще раньше.

Учитывая большое значение биологически активных веществ в фармакотерапии, были созданы специальные НИИ антибиотиков и витаминов в Москве, Ленинграде и некоторых других городах.

*Развитие химико-фармацевтической промышленности в СССР и РФ.* Практическое отсутствие собственной химико-фармацевтической промышленности в дореволюционной России привело к тому, что до 90% всех лекарственных препаратов составлял импорт (главным образом из Германии).

В 1933–1941 гг. в стране была проведена большая работа по строительству новых и реконструкции действующих химико-фармацевтических предприятий, что позволило увеличить объем выпуска лекарственных препаратов и уменьшить их импорт. Во время Великой Отечественной войны многие фармацевтические предприятия на западе страны были разрушены. Но уже к 1956 г. производство медицинской продукции возросло в 6 раз по сравнению с 1945 г. Вплоть до начала перестройки (1989) рос выпуск фармацевтических препаратов, который значительно сокращал импорт лекарств. С 1990 г. положение изменилось в худшую сторону по ряду объективных и субъективных причин, основной из которых явился распад СССР: многие производственно-фармацевтические предприятия оказались за рубежом. И опять возникло засилие импорта лекарств, которое не ликвидировано до настоящего времени: на долю импорта приходится более половины всех используемых в России лекарств.

В нашей стране по ряду причин ветеринарной фармации практически не существовало. Ветеринарные специалисты пользовались в основном медицинскими препаратами, а выпуск собственно ветеринарных фармакологических средств не превышал 5–6% от потребности, причем эти препараты выпускали небольшие заводы ветеринарных препаратов (например, в Гусь-Хрустальном), а также различные научно-исследовательские ветеринарные станции и единичные НИИ. В этих же учреждениях и на некоторых кафедрах фармакологии в ветеринарных вузах и факультетах проводили исследования по адаптации медицинских лекарственных средств для применения на животных. Контроль за этой работой осуществлял и осуществляет Всесоюзный государственный научно-контрольный институт контроля, стандартизации и сертификации ветпрепаратов (ВГНКИ ветпрепаратов). Интересно отметить, что в медицине такой контролирующий орган был создан после образования химико-фармацевтических НИИ, вузов и промышленных предприятий.

Аптечная сеть ветеринарии также значительно отличалась от медицинской и в основном была представлена ветеринарными аптеками при зооветснабах, ветеринарных лечебных учреждениях и животноводческих хозяйствах. Основные поставки ветеринарных препаратов, или, точнее, препаратов для ветеринарии, производила система зооветснаба во главе с Союззооветснабом (теперь Росзооветснаб) — головной организацией данной системы. Вполне понятно, что и в ветеринарии для лечения животных пока используют в основном импортные лекарственные средства.

В то же время в последние годы в Российской Федерации в ряде крупных научно-практических центров появились достаточно авторитетные научно-производственные фармацевтические предприятия по разработке, производству и реализации отечественных ветеринарных препаратов, чаще всего на хозрасчетной основе — например, такие учреждения, как НИИ ветеринарной фармации «Эврика» при Санкт-Петербургской госветакадемии (1994), специализированное предприятие «БиоТЭП» Ставропольского края и целый ряд акционерных ветеринарных предприятий в крупных городах — Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Новосибирске, Ставрополе и др. В настоящее время налажен выпуск многих дефицитных дешевых лекарственных средств, по эффективности не уступающих зарубежным, а иногда даже превосходящих. Например, в НИИВФ «Эврика» разработаны мази против клещевых и травматических повреждений кожи, антидиарейные и некоторые гинекологические средства, не имеющие аналогов за рубежом. В «БиоТЭП» номенклатура выпускаемых пре-

препаратов в 1999 г. составила 124 наименования. Реализация этих препаратов осуществляется в 16 регионах Российской Федерации и в некоторых странах ближнего зарубежья. То же можно сказать о ряде других фирм.

Контроль за качеством лекарственных средств в Российской Федерации как в медицине, так и в ветеринарии осуществляют государственные учреждения во главе с Фармакологическими советами. Именно они и являются последней инстанцией (в ветеринарии — предпоследней, поскольку утверждают то или иное наставление по применению лекарственного препарата Департамент ветеринарии), дающей путевку в жизнь новому лекарственному средству.

Повседневный контроль за качеством лекарственных препаратов в аптеках, зоомагазинах, ветучреждениях возложен на местные органы ветеринарной инспекции. Контроль за производством лекарственных средств проводят сотрудники ВГНКИ ветпрепаратов совместно с местными органами ветеринарной инспекции. Юридическим основанием при проведении контроля является Закон РФ о производстве и реализации лекарственных средств.

**Классификация лекарственных веществ.** И в медицине, и в ветеринарии существуют два основных принципа классификации лекарственных веществ: по системному действию на организм и по химическому строению. Первый принцип используется в фармакологии, второй — в фармацевтической химии.

Химическая классификация позволяет распределить все лекарственные препараты по группам в соответствии с их химической структурой. В то же время по этой классификации в одной и той же группе могут оказаться лекарственные вещества с различным фармакологическим действием.

Тем не менее для фармацевтической химии рассмотрение лекарственных веществ с точки зрения химической классификации имеет важное значение для изучения и исследования способов получения препаратов, установления связей между химической структурой и фармакологическим действием, а также для разработки способов фармацевтического анализа, основанного на химических и физических свойствах лекарств. По этой классификации все лекарственные препараты подразделяются на две группы — неорганические и органические. Неорганические препараты классифицируют в соответствии с положением элементов в периодической системе Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения. Органические лекарственные вещества классифицируют так, как это принято в органической химии. При этом используют

два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы.

По первому признаку органические лекарственные вещества подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние, в свою очередь, на карбоциклические и гетероциклические соединения. Гетероциклические классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы или ароматические циклы. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические. Вещества, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как углеводороды, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы.

По второму классификационному признаку, в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы, алифатические и ароматические углеводороды разделяют на галогенопроизводные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимы, гидразоны, семикарбозоны, тиосемикарбозоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды и др.), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины, диазо- и азосоединения.

Классификация имеет значение для обеспечения машинной обработки при планировании, организации производства и учета, стандартизации, ценообразовании лекарственных средств. Она является составной частью Единой системы классификации и кодирования технико-экономической информации. С этой целью был разработан 93-й класс общесоюзного классификатора продукции (ОКП) «Лекарственные, химико-фармацевтическая продукция и продукция медицинского назначения». Объектами классификации в 93-м классе ОКП являются лекарственные средства, изделия медицинского назначения, полупродукты, вспомогательные вещества.

Документом, в который вносятся сведения об утвержденных лекарственных средствах, является Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству.

Имеется специальный «Перечень по фармакологической классификации». Все лекарственные средства распределены на 35 фармако-терапевтических групп. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в основу перечня положено международное запатентованное наименование (МЗН) лекарственно-

го средства. После названия индивидуального лекарственного вещества приведены важнейшие лекарственные формы.

**Фармацевтическая терминология.** В фармацевтической химии используют две основные группы терминов: общие и специфические. Последние идентичны терминам, применяемым в аналитической, неорганической и органической химии. В 1980 г. Министерство здравоохранения СССР ввело в действие Терминологический словарь (часть I, вып. I). В него вошли термины и смысловое содержание основных понятий в области лекарственных средств:

- лекарственное вещество — лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество;
- лекарственная форма — придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект;
- лекарственный препарат — лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы;
- сильнодействующее лекарственное средство — лекарственное средство, входящее в список Б, установленный Государственной фармакопеей (ГФ);
- ядовитое лекарственное средство — лекарственное средство, входящее в список А, установленный ГФ;
- наркотическое лекарственное средство — лекарственное средство, утвержденное уполномоченным на то органом как наркотическое средство.

Термин «лекарственный препарат» в фармацевтической химии используется аналогично термину «лекарственное вещество», то есть допускается отступление от терминологического словаря.

Есть специфические термины, используемые только для фармацевтического анализа: «испытание на подлинность», «испытание на чистоту», «количественное определение», для выполнения которого применяют такие методы, как титриметрия и гравиметрия (не рекомендуется использовать устаревшие термины «весовой анализ» и «объемный анализ»). Термин «концентрация» постепенно теряет свое значение. В настоящее время рассматриваются три вида концентрации:

1) концентрация молекул — отношение числа молекул к объему всей системы (Л-1);

2) массовая концентрация — отношение массы компонента к объему всей системы (г/л);



3) молярная концентрация — отношение количества вещества к объему всей системы (моль/л).

Введен также термин «доля», когда речь идет об отношении масс, объемов или количеств компонента и всей системы:

1) массовая доля — отношение массы компонента к массе всей системы;

2) объемная доля — отношение объема компонента к объему всей системы;

3) молярная доля — отношение количества компонента к количеству вещества во всей системе.

Долю выражают либо дробью, либо в процентах, принимая систему за единицу или за 100%, причем все виды долей, в отличие от видов концентрации, являются величинами относительными (выражаемыми в безразмерных единицах).

Введены также понятия «массовое отношение», «объемное отношение» и «молярное отношение». Эти термины употребляются в тех случаях, когда речь идет об отношении массы (объема, количества) компонента к основной части системы. Например, массовое отношение соли к воде равно 1:50. Эти три вида отношений также являются величинами относительными (безразмерными).

В то же время в Государственной фармакопее вып. X и XI (ГФ X и ГФ XI) и другой научно-технической документации (НТД) (ФС, ВФС) пока сохранены понятия «массовая процентная концентрация», «объемная процентная концентрация», «массообъемная процентная концентрация».

Разработкой и унификацией химических терминов занимается Международный союз чистой и прикладной химии ИЮПАК. Комиссией по аналитической номенклатуре отделения аналитической химии ИЮПАК рекомендована однозначная терминология для титриметрических методов анализа. Так, термин «ацидиметрия» означает определение вещества титрованием кислотой, а «алкалиметрия» — титрование вещества при помощи основания. В названиях методов титриметрического анализа рекомендовано, где это возможно, заменить окончание «-метрия» на «-иметрия». В соответствии с этим предложен термин «компликсиметрия», но обычно метод называют комплексонометрией. Понятие «йодиметрическое титрование» включает титрование растворами йода или растворами, содержащими йод. Регламентированы также понятия о типах титрования: «кислотно-основное», «неводное», «окислительно-восстановительное», «осадительное», «косвенное», «фазовое», а также «обратное титрование», «холостое титрование», «контрольное титрование». Однозначными

стали термины: «раствор сравнения», «приведенный объем», «конечная точка», «точка эквивалентности», «титрант», «буферная емкость» или «буферное число», «индикатор», «индикаторная поправка», «ошибка титрования», «интервал перехода».

В фармацевтической химии следует использовать основные термины метрологических характеристик анализа вещества, такие как «анализ вещества», «метод анализа», «методика анализа», «аналитическая навеска», «градуировочная характеристика», «диапазон определяемых содержаний», «предел обнаружений», «результат анализа», «воспроизводимость анализа», «систематическая погрешность результата анализа», «правильность результата анализа».

Допускается отклонение от правил ИЮПАК в названиях неорганических лекарственных веществ. Для препаратов, представляющих собой соли, вначале дается название катиона в родительном падеже, а затем аниона в именительном, а по правилам ИЮПАК название катиона и аниона должно быть в именительном падеже.

Важным методом является формирование названия лекарственного вещества. Отсутствие определенных правил привело к тому, что одно и то же лекарственное вещество имеет десятки разных названий в различных странах. Существуют случаи, когда отличающиеся по фармакологическому действию препараты имеют одно и то же название. Впрочем, формирование названия лекарственного вещества — весьма сложный процесс. Лекарственные вещества представляют собой широкий круг химических соединений: от простых органических веществ до сложных полициклических и гетероциклических систем. Формирование названия неорганических лекарственных веществ осуществляется по катиону и аниону, что, как правило, разночтений не вызывает. Для лекарственных веществ, которые являются органическими соединениями, латинские и русские наименования в ряде случаев даются по номенклатуре ИЮПАК, но они могут быть длинными и сложными. Поэтому авторы дают им более короткие названия, в которых отражается суть либо химического строения, либо фармакологического действия, либо и то и другое.

С целью упорядочения этого вопроса Комиссия по международным названиям ВОЗ разработала международную классификацию, в основу которой положена определенная система формирования терминологий лекарственных веществ International Nonproprietary Names (INN, или МНН — международные непатентованные наименования). Принцип этой системы заключается в том, что в названии лекарственного вещества ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей

слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное лекарственное вещество. Тем не менее упорядочение этого вопроса еще далеко до совершенства.

**Основные этапы разработки лекарственных веществ.** Создание новых лекарственных веществ связано с неимоверной сложностью биологических испытаний, длительностью разработки технологии производства и требует огромных затрат. На Западе стоимость разработки оригинального лекарственного препарата оценивается в десятки и сотни миллионов долларов, что во много раз превышает расходы на эти же цели в нашей стране.

Принято различать два уровня создания оригинальных лекарственных веществ. К оригинальным лекарственным средствам, опережающим мировой уровень, относятся те из них, которые по своему лечебному действию превосходят известные отечественные и зарубежные аналоги. К оригинальным лекарственным средствам, соответствующим мировому уровню, относятся те, которые по лечебному действию сопоставимы с лучшими зарубежными, но превосходят отечественные аналоги. Процесс создания оригинального лекарственного средства длится не менее 12 лет, а воспроизводимого на основе зарубежных аналогов — 5–6 лет.

Разработка лекарственного препарата включает следующие этапы:

1) идея создания нового лекарственного средства. Она возникает в результате совместной работы ученых двух специальностей: фармакологов и химиков-синтетиков. Уже и на первой стадии осуществляется предварительный отбор синтезированных соединений, которые могут быть потенциальными биологически активными веществами;

2) синтез предварительно отобранных веществ. На этой стадии также осуществляется отбор, в результате которого вещества, отличающиеся нестабильностью, невозможностью или чрезмерной трудоемкостью синтеза, дороговизной исходных веществ и т. д., не подвергаются дальнейшему исследованию;

3) фармакологический скрининг. Основной этап, во время которого отсеиваются неперспективные вещества, синтезированные на предыдущем этапе;

4) клиническая проверка. Ее выполняют только для перспективных биологически активных веществ, которые прошли все этапы фармакологического скрининга;

5) разработка технологий производства нового лекарственного препарата и наиболее рациональных лекарственных форм;

6) подготовка нормативной технической документации, включающей способы контроля качества как самого лекарственного препарата, так и его лекарственных форм;

7) внедрение препарата в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Испытания нового препарата и соединений ведут на самых разных уровнях: молекулярном, клеточном, субклеточном, на уровне тканей и органов животных, а также целостного организма. Новый препарат обязательно должен иметь преимущества перед существующими и выдерживать необходимые требования в отношении токсичности, в том числе канцерогенности, эмбриотропности, мутагенности и других показателей безвредности. Испытания выполняются, как правило, на трех видах лабораторных животных и животных тех видов, на которых ориентирован данный препарат. Терапевтическая ценность нового лекарственного средства окончательно оценивается в процессе широких клинических испытаний. На препарат, прошедший клинические испытания, готовят регламент производства, отражающий технологию проведения и аналитический контроль каждой стадии получения препарата. Кроме того, разрабатывается научно-техническая документация на субстанцию — конечный продукт производства.

**Связь между структурой молекул веществ и их действием на организм.** Как правило, предпосылкой для создания нового лекарства являются накопленные теоретические и эмпирические представления о характере связи между структурой, физическими свойствами и фармакологической активностью химических соединений. Под понятием «структура–активность» понимается комплекс физических и химических свойств, обусловленных строением молекулы изучаемого соединения. Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет большое значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез веществ с заданным фармакологическим действием. И хотя идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была высказана еще в 1869 г., к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности, которые дают только ориентировочные представления о том, как может изменяться действие вещества на организм при введении в его молекулу той или иной функциональной группы.

Например, установлено, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Это связано с реакционной

способностью, которая значительно выше у непредельных соединений. Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Галогены, введенные в ароматический цикл, повышают токсичность. Хлор- и бромпроизводные усиливают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодопроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие. Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксила повышает фармакологический эффект, причем активность растет от первичных к третичным спиртам. У ароматических соединений введение гидроксильных групп усиливает активность, как введение альдегидной или кетогруппы. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность и улучшает растворимость.

Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в молекулу аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках почти всегда снижается или выражено изменяется фармакологическая активность. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу.

Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, — один из важнейших факторов, влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода. Фенильный радикал, введенный в молекулу, приводит к значительному сдвигу активности вещества. Установлено, что повышение биологической активности в гомологических рядах не беспредельно. Всегда достигается «перелом», и высшие гомологи оказываются неэффективными.

Введение нитрогруппы в молекулу не снижает токсичности бензола. Усиливается его токсичность при введении в его молекулу галогена. Галогенопроизводные бензола проявляют, как правило, антимикробную активность. Гидроксильные группы, введенные в ядро бензола, придают веществу антисептические свойства, которые находятся в зависимости от числа фенольных гидроксильных групп. Карбонильные группы усиливают физиологическую активность и токсичность бензола. Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола снижает токсичность. Препараты бензойной кислоты, например ее натриевую соль, применяют внутрь в качестве лекарственного средства при бронхитах. Восстановление нитробензола приводит к образова-

нию анилина, который токсически действует на ЦНС, но одновременно проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действие. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксидила — например, *n*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин.

Очень важно установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. На примере гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит как от самой гетероциклической системы, так и от относительной ориентации в ней различных заместителей. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимические изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые, в свою очередь, вызывают изменение фармакологического действия.

Установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием — с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по токсичности. Менее токсичен из них мета-изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от цис-транс-изомерии, тре-эритро-изомерии, оптической изомерии. Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную. Чаще всего один из энантиомеров, называемый эутомером, имеет выраженную фармакологическую активность одного вида, а другой энантиомер — дистомер — неактивен. Примером могут служить лекарственные вещества, имеющие в молекуле асимметрический атом углерода. Среди них более 90% адреномиметиков, адреноблокаторов, антикоагулянтов и противоэпилептических средств, более 50% антигистаминных и местно-анестезирующих средств и 20–25% других лекарственных веществ. Более высокой биологической активностью обладают левовращающие изомеры (гиосциамин в 40 раз, адреналин в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее правовращающих антиподов). В других случаях (стероиды, антибиотики) активнее правовращающие изомеры, значительно реже (каффора) оптическая изомерия не влияет на фармакологическую активность. Нередко наблюдается одновременное воздействие различных

типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает правовращающий цис-изомер, а у левомицетина активен только левовращающий D-трео-изомер.

Приведенные примеры показывают, что у химика-фармацевта есть определенные предпосылки при выборе тех или иных соединений и функциональных групп при создании нового препарата, однако это будут только ориентировочные наметки, которые далеко не всегда совпадают с поставленной целью.

**Зависимость фармакологического действия лекарственных веществ от некоторых физических и химических свойств.** Следует заметить, что химическая структура далеко не единственный фактор, влияющий на фармакологическую активность лекарственного вещества. Если даже выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы лекарственное средство могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. А для этого надо, чтобы оно обладало определенным комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих его распределение в организме, поскольку биологический ответ организма на данное вещество зависит от очень многих факторов: проникновения вещества через липидный слой, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексобразования, метаболизма и др., а это уже зависит от физико-химических свойств вещества.

Биологический ответ организма на вещество прежде всего зависит от его растворимости. Растворимость обуславливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакологические свойства препаратов, так как она существенно влияет на проникновение лекарственного вещества из кишечника в кровь (на всасывание, фильтрацию, диффузию и др.), обеспечивая определенную биодоступность вещества.

При синтезе лекарственных веществ определенную ориентировку может дать установленная закономерность воздействия тех или иных радикалов (атомных групп) на гидрофильность или гидрофобность (липофильность) вещества. Выяснено, что сродство к воде уменьшается при введении радикалов в такой последовательности: карбоксильная → гидроксильная → альдегидная → кетогруппа → аминогруппа → амидогруппа → имидогруппа (гидрофильные группы) и метил → метилен → этил → пропил → алкил → фенил (гидрофобные радикалы).

Большинство жизненно важных систем организма функционирует в водной среде или включает воду, и эта среда предъявляет опреде-

ленные требования к структуре лекарственных веществ, молекулы которых должны обладать гидрофильно-гидрофобными свойствами. Последние определяют возможность их распределения между водой и липидами и, следовательно, взаимодействия с ферментами и рецепторами. В связи с этим была предпринята попытка систематизировать лекарственные вещества с учетом зависимости между их гидрофобностью и фармакологической активностью. Параметром гидрофобности является логарифм коэффициентов распределения лекарственных веществ в системе «октанол–вода» ( $\lg P$ ). Этот параметр известен для многих лекарственных веществ. Так, интервал варьирования величины  $\lg P$  зависит от типа действия той или иной группы лекарственных веществ и имеет среднее значение: у противомаларийных — 4,5; снотворных — 1,33; анальгетиков — 0,83; адреномиметиков — 0,43; антибиотиков — 0,27; сульфаниламидов — 0,13 и т. д. Следовательно, противомаларийные средства относятся к чрезвычайно гидрофобным веществам, снотворные — к высокогидрофобным и т. д. Подобным образом можно систематизировать все известные фармакологические группы.

Важное значение имеет растворимость лекарственного вещества в липидах, а также коэффициент его распределения между водой и липидами. Этот фактор обуславливает проникновение лекарственного вещества через мембраны к клеткам тканей. При этом проникновение вещества в клетку происходит двумя путями.

1. Проникновение молекул водорастворимых веществ и ионов через субмикроскопические (диаметром 0,7–1 нм) заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму.

2. Растворение лекарственных веществ в липидах, которые входят в состав протоплазмы, особенно ее поверхностного слоя. По этому пути осуществляется транспорт лекарственных веществ, не растворимых в воде, но растворимых в липидах.

Фармакологическая активность многих лекарственных веществ в значительной степени обусловлена блокированием функций ионных каналов в биомембранах. Это взаимодействие может быть представлено как перенос молекулы (части молекулы) вещества из водной среды в органическую фазу, которую представляет канальная система. Представления о ионных каналах как молекулярных мишенях для лекарственных веществ, а также относительной гидрофобности внутренней полости ионных каналов по сравнению с окружающей полярной средой позволяют коррелировать соотношение «структура–активность» для данного класса органических молекул. Это дает возможность предсказать эффективность данной группы соединений



и вести направленный синтез биологически активных веществ, а также исследовать их влияние на организм.

На скорость всасывания лекарственного вещества влияет и pH среды. Ионы водорода и гидроксиды практически не могут проникать в клетки. Препятствием служит их высокая реакционная способность, взаимодействие с концевыми химическими группами, локализованными на поверхности клетки. Исходя из этого, изменяя pH среды при пероральном введении лекарств, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения лекарственных препаратов в клетку.

На активность лекарств влияет и молекулярная масса. Например, алифатические соединения (углеводороды и спирты) по мере увеличения молекулярной массы снижают свою активность и токсичность. Полимеры в зависимости от молекулярной массы нередко настолько меняют свое фармакологическое действие, что оно становится противоположным действию исходных мономеров.

Фармакокинетические свойства лекарственных веществ, такие как липофильность, гидрофобность, растворимость, прямо или косвенно зависят в растворах от поверхностного натяжения, которое имеет своей основой некомпенсированное взаимодействие между молекулами жидкости, образующими ее поверхностный и ближайший к нему слой. Это приводит к появлению избыточной свободной энергии у молекул поверхностного слоя, которая воздействует не только на физико-химические параметры, но и на биологическую активность. Установлена, например, корреляция между поверхностным натяжением и наркотическим действием некоторых веществ.

Понятно, что каждый из перечисленных факторов сам по себе не является определяющим в фармакологическом действии лекарств. Они находятся во взаимосвязи, установление которой требует колоссальной работы, но позволяющей более целенаправленно управлять синтезом лекарственных веществ.

**Пути изыскания и аспекты поиска новых лекарственных веществ.** Ведущие направления создания новых лекарственных веществ — исследования в области модификации структуры известных природных соединений. Классический пример — синтез ряда новых анестетиков (анестезин, новокаин, дикаин) на основе глубокого изучения структуры природного алкалоида — кокаина. Таким путем синтезированы новые нитрофураны и некоторые другие соединения.

При разработке новых активных веществ нередко используют способ получения лекарств-предшественников путем присоединения к

активной форме группы носителя через различные формы связи (ионная, ковалентная, водородная, комплексная). Носителем может быть сахараза (сердечные гликозиды), пировиноградная кислота, которая является физиологическим компонентом и освобождение которой безвредно для организма.

Определенное значение при синтезе новых лекарственных веществ имеет изучение их метаболизма в организме. Установлено, что возможность создания лекарственных веществ, не образующих метаболиты, не перспективна, так как большинство ксенобиотиков изменяются, метаболизируют в организме. Поэтому целесообразно получать вещества (по известным структурным аналогам) с предсказуемым метаболическим превращением, в результате которого будут образовываться нетоксичные метаболиты. Одновременно с этим можно запрограммировать появление у вещества активно действующего метаболита, снижающего токсичность.

Весьма важным направлением поиска новых лекарственных веществ является исследование эндогенных физиологически активных соединений, синтезированных организмом для регуляции обмена веществ. Первым таким препаратом был адреналин, открытый еще в 1895 г. К настоящему времени выделено значительное количество эндогенных соединений, представляющих по химической структуре амины, аминокислоты, пептиды, глюкопротеиды, пурины и др. Они влияют на регуляцию нервных процессов, метаболизма, на иммунные реакции, рост тканей и другие жизненные функции организма. Эти соединения представляют интерес и в том плане, что, являясь «продуктами» организма, они родственны с ним в антигенном плане и не вызывают аллергических реакций. Кроме того, они, как правило, низкотоксичны.

Изучение таких веществ открывает простор для синтеза аналогов, которые бы обладали более позитивными фармакологическими эффектами (эффективностью, специфичностью, избирательностью, безвредностью и т. д.).

В организме есть все вещества, регулирующие, а при патологиях корректирующие его жизнеобеспечение и, следовательно, оказывающие влияние на системы и органы. Ряд этих веществ уже выделен и синтезирован (гормоны, ферменты, медиаторы и др.), проявляющие стимулирующее, угнетающее, противовоспалительное, анальгетическое, иммуностимулирующее и другие виды действия. За этими эндофармпрепаратами и, конечно же, за многими другими, которые будут получены, — будущее. В этом направлении и работают многие НИИ и исследователи.

Аспекты поиска новых лекарств, изыскание новых лекарственных веществ состоит из трех основных этапов: химический синтез, установление фармакологической активности и безвредности (токсичности). Такая стратегия поиска с большой затратой времени, реактивов, животных, труда чрезвычайно малоэффективна. Например, эффект поиска биологически активных веществ составляет примерно около 0,01–0,02%, то есть в среднем из 5000–10 000 синтезированных препаратов путевку в жизнь получает лишь одно лекарственное средство.

При этом используется эмпирический поиск (осуществляемый классическим методом проб и ошибок), при котором, исходя из эмпирически установленных закономерностей о влиянии различных функциональных групп на биологическую активность, осуществляется синтез ряда соединений, проводятся предварительные испытания, отбираются перспективные вещества, которые и подвергаются тщательной всесторонней проверке.

Существует направленный поиск, при котором конструирование лекарств осуществляется в предварительном теоретическом предсказании возможной биологической активности вещества на основе исследования ее связи с химической структурой. При этом поиск ведется с использованием методов математического моделирования с помощью банков данных, заложенных в ЭВМ.

К эмпирическому поиску относится и принцип модификации молекул, при помощи которого синтезирован ряд полусинтетических антибиотиков, анестетиков, противоопухолевых и других средств.

Все варианты эмпирического поиска объединяет метод скрининга (просеивания), выявляющий активные препараты из огромного числа потенциально биологически активных веществ как синтезированных, так и природных соединений. Метод скрининга постоянно совершенствуется и в настоящее время используется один из его вариантов — метод расчетного скрининга, позволяющий не только производить отсев неперспективных соединений, но и на основании изучения математической зависимости между химической структурой и биологическим действием давать рекомендации по направленному синтезу лекарственных веществ. При этом методе широко используются электронные вычислительные машины, что позволяет практически конструировать лекарственные вещества с заданными параметрами.

**Доклинические и клинические испытания новых лекарственных средств.** Существует общее правило: все доклинические и клинические испытания должны проводиться с образцами веществ, которые

были предварительно подвергнуты тщательному контролю качества. При этом данные испытания проводятся в сравнительном аспекте с существующими наиболее эффективными аналогами.

Доклинические испытания включают проверку фармакологических, фармацевтических и токсикологических свойств испытуемого образца по унифицированным тестам и методикам, утвержденным фармакологическими комитетами (медицинским или ветеринарным). Они подразделяются на определение специфической активности вещества (фармакологические исследования) и его безвредности (токсикологические исследования). При определении специфической активности изучают влияние препарата на физиологические системы организма с целью установления фармакотерапевтического действия. В этой стадии испытаний предварительно устанавливают оптимальную дозу, схемы (курс) применения и способы введения. Токсикологические исследования позволяют выявить возможные побочные эффекты испытуемого вещества при тщательном изучении острой, подострой и хронической токсичности, а также установить возможные специфическую и неспецифическую токсичность и совместимость или, наоборот, несовместимость с другими лекарственными веществами.

Клинические испытания проводятся с ведома Департамента ветеринарии, разрешение на них предварительно дает Фармсовет на основании проведенных доклинических исследований. Подробно эти вопросы изложены в разделе «Определение эффективности и токсичности лекарственных веществ».

# 1. ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

---

## 1.1. ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

### 1.1.1. ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

#### **И**сточники и пути получения лекарственных веществ.

Для получения неорганических лекарственных веществ используют минеральное сырье либо сами минералы, либо отдельные вещества.

Основными источниками синтетических органических веществ являются продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев и различных фракций нефти и газа. Переработкой этих видов сырья занимаются коксохимическая, лесохимическая и нефтеперерабатывающая промышленности. Продукты переработки широко используют в самых различных отраслях народного хозяйства, в том числе и в фармацевтической промышленности.

Значительное количество лекарственных веществ получают из каменноугольной смолы, которая представляет собой смесь, включающую более 400 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок каменноугольную смолу разделяют на фракции, содержащие основные продукты и установленные температурные интервалы (пределы выкипания), после чего каждую фракцию перегоняют в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очистки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т. д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для синтеза различных органических веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Подобным образом перерабатывают древесину, которая при сухой перегонке образует древесный уголь и две фракции жидкостей. Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы и ряд органических веществ.

Древесина является также источником получения фурфурола, из которого синтезируют нитрофураны.

Многие лекарственные средства, используемые в медицине и ветеринарии, имеют растительное происхождение (более 40%). Эти вещества, как правило, обладают низкой токсичностью и незначительными побочными эффектами при длительном применении. По данным ВОЗ, в 73 странах мира для лечебных целей применяют около 10 000 видов лекарственных растений, но в официальные издания 38 стран входит только 1884 вида. В 1978 г. в ВОЗ был издан «Перечень наиболее широко используемых во всем мире видов лекарственных растений», в который вошло 235 наименований. У нас применяют около 200 видов растений и получают из них более 100 лекарственных веществ, в том числе около 50 алкалоидов и 20 сердечных гликозидов. Само растительное сырье (листья, цветки, семена, плоды, корни, корневища растений) также может быть использовано в форме настоек, настоев, отваров, сборов при многих болезнях. Кроме того, из этого сырья выделяют эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые либо прямо используют как лекарственные средства, либо в качестве исходного сырья для их получения. Растительное сырье является источником получения природных биологически активных веществ: алкалоидов, терпенов, гликозидов, витаминов.

Сырье животного происхождения (органы, ткани, железы убойного скота) является источником получения индивидуальных веществ — гормональных препаратов.

С помощью микроорганизмов получают ценнейшие лекарственные средства — антибиотики, до сих пор не имеющие себе равных по частоте и глобальности применения в медицине и ветеринарии.

В последнее время для получения лекарственных веществ стали использовать гидробионтов (морские организмы). Они являются носителями азотсодержащих алифатических веществ, галогенсодержащих соединений ароматического ряда (производных бензола), гетероциклических производных, полиеновых кислот, терпеноидов, микроэлементов, витаминов, иммуностимуляторов и других веществ. Использование гидробионтов для получения лекарственных веществ весьма перспективно.

Однако синтез лекарственных веществ — важнейшая составная часть фармацевтической химии. С помощью органического синтеза получают ряд природных биологически активных веществ (БАВ): алкалоиды (атропин, кофеин), витамины (кислота никотиновая), антибиотики (левомицетин) и др.

С помощью частичного синтеза (полусинтеза) получают многие лекарственные вещества — синтетические аналоги алкалоидов, витаминов, продукты гидролиза гликозидов, полусинтетические антибиотики, а также аналоги андрогенных, гестагенных, эстрогенных гормонов, анаболические стероидные препараты и др.

В то же время сложность технологических процессов, многостадийность синтеза вызывают необходимость разработки рациональных схем направленного синтеза. Определенное значение в решении этой проблемы имеет изучение биогенеза природных соединений, происходящего в живой клетке через образование метаболитов и конъюгатов.

Использование достижений в области физиологии микроорганизмов позволило целенаправленно осуществлять микробиологический синтез ферментов, витаминов и других биологически активных веществ.

Процесс синтеза — сложный стадийный процесс (иногда до 10–20 стадий и более), который по типу химических реакций можно разделить на три основные группы: реакции замещения, превращения (преформации) заместителей и окисления–восстановления. Суть этих реакций сводится к следующему.

*Реакции замещения* основаны на замещении атомов водорода в алифатической цепи, ароматическом гетероциклическом ядре или функциональной группе различными заместителями. Эти реакции используют для того, чтобы придать синтезированному веществу какие-либо новые свойства или получить промежуточный продукт со свойствами, необходимыми для его дальнейшего превращения в лекарственное вещество. В этих целях используют реакции сульфирования, когда атом водорода замещается сульфогруппой  $\text{SO}_3\text{H}$ , или сульфохлорирования (процесс происходит при взаимодействии 4–5-кратного избытка хлорсульфоновой кислоты с ароматическими углеводородами); реакцию нитрирования — процесс замещения атома водорода в органическом соединении нитрогруппой; реакцию галогенирования, которая в зависимости от природы исходных веществ может протекать либо как реакция замещения атома водорода, либо как реакция присоединения; реакцию конденсации, сопровождающуюся отщеплением молекулы воды или спирта (классический пример реакции конденсации альдегидов — синтез гексаметилентетрамина из формальдегида и аммиака); реакцию нейтрализации для получения солей алифатических, ароматических и гетероциклических кислот с использованием гидроксидов или карбонатов щелочно-земельных металлов.

*Реакции превращения (преформации) заместителей* основаны на химических превращениях заместителей, имеющих в молекуле промежуточного продукта, с целью придать ему новые свойства или изменить его реакционную способность. Для этого используют реакции присоединения и элиминирования (отщепления). Реакции присоединения присущи карбонильным соединениям. При этом происходит процесс взаимодействия непредельных соединений с другими элементами и веществами, в результате которого происходит разрыв непредельных связей с одновременным присоединением соответствующих заместителей. Элиминирование — процесс обратный присоединению. Он происходит, например, при образовании непредельных соединений.

Реакции окислирования и аминирования применяют для введения в молекулу органического соединения окси- и аминогрупп. Эти реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения.

Получение промежуточных продуктов синтеза лекарственных веществ часто осуществляют реакциями нитрозирования, диазотирования и превращения диазосоединений.

Часто используют реакции алкилирования и ацилирования двух типов. Один из них присущ углеводородам (С-алкилирования, С-ацилирования), другой — амино- и оксисоединениям. Ароматические соединения алкилируются галогеналканами или непредельными соединениями в избытке алкилируемого бензола или в безводном нитробензоле. Пример С-ацилирования — получение салициловой кислоты. Своеобразной разновидностью химического процесса алкилирования и ацилирования оксисоединений являются реакции получения простых и сложных эфиров (реакции этерификации и гидролиза эфиров). Иногда (например, в производстве новокаина) используют реакцию переэтерификации, которая представляет собой процесс превращения одного сложного эфира в другой.

*Реакции окисления–восстановления* — единый процесс, в результате которого одна группа атомов окисляется. В окислительно-восстановительных реакциях изменяется не только степень окисления, но и состав молекулы. Процесс восстановления используют для гидрирования непредельных и ароматических соединений, восстановления нитро- и нитрозосоединений до аминосоединений и т. д. Процесс окисления имеет важное значение для получения кислот из соответствующих ароматических или гетероциклических алкилпроизводных. В качестве окислителя обычно используют кислород, а также богатые кислородом соединения: дихромат калия, диоксид марганца, перманганат калия, пероксид водорода, азотную кислоту и др.



### **Биотехнологические методы получения лекарственных веществ.**

Как известно, объектами биотехнологии являются культивируемые ткани и клетки животных и растений (высших организмов), а также микроорганизмы, созданные методами генной инженерии, то есть путем переноса генетического материала от одних организмов к другим, в том числе и от высших к одноклеточным. Понятие клеточной инженерии включает использование либо самих культивируемых клеток, либо различные манипуляции с ними для создания новых технологий и даже целых организмов. Многие ученые и общественность выступают против последних достижений клеточной инженерии. Что же касается лекарственных веществ, то биотехнология и ее новейшие направления обеспечивают самые прогрессивные методы их получения.

### **Лекарственные вещества из растительного и животного сырья.**

Для получения лекарственных средств из известных и перспективных растений их подвергают химическим исследованиям. Изучают процесс накопления БАВ в зависимости от фаз вегетации, климатических, сезонных и суточных изменений. Это позволяет выбирать оптимальные условия выращивания или заготовки дикорастущего лекарственного растительного сырья. Затем разрабатывают оптимальные условия выделения суммы и последующего разделения БАВ. Следует отметить, что, несмотря на наличие новых технологических приемов и использование современных физико-химических методов, выделение БАВ из растительного и животного сырья, их разделение и очистка представляют собой весьма сложную задачу. Этот процесс состоит в основном из следующих стадий: измельчение исходного сырья, приведение его в тесный контакт с растворителем, отделение экстракта от сырья, выделение и очистка БАВ. Экстракция природных веществ из сырья может быть осуществлена либо извлечением комплекса содержащихся в нем соединений с последующим разделением на отдельные компоненты, либо последовательной экстракцией отдельных соединений или их класса. Обычно в растениях содержится несколько биогенетически связанных соединений, сходных по химической структуре и свойствам, что значительно усложняет задачу. Поэтому чаще всего извлекают сумму БАВ с примесью сопутствующих соединений, содержащихся в природном сырье. При этом необходимо учитывать возможность разрушения активных веществ применяемыми экстрагентами.

Другая трудность выделения БАВ состоит в том, что основную массу растительного сырья составляют клетчатка, белки, хлорофилл, смолы, слизи, дубильные и другие вещества, от которых весьма слож-

но отделить необходимые активные вещества. Для этих целей широко используют различные варианты экстракции (непрерывная, полупрерывная, реэкстракция и др.), а также современные методы разделения, например метод многократного фракционного экстрагирования или метод противоточного экстрагирования, а также электрофорез, диализ, позволяющие разделять сложные смеси высокомолекулярных веществ.

Учитывая возрастающие потребности фармацевтической промышленности в БАВ, полученных из растительного сырья, и снижение запасов лекарственных растений, с одной стороны, их загрязнение отходами различных производств — с другой, появилось новое направление — получение активных веществ из культуры растущих растительных клеток. При росте на питательных средах клетки синтезируют те же БАВ, что и в природных условиях, однако для этого необходимо создать определенные параметры, поскольку способность синтеза БАВ в искусственных условиях снижается. Тем не менее это весьма перспективное направление, особенно для культур клеток таких растений, которые не произрастают в наших климатических условиях. Ценным в этом направлении является и то, что в перспективе в питательные растворы можно вносить активные компоненты, которые будут усваивать клетки и синтезировать из них более активные вещества.

**Методы установления структуры органических лекарственных веществ.** Определение химической структуры лекарственного вещества — обязательный этап исследований, которые начинают с получения гомогенного (высокой степени чистоты) образца. Очистка от примесей достигается путем разделения жидкой и твердой фаз, а также сублимацией (возгонкой, многократной перекристаллизацией вещества из различных растворителей). Для этой же цели широко используют различные виды хроматографии, электрофорез и ионофорез, противоточное и полибуферное распределение, метод зонной плавки.

После разделения и очистки устанавливают физические свойства индивидуальных веществ: температуру плавления (разложения) и кипения, плотность, вязкость и др. Определяют такие константы, как показатель преломления, удельное вращение, ультрафиолетовый и инфракрасный (УФ и ИК) спектры. Указанные свойства и константы не должны изменяться при повторной очистке. Затем устанавливают его эмпирическую формулу и молекулярную массу. Эмпирическую формулу устанавливают с помощью элементарного анализа, основанного на обнаружении и количественном определении углерода, водорода, кислорода, азота и других элементов в органических

соединениях. Для определения молекулярной массы в зависимости от свойств испытуемого вещества пользуются физическими методами, такими как эбулиоскопический, криоскопический, изотермический, дистилляция, газометрический. Если исследуемое соединение представляет собой кислоту или основание, то применяют также химический метод.

Сущность эбулиоскопического метода состоит в измерении разности температур кипения чистого растворителя и раствора исследуемого вещества в том же растворителе.

Криоскопическое определение основано на изменении температуры плавления растворителя, вызванном растворением в нем исследуемого вещества.

Метод изотермической дистилляции заключается в установлении равновесия молярных концентраций двух веществ в сообщающихся сосудах перегонкой растворителя при определенной температуре.

Газометрический метод используют для определения молекулярной массы у веществ, которые не разлагаются при переходе в парообразное состояние. Кроме того, для определения молекулярной массы используют вискозиметрию, осмометрию, измерение светорассеяния и седиментационный анализ.

Для установления структуры жидких органических веществ определяют молярный объем, представляющий собой отношение молярной массы к плотности жидкости при температуре кипения. Аддитивную величину для жидкости представляет также свойство, называемое паракором. Паракор рассчитывают с помощью коэффициента поверхностного натяжения жидкости и плотности ее паров. Известны значения атомных паракоров элементов (углерода, водорода, азота, кислорода, фосфора, серы, галогенов); паракоров двойной, тройной связи, а также трех-, четырех-, пяти- и шестичленных циклов.

Следует отметить методы изотопного анализа, которые все шире применяют вместо элементарного анализа или в сочетании с ним. Они основаны на сжигании смеси исследуемого и меченого веществ.

Меченое вещество содержит тяжелый изотоп анализируемого элемента. Например, для определения в исследуемом соединении углерода  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$ , его превращают в  $^{13}\text{CO}_2$  или  $^{14}\text{CO}_2$  сжиганием.

Затем соотношение изотопов определяют методом ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и др. Аналогично поступают при определении водорода и кислорода. Можно использовать и радиоактивные изотопы. Разрушение вещества проводят так же, как и при использовании стабильных изотопов; их радиоактивность устанавливают с

помощью счетчика Гейгера–Мюллера и ионизационной камеры или сцинтилляционных детекторов.

Исследуемое вещество может оказаться идентичным описанным ранее либо вообще неизвестной химической структуры, поэтому весьма важны исследования по идентификации данного вещества, которые проводят различными химическими и физико-химическими методами. Обычно после изучения физических констант, брутто-формулы, молекулярной массы устанавливают наличие тех или иных функциональных групп и сопоставляют полученные результаты с описанными соединениями, имеющими аналогичные параметры. Если соответствующего соединения не окажется, то устанавливают структуру вещества.

*Химические методы установления структуры.* В функциональном анализе используют способы количественного определения подвижного водорода в группах  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CONHR}$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{C}=\text{CH}$ ; способы определения  $\text{O}$ -,  $\text{S}$ -,  $\text{N}$ -,  $\text{C}$ -алкильных,  $\text{O}$ - и  $\text{N}$ -ацильных групп. Кроме того, химические методы позволяют определить двойные связи, карбонильные группы, а также карбоновые кислоты, ангидриды, лактоны и сложные эфиры. Точность химических методов вполне достаточна для выяснения числа одинаковых функциональных групп, содержащихся в исследуемых соединениях. Одновременно с этим могут использоваться и другие химические реакции (окисления–восстановления, нейтрализации, конденсации, присоединения, diaзотирования, ацетилирования, этерификации и др.). Большое значение имеет реакция гидролиза, которую особенно широко используют при исследовании белков и полипептидов, а также для определения химического строения веществ, представляющих собой сложные эфиры, уретаны, уреиды и др.

Как видно, химические методы дают возможность идентифицировать и количественно определить ряд функциональных групп в органическом соединении неизвестной структуры. Однако эти методы имеют вспомогательное значение в исследовании химической структуры органических соединений.

*Физико-химические методы.* Они не только сокращают время исследования, но по сравнению с химическими методами дают принципиально новую информацию о структуре и свойствах исследуемых соединений. Так, например, при установлении химической структуры органических соединений важные сведения можно получить, изучая взаимодействие вещества с электромагнитным излучением, которое происходит в широком интервале частот от радиоволны до  $\gamma$ -излучения (длина волны от 100 до  $10^{-11}$  см). Электромагнитное излучение

является следствием изменения энергии молекулы, которая определяется соотношением

$$\Delta E = E_{\text{к}} - E_{\text{н}} = h\nu,$$

где  $\Delta E$  — изменение энергии системы;  $E_{\text{к}}$  — энергия системы в конечном состоянии;  $E_{\text{н}}$  — энергия системы в начальном состоянии;  $h$  — постоянная Планка;  $\nu$  — частота излучения.

Если энергия конечного состояния ( $E_{\text{к}}$ ) выше энергии начального состояния ( $E_{\text{н}}$ ), то происходит поглощение энергии, что соответствует спектрам поглощения. И наоборот, если  $E_{\text{н}} > E_{\text{к}}$ , то происходит излучение энергии, что соответствует спектрам излучения. Как правило, электромагнитное излучение характеризуют волновыми параметрами, которые выражаются длиной волны  $\lambda$  (нм) или частотой колебания  $\nu$  ( $\text{см}^{-1}$ ). Они связаны между собой уравнением  $\lambda = c/\nu$ , где  $c$  — скорость света.

Электромагнитный спектр характеризуется различными типами излучения (различная длина волны, табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Длины волн различных типов излучения

Тип излучения	$\lambda$ (см)	Тип излучения	$\lambda$ (см)
$\lambda$ -излучение	$10^{-11}$ – $10^{-8}$	Инфракрасное	$10^{-4}$ – $10^{-2}$
Рентгеновское	$10^{-8}$ – $10^{-6}$	Микроволновое	$10^{-1}$ – $10$
Ультрафиолетовое и видимое	$10^{-6}$ – $10^{-4}$	Радиоволны	100

Для структурных исследований используют абсорбционные методы или методы, основанные на поглощении излучения (спектроскопия в УФ-, видимой и ИК-областях, спектроскопия комбинационного рассеивания); методы, основанные на использовании магнитного поля (ЯМР-, ЭПР-, ЯКР\*-спектроскопия и масс-спектрометрия); методы, основанные на поглощении и дифракции рентгеновского излучения.

*Установление химической структуры вещества.* Делается оно на основе комплексного использования данных, полученных несколькими методами. Такой подход обеспечивает большую достоверность результатов исследований. Так, для установления молекулярной формулы используют элементарный и изотопный анализы и различные

\* ЯМР — ядерно-магнитный резонанс; ЭПР — электронный парамагнитный резонанс; ЯКР — ядерный квадрупольный резонанс.

методы определения молекулярной массы: физические (эбулиоскопия, криоскопия, газометрия, изотермическая дистилляция) или физико-химические (масс-спектрометрия, дифракция рентгеновского излучения). Химические методы позволяют качественно и количественно определить подвижный водород, наличие двойных связей и ряда функциональных групп. Эти результаты затем подтверждают ИК-спектроскопией. УФ-спектроскопия дает возможность установить тип хромофора (если в молекуле имеются насыщенные связи), подтвердить наличие цис-, транс- и других видов изомерии. Характер и интенсивность УФ-спектров поглощения дают информацию о том, к какому классу относится исследуемое вещество. Такими методами исследований, как ЯМР-, ЭПР-, ЯКР-, масс-спектральный и рентгеновский дифракционный анализы, можно подтвердить наличие взаимосвязи функциональных групп и атомов в молекуле. Спектр ЯМР позволяет установить распределение атомов в молекуле водорода, а изучение фрагментации в масс-спектре — положение гетероатомов и наличие атомных групп, претерпевающих потерю фрагмента.

Существует положение, что химическую структуру можно считать установленной, если определены вид, число атомов и соединяющие их химические связи, а также доказано пространственное расположение атомных групп в молекуле (установлена конфигурация и конформация молекулы). Подтверждением установленной структуры является встречный химический синтез исследуемого соединения, которое подвергают затем сравнительной оценке с помощью тех же методов.

### **1.1.2. МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Фармацевтический анализ — основа фармацевтической химии. Это наука о химической характеристике и измерении БАВ на всех этапах производства (от контроля сырья до оценки качества полученных лекарств), изучения их стабильности, установления срока годности и стандартизации готовой лекарственной формы. Фармацевтический анализ имеет свои особенности, отличающие его от других видов анализа. Они заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементоорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных БАВ. Чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ. Объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные лекарственные вещества, но и смеси, содержащие различное число компонентов.

Ежегодное пополнение арсенала лекарственных средств вызывает необходимость разработки новых способов их анализа. Способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании и в связи с непрерывным повышением требований к качеству лекарственных средств, причем растут требования как к степени чистоты лекарств, так и к количественному содержанию в них БАВ. Вот почему к фармацевтическому анализу предъявляют высокие требования. Он должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативным требованиям ГФ X и XI и другой НТД (ФС, ВФС), выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых препаратов и реактивов.

В зависимости от поставленных задач фармацевтический анализ включает различные формы контроля качества лекарств: фармакопейный анализ; постадийный контроль производства лекарственных средств; анализ лекарственных форм индивидуального приготовления; экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ. Составной его частью является фармакопейный анализ, который представляет собой совокупность способов исследований лекарственных препаратов и лекарственных форм, изложенных в ГФ или другой НТД (ВФС, ФС). На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии лекарственного средства требованиям ГФ или другой НТД. При отклонении от этих требований лекарство не допускается к применению.

Заключение о качестве лекарственного средства делают на основании анализа пробы (выборки). Порядок ее отбора указан либо в частной статье, либо в общей статье ГФ XI (вып. 2), либо в соответствии с требованиями, изложенными в частных статьях или инструкциях по контролю, утвержденных МЗ РФ или Департаментом ветеринарии РФ. Отбор проб производится только из неповрежденных укупоренных и упакованных в соответствии с требованиями НТД упаковочных единиц. При этом необходимо строго соблюдать особые меры предосторожности при работе с наркотическими и ядовитыми лекарственными средствами, а также с токсичными, огнеопасными, взрывоопасными, гигроскопичными и другими лекарствами. Для испытания на соответствие требованиям НТД проводят многоступенчатый отбор проб. Число ступеней определяется видом упаковки. На последней ступени (после контроля по внешнему виду) берут пробу в количестве, необходимом для четырех полных физико-химических анализов (если пробу отбирают для контролирующих организаций, то на шесть таких анализов).

Из расфасовки «ангро» берут точные пробы, взятые в равных количествах из верхнего, среднего и нижнего слоев в каждой упаковочной единице. После установления однородности все эти пробы смешивают. Сыпучие и вязкие лекарственные средства отбирают пробоотборником, изготовленным из инертного материала. Жидкие лекарственные формы перед отбором проб тщательно перемешивают. Если это сделать затруднительно, то отбирают точечные пробы из разных слоев. Отбор выборок готовых лекарственных средств осуществляют в соответствии с требованиями НТД.

Фармакопейный анализ позволяет установить подлинность лекарственного средства, его чистоту, определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм. И, несмотря на то что каждый из этих этапов имеет свою конкретную цель, их нельзя рассматривать изолированно. Они взаимосвязаны и взаимно дополняют друг друга. Так, например, температура плавления, растворимость, pH среды водного раствора и т. п. являются критериями как подлинности, так и чистоты лекарственного вещества.

Для обобщения большого объема частных сведений по фармакопейному анализу, изложенному в ФС (ВФС) и технических условиях (ТУ), целесообразно рассмотреть основные критерии фармацевтического анализа и общие принципы испытаний на подлинность, чистоту и количественное определение лекарственных веществ.

**Критерии фармацевтического анализа.** В зависимости от поставленных задач на различных этапах фармацевтического анализа имеют значение такие критерии, как избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы) и реактивов.

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, так как дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Точность и чувствительность анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты препарата используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

Фактор времени играет важную роль при выполнении постадийного контроля производства и при проведении экспресс-анализа в аптеке.



Мерой чувствительности реакций является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. Термин «предел обнаружения» учрежден вместо понятия «открываемый минимум». Им пользуются также взамен термина «чувствительность». На предел обнаружения влияют такие факторы, как объем растворов реагирующих компонентов, концентрация реактивов, рН среды, температура, продолжительность опыта. Это следует учитывать при разработке методик качественного фармацевтического анализа.

Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. В химическом анализе чувствительность устанавливают по величине предела обнаружения данной реакции.

Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральные методы, позволяющие определить  $10^{-8}$ – $10^{-9}\%$  анализируемого вещества, а также полярографические и флуориметрические —  $10^{-6}$ – $10^{-9}\%$ . Чувствительность спектрофотометрических методов —  $10^{-3}$ – $10^{-6}\%$ , потенциометрических —  $10^{-2}\%$ .

*Точность анализа* включает одновременно два понятия — воспроизводимость и правильность полученных результатов: *воспроизводимость* характеризует рассеивание результатов анализа по сравнению со средним значением; *правильность* отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества. Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отвешивания или отмеривания, опытности аналитика и т. д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения. Так, при вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра — количество миллилитров титрата, израсходованного на титрование.

В современных бюретках в зависимости от класса их точности максимальная ошибка отмеривания около  $\pm 0,02$  мл. Ошибка от натекания тоже равна  $\pm 0,02$  мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания  $\pm 0,04$  мл на титрование расходуется 20 мл титрата, то относительная ошибка составит 0,2%. При уменьшении навески и количества миллилитров титрата точность соответствия уменьшается. Таким образом, титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью  $\pm(0,2-0,3\%)$ . Точность титримет-

рических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается только при взятии навески.

Получение навески при выполнении анализа лекарственного вещества осуществляют с точностью до 0,2 мг. При взятии обычной для фармакопейного анализа навески препарата 0,5 г и точности взвешивания  $\pm 0,2$  мг относительная ошибка будет равна 0,4%. При выполнении экспресс-анализа лекарственных форм такая точность не требуется, поэтому навеску берут с точностью  $\pm(0,001-0,01$  г), то есть с определенной относительной ошибкой 0,1–1%. Это можно отнести и к навеске для колориметрического анализа, точность которой  $\pm 5\%$ .

При выполнении количественного анализа любым физическим или физико-химическим методом могут быть допущены три вида ошибок: грубые (промахи), систематические (определенные) и случайные (неопределенные).

*Грубые ошибки* — результат просчета наблюдателя при выполнении какой-либо из операций определения или неправильно выполненных расчетов. Результаты с грубыми ошибками отбрасываются как недоброкачественные.

*Систематические ошибки* отражают правильность результатов анализа. Они искажают результаты измерений обычно в одну сторону (положительную или отрицательную) на некоторое постоянное значение. Причиной систематических ошибок в анализе могут быть, например, гигроскопичность препарата при отвешивании его навески, несовершенство измерительных и физико-химических приборов, недостаточная опытность аналитика и др. Систематическую ошибку можно частично устранить внесением поправок так, чтобы она была соизмерима с ошибкой прибора и не превышала случайной ошибки.

*Случайные ошибки* отражают воспроизводимость результатов анализа. Они называются неконтролируемыми переменными.

Среднее арифметическое случайных ошибок стремится к нулю при постановке большого числа опытов в одних и тех же условиях. Поэтому для расчета необходимо использовать не результаты единичных измерений, а средние из нескольких параллельных определений.

Правильность результатов определений выражают абсолютной и относительной ошибкой.

*Абсолютная ошибка* представляет собой разность между полученным результатом и истинным значением. Эта ошибка выражается в тех же единицах, что и определяемая величина (г, мл, %).

Относительная ошибка определения равна отношению абсолютной ошибки к истинному значению определяемой величины. Выражают относительную ошибку обычно в процентах (умножая полученную величину на 100). Относительные ошибки определений физико-химическими методами включают как точность выполнения подготовительных операций (взвешивания, отмеривания, растворения), так и точность выполнения измерений на приборе (инструментальная ошибка). Значения относительных ошибок находятся в зависимости от того, каким методом выполняется анализ и что собой представляет анализируемый объект — индивидуальное вещество или многокомпонентная смесь. Индивидуальные вещества можно определять при анализе спектрофотометрическим методом в ультрафиолетовых и видимых областях с относительной погрешностью  $\pm(3-3,5\%)$ , полярографией  $\pm(2-3\%)$ , потенциометрией  $\pm(0,3-1\%)$ .

При анализе многокомпонентных смесей относительная погрешность определения этими методами возрастает примерно в 2 раза. Сочетание хроматографии с другими методами, в частности использование хроматооптических и хроматоэлектрохимических методов, позволяет выполнять анализ многокомпонентных смесей с относительной погрешностью  $\pm(3-7\%)$ .

Точность биологических методов намного ниже, чем химических и физико-химических. Относительная ошибка биологических определений достигает 20–30 и даже 50%. Для повышения точности в ГФ XI введен статистический анализ результатов биологических испытаний.

В то же время относительная ошибка может быть уменьшена за счет увеличения числа параллельных измерений. Однако эти возможности имеют определенный предел. Уменьшать случайную ошибку измерений, увеличивая число опытов, целесообразно до тех пор, пока она не станет меньше систематической. Обычно в фармацевтическом анализе выполняют 3–6 параллельных измерений. При статистической обработке результатов определений с целью получения достоверных результатов выполняют не менее семи параллельных измерений.

**Общие принципы испытаний подлинности лекарственных веществ.** Испытание на подлинность — это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества (лекарственной формы), осуществляемое на основе требований ГФ или другой НТД. Испытания выполняют физическими, химическими или физико-химическими методами. Непременное условие объективного испытания подлинности лекарственного вещества — идентификация тех ионов и функ-

циональных групп, входящих в структуру молекул, которые обуславливают фармакологическую активность. С помощью физических и химических констант (удельного вращения, pH среды, показателя преломления, УФ- и ИК-спектра) подтверждают и другие свойства молекул, оказывающие фармакологическое влияние. Применяемые в фармацевтическом анализе химические реакции сопровождаются образованием окрашенных соединений, выделением газообразных или нерастворимых в воде соединений. Последние можно идентифицировать по температуре плавления.

**Физические методы установления подлинности.** Они основаны на выявлении физических свойств путем измерений физических констант лекарственных веществ. Подлинность подтверждают: агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ); окраска, запах, форма кристаллов или аморфность вещества; гигроскопичность или степень выветриваемости на воздухе; устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха; летучесть, подвижность, воспламеняемость. При этом более объективным является установление различных физических констант: температуры плавления (разложения), температуры затвердевания или кипения, плотности, вязкости, растворимости в воде, кислотах, щелочах, органических растворителях (эфире, хлороформе, ацетоне, бензоле, этиловом и метиловом спиртах, маслах и др.).

Температура плавления является постоянной величиной для индивидуального вещества. Присутствие примесей изменяет эту константу (чаще снижает), что позволяет судить о степени чистоты. Подтвердить индивидуальность исследуемого вещества можно пробой смешанного плавления, так как смесь двух веществ, имеющих одинаковые температуры плавления, плавится при одной температуре. Для установления температуры плавления ГФ XI рекомендует капиллярный метод, при этом подразумевается интервал температур, при котором происходит процесс плавления препарата, от появления первых капель жидкости до полного перехода вещества в жидкое состояние. Интервал температур плавления между началом и окончанием плавления не должен превышать 2°C. Если он выше, то в частной статье должно быть указано, на какую величину. Если переход вещества из твердого состояния в жидкое нечеткий, то вместо интервала температуры плавления устанавливают температуру, при которой происходит только начало или окончание плавления. Для этих исследований используют специальные приборы и методики, например прибор, описанный в ГФ XI (вып. 1, с. 16).

Под температурой затвердевания понимают наиболее высокую, остающуюся в течение короткого времени постоянной температуру,

при которой происходит переход вещества из жидкого состояния в твердое. В ГФ XI (вып. 1, с. 20) описано устройство прибора и метода его применения.

Температура кипения, или, точнее, температурные пределы перегонки, — это интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном давлении 760 мм рт. ст. Температуру, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, называют начальной температурой кипения, а температуру, при которой перешло в приемник 95% жидкости, — конечной температурой кипения. В ГФ XI (вып. 1, с. 17) рекомендован прибор для этих целей. При установлении плотности берут массу вещества определенного объема и устанавливают ее с помощью пикнометра или ареометра (ГФ XI, вып. 1, с. 24–26), строго соблюдая температурный режим. Обычно это достигается термостатированием пикнометра при 20°C. Определенные интервалы значений плотности подтверждают подлинность этилового спирта, глицерина, масла вазелинового, вазелина, парафина твердого, галогенопроизводных углеводов (хлор-этила, фторотана, хлороформа), раствора формальдегида, эфира для наркоза, амилнитрита и др. ГФ XI (вып. 1, с. 26) рекомендует устанавливать содержание этилового спирта в его препаратах плотностью 95, 90, 70 и 40%, а в лекарственных формах либо дистилляцией с последующим установлением плотности, либо по температуре кипения водно-спиртовых растворов (в том числе настоек). Дистилляцию осуществляют кипячением определенных количеств спиртоводных смесей (настоек) в колбах, герметически соединенных с приемником. Последний представляет собой мерную колбу вместимостью 50 мл. Собирают 48 мл отгона, доводят его температуру до 20°C и добавляют водой до метки, после чего устанавливают плотность отгона пикнометром.

Определение спирта (в настойках) по температуре кипения изложено в ГФ XI (вып. 1, с. 27–28) вместе с таблицей, по которой вычисляют концентрацию.

Вязкость (внутреннее трение) подтверждает подлинность жидких лекарственных средств. Различают динамическую (абсолютную), кинематическую, относительную, удельную, приведенную и характеристическую вязкости. Каждая из них имеет свои единицы измерения. Например, для оценки качества жидких препаратов, имеющих вязкую консистенцию (глицерина, вазелина, масел) обычно определяют относительную вязкость. Она представляет собой отношение вязкости исследуемой жидкости к вязкости воды, принятой за единицу. Для измерения кинематической вязкости используют различные модификации вискозиметров типа Оствальда и Уббелоди. Эту вяз-

## Условные обозначения растворимости

Условный термин	Количество растворителя, необходимое для растворения 1 г препарата, мл
Очень легко растворим	Не более 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Мало растворим	От 100 до 1000
Очень мало растворим	От 1000 до 10 000
Практически нерастворим	Более 10 000

кость выражают в  $\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ . Зная плотность исследуемой жидкости, можно затем вычислить динамическую вязкость, которую выражают в  $\text{Па} \cdot \text{с}$ . Динамическую вязкость можно также установить с помощью ротационных вискозиметров различной модификации типа «Полимер РПЭ-1» или микрореометров серии ВИР. Имеются и другие приборы. Все они должны термостатироваться.

Растворимость согласно ГФ XI может служить ориентировочной характеристикой испытуемого препарата. Наряду с температурой плавления растворимость веществ при постоянных температуре и давлении является одним из параметров, по которому устанавливают подлинность и чистоту практически всех лекарственных веществ. В ГФ XI (вып. 1, с. 176) приняты условные термины, обозначающие растворимость (табл. 2).

Определение растворимости по методике ГФ XI основано на том, что навеску предварительно растертого (в необходимых случаях) препарата вносят в отмеренный объем растворителя и непрерывно перемешивают в течение 10 мин при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Растворившимся считается препарат, в растворе которого в проходящем свете не видно частиц вещества. Если для растворения препарата требуется более 10 мин, то его относят к числу медленно растворимых. В этом случае смесь с растворителем нагревают на водяной бане до  $30^\circ\text{C}$  и наблюдают полноту растворения после охлаждения до  $20^\circ\text{C}$  и энергично встряхивают в течение 1–2 мин. Показатели растворимости в различных растворителях указываются в частных статьях, в которых оговариваются случаи, когда растворимость подтверждает степень чистоты лекарственного вещества.

Имеется метод фазовой растворимости (ГФ XI, вып. 1, с. 149), который дает возможность осуществить количественную оценку степени

чистоты лекарственного вещества путем точных измерений значений растворимости. Метод основан на правиле фаз Гибса, которое устанавливает зависимость между числом фаз и числом компонентов в условиях равновесия. Суть установления фазовой растворимости заключается в последовательном прибавлении увеличивающейся массы препарата к постоянному объему растворителя. Для достижения состояния равновесия смесь длительно встряхивают при постоянной температуре, а затем с помощью диаграмм определяют, является ли испытуемый препарат индивидуальным веществом или смесью. Этот метод можно использовать для качественного и количественного анализа, а также для изучения стабильности и получения очищенных образцов препарата (до степени чистоты 99,5%). Одно из важных достоинств метода — возможность отличать оптические изомеры и полиморфные варианты лекарственных веществ. Метод применим ко всем видам соединений, которые образуют истинные растворы.

**Химические методы установления подлинности.** Идентификация неорганических лекарственных веществ — это установление их подлинности, основанное на обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав их молекул.

*Реакции осаждения анионов и катионов* используют для обнаружения наибольшего числа катионов и анионов, входящих в состав молекул вещества. Образующиеся нерастворимые в воде вещества могут быть охарактеризованы по окраске, растворимости (в кислотах, щелочах, органических растворителях), способности образовывать растворимые в избытке реактивов комплексные соединения и т. д.

Реакции осаждения используют для идентификации ионов натрия (с цинкураниллацитатом) и ионов калия (с винной кислотой). Ион калия можно также обнаружить, используя в качестве реактива тетрафенилборат натрия. В нейтральной и щелочной среде он образует белый осадок тетрафенилбората калия. Процесс происходит количественно, в том числе в присутствии ионов натрия, лития, ряда анионов. Ион аммония, органические аммониевые основания (включая алкалоиды) образуют осадки в тех же условиях. Соли натрия, растворимые в воде, образуют белый кристаллический осадок с раствором карбоната натрия, а с раствором фосфата натрия — желеобразный осадок фосфата лития. Ион кальция обнаруживают по образованию белого осадка с раствором оксалата аммония. В свою очередь, ион кальция применяют как реактив на обнаружение цитрат-ионов.

По образованию окрашенных или белых осадков сульфидов испытывают подлинность препаратов ртути (черный), цинка (белый), висмута (коричнево-черный), мышьяка (ярко-желтый). Из растворов

солей висмута в серной кислоте после добавления йодида выпадает черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желто-оранжевого цвета. После добавления к образовавшемуся комплексу нескольких объемов воды и нагревания вновь образуется осадок оранжевого цвета.

Реакциями осаждения гидроксидом аммония подтверждают подлинность катионов цинка, меди, серебра. Полученные белые осадки гидроксидов растворяют в избытке раствора аммиака вследствие образования водорастворимых комплексных солей. Подобный метод применяют для идентификации солей ртути, растворы которых с эквимолекулярным количеством калия йодида образуют красный осадок диiodида ртути. Последний в избытке калия йодида превращается в бесцветный раствор комплексной соли. Растворимые соли ртути с раствором натрия гидроксида образуют желтый осадок гидроксида ртути.

Гексацианоферрат калия — реактив на ион железа (синий осадок) и на ион цинка (белый осадок).

Некоторые реакции осаждения применяют для испытания подлинности обоих реагирующих ионов. Так, ион калия используют как реактив на тартрат-ион, а взаимодействие иона бария с сульфат-ионом — для идентификации как катиона, так и аниона. Сульфат бария практически нерастворим в воде, растворах кислот и щелочей. Аналогичную реакцию осаждения с растворами солей бария дают сульфиты. Однако образующийся белый осадок сульфита бария, в отличие от его сульфата, растворяется в разведенной соляной кислоте. Сульфат-ионы можно также обнаружить с помощью раствора ацетата свинца (белый осадок сульфата свинца). Осадок растворим в концентрированной серной кислоте и растворах едких щелочей (гидроксидов).

Хлориды, бромиды, йодиды обнаруживают, используя в качестве реактива раствор нитрата серебра, а ион серебра — по реакции с хлоридами. При испытании бромидов (гидробромидов) и хлоридов (гидрохлоридов) — нерастворимых и малорастворимых оснований — сначала взбалтывают их с раствором аммиака и фильтруют. Затем фильтрат подкисляют азотной кислотой и выполняют реакцию с раствором нитрата серебра.

Растворы карбонатов при добавлении насыщенного раствора сульфата магния образуют белый осадок. Гидрокарбонаты дают эту реакцию только после кипячения смеси.

Растворы фосфатов, имеющие рН около 7,0, с раствором нитрата серебра образуют желтый осадок. Фосфаты, растворенные в разведенной



азотной кислоте, с раствором молибдата аммония образуют желтый кристаллический осадок фосфор-молибдата аммония. Реакцию образования белого осадка фосфата магния-аммония используют для обнаружения катиона магния и фосфат-ионов. Подобную реакцию образования осадка арсената магния-аммония используют для обнаружения арсената йода. В качестве реактива на арсенид- и арсенат-ионы используют раствор ионного серебра (образуется соответственно желтый или шоколадного цвета осадок).

Тиосульфат-ион в этих условиях дает белый осадок, который затем желтеет, бурет и становится черным.

**Окислительно-восстановительные реакции.** Реакции восстановления металлов из оксидов или солей используют для испытания подлинности препаратов серебра, меди.

Окислительные свойства галогенов (хлора) используют для идентификации бромидов и йодидов и, наоборот, для обнаружения свободного хлора. Выделившийся бром окрашивает хлороформный слой в оранжевый цвет, а йод — в фиолетовый. Для йода специфична реакция с крахмалом (синий цвет).

Соли ионов железа образуют с тиоцианатом аммония окрашенное в красный цвет комплексное соединение — тиоцианат железа, состав которого в зависимости от концентрации реагирующих компонентов колеблется от  $[\text{Fe}(\text{NCS})]^{2+}$  до  $[\text{Fe}(\text{NCS})_6]^{3-}$ .

Реакция окисления дифениламина лежит в основе испытаний подлинности нитратов и нитритов. Дифениламин восстанавливает нитраты (нитриты), окисляясь до дифенилбензидина, а затем до хиноидного соединения (синий цвет). Нитраты, в отличие от нитритов, не обесцвечивают раствор перманганата калия в разведенной серной кислоте.

Обнаружить нитраты можно с помощью нитробензола в присутствии концентрированной серной кислоты. Смесь охлаждают во льду, перемешивают, добавляют воду и раствор гидроксида натрия. После добавления ацетона, встряхивания и разделения слоев в верхней фазе появляется фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием псевдонитрокислот в щелочной среде.

Йодиды при нагревании с концентрированной серной кислотой выделяют фиолетовые пары йода. Перманганат-ион обесцвечивается от действия восстановителей (лактатов, пероксида водорода, сульфата железа (II)).

**Реакции нейтрализации и разложения анионов.** Карбонаты и гидрокарбонаты под действием минеральных кислот образуют газообразный гидроксид углерода.

Соли аммония под действием едких щелочей (гидроксидов) выделяют аммиак, который обнаруживают по запаху или по изменению окраски лакмусовой бумаги.

Сульфаты под действием минеральных кислот разлагаются на воду и диоксид серы, имеющий характерный резкий запах.

Нитриты под действием кислот выделяют оксиды азота (диоксид азота имеет красно-бурю окраску).

Тиосульфат-ион под действием разбавленной соляной кислоты выделяет диоксид серы и мелкодисперсный желтый осадок (сера).

*Изменение окраски бесцветного пламени.* Соли натрия при внесении в бесцветное пламя горелки окрашивают его в желтый цвет, калия — в фиолетовый, кальция — в кирпично-красный, лития — в карминно-красный. Препараты бора (растворенные в этиловом спирте) горят пламенем, окаймленным зеленым ободком. Эти испытания позволяют обнаруживать указанные элементы в неорганических и элементоорганических лекарственных веществах.

*Изменения, происходящие при нагревании и прокаливании препаратов.* Йод кристаллический, препараты мышьяка и ртути возгораются и сублимируются (испытания выполнять под тягой!), цинка оксид при прокаливании желтеет. Висмута нитрат основной разлагается с образованием желтого остатка (оксид висмута) и желто-бурых паров (диоксид азота).

**Идентификация элементоорганических лекарственных веществ.** Элементный анализ используют для испытания веществ, содержащих в молекуле атомы серы, фосфора, галогенов, мышьяка, висмута, ртути и др. Поскольку атомы этих элементов в данных лекарственных веществах не ионизированы, необходимым условием испытания их подлинности является предварительная минерализация. В результате происходит разрушение органической части молекулы (превращение углерода, водорода и кислорода в диоксид углерода и воду), а атомы серы, фосфора, галогенов, мышьяка, висмута, ртути образуют соответствующие ионы. Последние затем идентифицируют с помощью рассмотренных осадочных реакций на неорганические ионы.

Для обнаружения серы используют две реакции: одна основана на восстановлении серы до сульфид-иона, другая — на окислении до сульфат-иона. Процесс восстановления тиоэфирной и тиокетонной серы из препаратов (норсульфазол, фталозол, этазол, тиофосфамид, тиамин и др.) осуществляют нагреванием с 10% раствором гидроксида натрия. Образовавшийся сульфид затем обнаруживают реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание), с помощью солей свинца (черное окрашивание) или по выделению сероводорода

после добавления кислоты. Этим способом обнаруживают тиоэфирные и тиокетонные связи серы в растительных объектах, аминокислотах, белковых веществах и эфирных маслах.

Серу, содержащуюся в молекулах производных сульфокислот, сульфаниламидных препаратов, метансульфат-ионе, можно обнаружить озолением, окислением (концентрированной азотной кислотой) или сплавлением со смесью нитрата и карбоната калия. Происходит образование сульфат-иона, который обнаруживают реакцией с растворимыми солями бария. Способ, основанный на разрушении органической части молекулы путем спекания, можно использовать и для обнаружения хлора, например в галогенопроизводных алкилуреидов сульфакислот (хлорпропамид). Образовавшиеся сульфат-хлорид-ионы открывают обычными аналитическими реакциями. Аналогичный способ используют для обнаружения кобальта (в цианкобаламине) после спекания с гидросульфитом калия.

Галогены в элементоорганических соединениях можно обнаружить, используя восстановительную минерализацию. Процесс восстановления может быть выполнен как в кислой, так и в щелочной среде с использованием восстановителя цинковой пыли.

Элементный качественный анализ йодсодержащих органических лекарственных веществ производных алифатического, ароматического и гетероциклического рядов осуществляют двумя путями. Либо нагревают йод-производное в пробирке на пламени горелки, либо воздействуют концентрированной серной кислотой. И в том, и в другом случаях органическая часть молекулы разрушается, а образование молекулярного йода наблюдают по выделению фиолетовых паров или по окраске в фиолетовый цвет хлороформного извлечения (йодоформ). Иногда (тиреодин) органическую часть молекулы разрушают спеканием со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшийся йодид-ион обнаруживают действием активного хлора, а выделившийся йод извлекают хлороформом (красно-фиолетовое окрашивание).

Фтор и хлор открывают обычными аналитическими реакциями после разрушения органической части молекулы расплавленным металлическим натрием (фторотан). Образовавшиеся фторид-ионы затем обнаруживают по исчезновению красного окрашивания раствора тиоцианата железа (III), а хлорид-ионы — реакцией с раствором нитрата серебра.

Для обнаружения органически связанного фосфора используют методику окисления фосфат-иона. Из окислителей используют смесь концентрированных серной и азотной кислот. Фосфат-ион обнаруживают реакцией осаждения в виде фосфата магния-аммония (белый

осадок) или в азотнокислой среде реакцией с молибдатом аммония (желтый осадок).

Способы минерализации висмут-, мышьяк- и ртутьсодержащих элементоорганических веществ можно разделить на три группы: озоление (сжигание и прокаливание), минерализация в присутствии окислителей и минерализация в присутствии восстановителей.

Способ озоления пригоден только для соединений висмута, так как мышьяк- и ртутьсодержащие соединения при этом возгоняются.

Минерализацию в присутствии окислителей осуществляют смесью концентрированных серной и азотной кислот, а также концентрированной серной кислотой в присутствии пероксида водорода или перманганата калия. Оба эти способа пригодны для качественного и количественного анализа органических соединений мышьяка и ртути.

Минерализацию в присутствии восстановителей выполняют, используя смесь концентрированной серной кислоты с сульфитом калия. Такой способ применим для анализа мышьяксодержащих элементоорганических лекарственных веществ.

Качественный анализ ртутьсодержащих лекарственных веществ основан на предварительном превращении в ионогенное состояние ртути нагреванием в растворе соляной кислоты. Затем открывают ион ртути, используя в качестве реактива раствор йодида калия.

**Идентификация подлинности органических лекарственных веществ.** Химические реакции, применяемые для установления подлинности органических лекарственных веществ, можно разделить на три основные группы:

- 1) общие химические реакции органических соединений;
- 2) реакции образования солей комплексных соединений;
- 3) реакции, используемые для идентификации органических оснований и их солей.

Эти группы реакций основаны на использовании функционального анализа. Функциональной группой называют реакционноспособный атом, группу атомов или реакционный центр в молекуле органического соединения. Поскольку те или иные функциональные группы обуславливают фармакологическую активность вещества, функциональный анализ позволяет дать объективную оценку его подлинности, которую подтверждают с помощью реакций на ту или иную функциональную группу. При этом происходит образование растворимого или нерастворимого в воде продукта реакции, а использование цвето-реагентов дает окрашенные соединения. В качестве реактивов применяют как неорганические ионы и комплексные соединения, так и органические вещества различной химической структуры. Наиболее

просты по выполнению цветные реакции, выполняемые при участии ионов и органических реагентов в водной среде. Их используют для испытания подлинности, а также в фотометрическом и спектрофотометрическом анализах.

При взаимодействии ряда неорганических солей, комплексных соединений, органических реагентов с органическими лекарственными веществами образуются белые или окрашенные осадки. Реакции осаждения позволяют установить подлинность препарата. Нередко внешний эффект реакции (окраска, растворимость, кристаллическая форма), а также температура плавления, растворимость, кристаллизация и другие константы позволяют идентифицировать лекарственное вещество и дифференцировать его от других препаратов данной химической группы. Кроме того, реакции осаждения, сопровождающиеся образованием труднорастворимых осадков постоянного химического состава, могут быть применены в количественном анализе. На основе таких реакций разработаны многочисленные методики анализа, в которых использованы гравиметрические, турбидиметрические, полярографические, экстракционно-фотометрические, амперометрические и другие методы анализа.

**Общие химические реакции органических соединений.** Для фармацевтического анализа применимы те же три типа химических реакций, которые используют для синтеза: реакции замещения (нитрование, галогенирование, конденсация карбонильных соединений); реакции превращения заместителей (диазотирование и азосочетание, ацилирование, этерификация); реакции окисления-восстановления. В фармацевтическом анализе применяют такие химические процессы, основанные на реакциях элиминирования или гидролиза, как десульфирование, дегалогенирование, гидролиз сложных эфиров и ацилированных производных, разложение третичных анионов, аминокислотных производных и продуктов конденсации.

*Реакция нитрования и нитрозирования.* Нитрование ароматического ядра применяют для идентификации ряда препаратов (фенобарбитала, фенаcetина, дикаина). Появляющееся характерное (желтое) окрашивание обусловлено образованием моно-, ди- и тринитропроизводных. Фенолы при этом образуют окрашенную в желтый цвет ациформу нитрофенола. Подобные продукты реакции дают в этих условиях некоторые вторичные ароматические амины, например дикаин, который образует калиевую соль о-хиноидного соединения, окрашенную в кроваво-красный цвет.

Ряд лекарственных веществ, содержащих в молекуле нитрогруппу (левомицетин, производные нитрофурина) или продукты нитро-

вания (производные пропанового ряда, дикаин), под действием едких щелочей (гидроксидов) образуют окрашенные ацисоли.

Процесс нитрования с образованием тринитросоединений троповой или дифенилуксусной кислот, являющихся продуктами кислотного гидролиза сложных эфиров производных тропина, лежит в основе реакции Витали–Морена. В результате реакции под действием гидроксида калия образуется окрашенное в фиолетовый цвет соединение хиноидной структуры. Образование окрашенных продуктов из нитросоединений под действием раствора гидроксида натрия используют для идентификации производных нитрофурана. Предполагают, что окраска обусловлена расщеплением фуранового цикла.

Нитрозирование ряда гетероциклических веществ с подвижным атомом водорода в молекуле (антипирина, бутадиона и др.) приводит к образованию окрашенных нитрозосоединений, которые можно использовать для идентификации. Окрашенные продукты реакции при этом дают производные барбитуровой кислоты, содержащей иминную группу. Гидразины (апрессин) и пиперазины образуют с азотистой кислотой нитрозосоединения со стабильной температурой плавления. Реакция нитроирования вторичных аминов в ряде случаев (резерпин) сопровождается флуоресценцией. Нитрозирование с последующим окислением до индофенола используют для идентификации производных фенолов. Индофенол — вещество интенсивно-синего цвета.

Ароматические амины (анестезин, новокаин, аминокрихин) при окислении превращаются в орто- или пара-хинонимины. Последние, вступая в реакцию конденсации с ароматическими аминами, образуют индофенол.

С образованием индофенольных красителей связано взаимодействие с фенолами и их производными таких реактивов, как 4-аминоантипирин, диметил- и диэтил-н-фенилендиамин. Окрашенные продукты образуются в присутствии окислителей. Реакции отличаются высокой чувствительностью. Можно идентифицировать и вещества, содержащие в молекуле активную метиленовую группу. При использовании первого реактива в щелочной среде возникает красное окрашивание, а второго — синее или фиолетово-синее. Положительные результаты дают осарсол, хинозол, мезатон и др. Указанные реактивы с аммиачным раствором бутадиона в присутствии окислителей образуют белые осадки.

К реакциям, основанным на образовании индофенолов, следует отнести так называемую фенолгипохлоритную реакцию, которую использовали еще в XIX в. для обнаружения аммиака и других азотсодержащих соединений после их минерализации. Позже было установлено,

что окрашенные соединения при определенных условиях дают также мочевины, ацетамиды, некоторые барбитураты. При использовании в качестве реактивов 1%-ного раствора гипохлорита натрия, 5%-ного водного раствора фенола и 0,1 М раствора соляной кислоты окрашенные соединения образуют ряд производных пурина (кофеин, теобромин, теofilлин, дипрофиллин). Цвет и интенсивность окраски зависят от условий выполнения реакции. Установлено, что в образовании индофенольных красителей участвуют два атома азота пуринового цикла после расщепления имидазольного кольца.

*Реакции диазотирования и азосочетания.* Некоторые аминопроизводные гетероциклического ряда (этакридина лактат) образуют окрашенные диазосоединения. Диазотирование и последующее азосочетание широко используют как для качественного анализа лекарственных препаратов, производных первичных ароматических аминов (анилина, сульфаниламидов, производных *п*-аминобензойной кислоты и др.), так и для идентификации фенолов. Для анализа фенолов используют диазореактив, представляющий собой соль диазония. Азосочетание с фенолами и нафтолами наиболее благоприятно происходит в слабощелочной среде, а с аминами — в слабокислой.

Реакции диазотирования и азосочетания используют также для идентификации сложных эфиров, фенолов, ароматических ацилированных аминов и нитропроизводных.

*Реакции галогенирования и дегалогенирования.* Их широко применяют для количественного анализа непредельных соединений, спиртов, фенолов, ароматических аминов, галогенопроизводных и других лекарственных веществ. Галогенирование происходит по типу реакций присоединения и замещения. Например, обнаружение непредельных соединений основано на реакциях присоединения брома (последний при этом обесцвечивается). Способ непригоден, если одновременно происходит реакция окисления или замещения (например, в присутствии фенолов, енолов, аминов). К методам галогенирования, протекающим по типу реакции замещения, может быть отнесена йодоформная проба, применяемая для идентификации этилового спирта и соединений, содержащих этоксильную группу (анестезин). Образующийся йодоформ выпадает в виде желтого осадка, имеющего характерный запах.

Для фармацевтического анализа широко применяют реакции бромирования или йодирования производных фенолов или ароматических аминов. Они протекают по типу реакций электрофильного замещения. Наличие в молекулах этих соединений заместителей первого ряда (окси- и аминогрупп) обуславливает количественно происходя-

щий процесс бромирования с образованием белого осадка трибромфенола или триброманилина. Аналогично происходит процесс йодирования указанных производных. Если аминогруппа или фенольный гидроксил ацилированы, то предварительно проводят процесс гидролиза (в кислой или щелочной среде). Если у фенола или анилина в орто- или пара-положении находятся радикалы, то образуются моно- или дигалогенопроизводные.

В реакции галогенирования вступают не только ароматические, но и гетероциклические соединения, содержащие фенольный гидроксил, в том числе витамины, антибиотики.

Процесс, обратный галогенированию, — дегалогенирование — используют для анализа хлор-, бром- и йодпроизводных органических лекарственных препаратов. Галогены в органической молекуле связаны не ионогенной, а ковалентной связью. В зависимости от прочности этой связи применяют различные способы дегалогенирования, например отщепление галогена под действием раствора нитрата серебра. Дехлорирование можно проводить нагреванием препарата (хлорэтил, хлороформ) в спиртовом растворе едкой щелочи или водноспиртовой среде с раствором нитрата серебра. Этот способ лежит в основе определения органически связанного хлора в молекуле производных бис-( $\beta$ -хлорэтил)-амина. Происходит процесс дехлорирования (обратный синтез) с образованием хлорид-иона. Последний сразу же осаждается ионом серебра. В отличие от элементного анализа, органическая часть молекулы при этом не разрушается. Если ковалентная связь более прочна, то хлорид-ион образуется только после предварительного нагревания препарата с раствором гидроксида натрия.

Таким же образом анализируются бромсодержащие органические вещества (бромизовал). Образовавшийся при кипячении в растворе щелочи ион брома окисляют хлорамином до свободного брома, который окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет.

*Реакции десульфирования.* Используют для анализа производных *n*-метан-сульфата натрия и производных сульфоната натрия. Производные *n*-метан-сульфата натрия (стрептоцид растворимый, анальгин) при нагревании в присутствии минеральных кислот разлагаются с образованием диоксида серы и формальдегида, которые выявляют по характерному запаху. Сульфонаты (викасол) в этих условиях образуют диоксид серы.

*Реакции конденсации карбонильных соединений.* Используют для идентификации лекарственных веществ, содержащих в молекуле аминогруппу, альдегидную и кетогруппу. При взаимодействии альдегидов с первичными аминами в кислой среде происходит конденсация



с образованием оснований Шиффа. Эти соединения обычно имеют желтую, красную или оранжевую окраску. Реакцию используют для обнаружения сульфаниламидов и других первичных ароматических аминов, применяя в качестве реактивов 4-диметиламинобензальдегид, коричный и другие альдегиды. Реакция образования окрашенных оснований Шиффа лежит в основе лигниновой пробы на первичные ароматические амины.

Для выявления кетопроизводных используют реакции образования гидразонов и реакции получения кетоксимов. Кетоны, вступая в реакции конденсации с различными гидразинами (фенилгидразин; 2,4-динитрофенилгидразин), образуют гидразоны, а взаимодействуя с гидроксиламином — кетоксимы. И те и другие представляют собой бесцветные или слегка окрашенные устойчивые соединения, не растворимые в воде, со стабильной температурой плавления. Это позволяет использовать их для установления подлинности таких кетонов, как камфора, бромкамфора, а также стероидных соединений, содержащих в молекуле кетогруппу.

В фармацевтическом анализе используют также процесс, обратный конденсации, в результате которого образуются альдегиды и кетоны. Последние затем обнаруживают по характерному запаху или с помощью цветных реакций (фтивазид и др.).

*Реакции окислительной конденсации.* Процесс окислительного расщепления и образования азометинового красителя лежит в основе нингидриновой реакции. При нагревании с нингидрином (трикетогидринденгидрат) растворов аминокислот, иминокислот, пептонов, полипептидов, первичных и вторичных алифатических аминов возникает окрашивание. Наиболее широко эту реакцию используют для идентификации и фотоколориметрического определения  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислот, в присутствии которых появляется темно-синяя окраска, обусловленная образованием замещенной соли дикетогидриндидендикетогидрамина — продукта конденсации избытка нингидрина и восстановленного нингидрина с аммиаком, выделившимся при окислении испытуемой аминокислоты. Следует отметить, что появляющаяся окраска присуща не одному соединению, а нескольким окрашенным веществам в зависимости от химической структуры исходной аминокислоты. Однако во всех случаях образуется фиолетового цвета бис-1,3-дикетоиנדенил. С помощью нингидриновой реакции определяют глутаминовую, аминокaproновую аминокислоты, фенилбут, аминалон, метионин, сарколизин, дийодтирозин и др.

Кроме аминокислот и их производных, нингидрин в слабощелочной среде образует окрашенные, как и в случае алифатических ами-

нокислот, сине-фиолетовые продукты реакции с метазоном и эфедрином. Положительную реакцию в этих условиях дают также рибофлавин (зеленое окрашивание), изониазид (нестойкое красное), эуфиллин (красно-фиолетовое).

Похожа по химизму с нингидриновой реакцией мурексидная проба, основанная на окислении молекулы пурина с образованием метилированных производных аллоксантина. Последующее воздействие раствором аммиака приводит к образованию аммонийной соли метилированного производного пурпуровой кислоты, окрашенного в пурпурно-красный цвет. Мурексидную пробу используют для испытания подлинности производных пурина (кофеин, теобромин, теофиллин и др.).

Альдегиды, спирты, органические кислоты, ангидриды кислот, барбитураты образуют окрашенные продукты конденсации с фенолами. Процесс конденсации лежит в основе цветной реакции формальдегида с салициловой и хромотроповой кислотами.

В этих цветных реакциях последовательно происходят процессы конденсации, а затем окисления с образованием окрашенных соединений парахиноидной структуры (ауриновый краситель). Концентрированная серная кислота оказывает дегидратирующее действие в реакции конденсации и, кроме того, является окислителем при образовании хиноидного соединения. Эту цветную реакцию применяют для обнаружения формальдегида, выделяющегося при окислении метилового спирта, а также при гидролизе некоторых лекарственных веществ (никотин, метазид, гексамидин и др.).

К этому же типу можно отнести реакцию резорцина с фталевым ангидридом, сопровождающуюся образованием флуоресцеина. Реакция образования ауринового красителя лежит в основе взаимодействия гексаметилентетрамина с фенолами в присутствии концентрированной серной кислоты. Этот реактив образует окрашенные соединения и с ментолом, терпингидратом, промедолом (красное), а также с производными бензиловой кислоты — амизилом, бензацином, метацином (сине-зеленое) и этакридином (зеленое). Вместе с тем производные дифенилуксусной и дифенилпропионовой кислот (апрофен, спазмолитин) в этих условиях не дают положительной реакции.

Ряд лекарственных веществ, содержащих в молекуле фенильный радикал (промедол, фенобарбитал), подвергается формальдегидом и концентрированной серной кислотой окислительной конденсации. При осторожном насаивании на раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте раствора препарата на границе слоев появляется кольцо красного цвета (проба Ле Розена).

Ароматические альдегиды образуют окрашенные продукты с соединениями, содержащими в молекуле активную метиленовую группу (камфора).

С помощью ванилина можно обнаружить наличие индольного цикла в молекуле (стрихнин, резерпин).

*Реакции этерификации, ацилирования и гидролиза.* Для выявления веществ, содержащих в молекуле спиртовой (фенольный) гидроксил или карбоксильную группу, используют реакцию этерификации, а для идентификации сложных эфиров — обратный процесс — гидролиз (омыление). Этерификация протекает в присутствии дегидратирующих веществ (концентрированная серная кислота), а гидролиз — в кислой или щелочной среде. Аналогичный процесс лежит в основе идентификации простых эфиров. Применение в анализе находит и реакция ацилирования (особенно ацетилирования) аминопроводных и обратный процесс — гидролиз ацильных производных. Образовавшиеся в результате этих реакций сложные эфиры, ацильные производные и продукты гидролиза могут иметь характерный запах, стабильную температуру плавления или другие константы, подтверждающие подлинность лекарственного вещества. Реакции этерификации, которые сопровождаются образованием этилацетата, имеющего характерный запах, применяют, например, для идентификации производных этилового спирта или уксусной кислоты (калия ацетат).

Чаще для испытания подлинности используют процесс гидролиза эфиров и ацильных производных (парацетамол, фенацетин и др.). Концентрированную серную кислоту применяют для гидролиза простых эфиров (кодеин, хинин, котарнина хлорид). Гидролиз простых арилалкифатических эфиров (димедрол) основан на дезалкилировании при нагревании в присутствии минеральных кислот.

Для идентификации сложных эфиров салициловой кислоты (ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, фенолсалицилата) проводят гидролиз и в кислой, и в щелочной средах. Образовавшиеся продукты гидролиза идентифицируют с помощью цветных реакций, органолептически (по запаху) или по температуре плавления. Сложные эфиры арилалкифатических кислот определяют путем щелочного гидролиза с последующим установлением температуры плавления выделенных кислот. Сложные эфиры азотной кислоты (нитроглицерин, эринит) образуют при гидролизе нитраты, которые затем и обнаруживают, используя в качестве реактива дифениламин. Иногда для выявления сложных эфиров их вначале подвергают гидролизу, а затем проводят этерификацию образовавшейся органической кислоты

спиртом (амилнитрит, кислота ацетилсалициловая) или, наоборот, выделившегося спирта кислотой (мепротан). Возможен также вариант, когда полученные при гидролизе двойного эфира (кокаин) спирт и кислота взаимодействуют между собой с образованием сложного эфира. Его обнаруживают по характерному запаху или температуре плавления.

Для веществ, содержащих в молекуле сложноэфирную, лактонную или лектамную группы, общим способом испытаний является гидроксамовая реакция. Если процесс гидролиза сложных эфиров выполнять в щелочной среде в присутствии гидроксилamina, то образуются гидроксамовые кислоты, которые взаимодействуют с солями металлов, ионов железа (III) и в зависимости от pH среды образуют различные по составу и окраске продукты реакции (красно-бурая, вишнево-красная, красно-фиолетовая). Особенно часто эту реакцию применяют для идентификации сложных эфиров (салициловой кислоты — фенилсалицилат, метилсалицилат, *n*-аминобензойной кислоты, алифатических и других кислот), содержащих сложную эфирную группу, алкалоидов (атропин, кокаин), стероидных гормонов (кортизона ацетат, тестостерона пропионат и др.), высших жирных кислот, коллагенов, пептидных связей в белках. Дают эту реакцию также амиды (бромизовал, фенацетин, парацетамол, нитразепам) и имиды (барбитураты, бемеGRID, фенсукцинимид).

С гидроксиланом легко реагируют сложные эфиры, значительно медленнее в сильнощелочной среде и при повышенной температуре — амиды и имиды. Также в щелочной среде вступают в эту реакцию лактоны (пилокарпин и сердечные гликозиды с лактоновым циклом). Для образования окрашенных комплексов наряду с солями железа (III) используют соли меди (II), реже другие катионы металлов. Синтетические и природные пенициллины, содержащие  $\beta$ -лактамный цикл, образуют гидроксамат меди при pH 7,0, цефалоспорины при pH 6,0 в присутствии никеля. Образование устойчивых красно-фиолетовых комплексов гидроксамовых кислот с солями железа (III) в кислой среде (pH 1,5–3,0) с максимумом поглощения в области 470–540 нм использовано для фотометрического определения большинства указанных лекарственных веществ. При выборе условий выполнения анализа важное значение имеют не только химическая структура препарата, но и природа растворителя, pH среды, температура.

*Реакция разложения аминов и аминопроизводных.* Некоторые соли четвертичных аммониевых оснований при нагревании до плавления выделяют триметиламин, другие (ацетилхолин-хлорид) разлагаются с его выделением под действием щелочей. Амиды ароматических,

гетероциклических кислот при нагревании в растворах едких щелочей (гидроксидов) разлагаются с образованием аммиака или соответствующего алкил- или диалкиламина, которые регистрируют по характерному запаху. Этот процесс лежит в основе испытаний подлинности амида салициловой, диэтиламида никотиновой и других кислот. Производные уретана под действием щелочей образуют спирт, аммиак и карбонат натрия (прозерин, пармидин, мепротан).

Вещества, содержащие в молекуле уреидную группу, гидролизуются в кислой и щелочной средах по общей схеме. Для испытания подлинности циклических и ациклических уреидов, алкилуреидов сульфокислот, производных гуанидина и семикарбазона используют реакцию гидролиза в щелочной среде. При этом образуется аммиак, который обнаруживают по запаху или изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги. Мочевина, образующая под действием щелочей производные гуанидина, разлагается до аммиака и карбоната натрия. Если на продукты щелочного гидролиза подействовать избытком минеральной кислоты, то наблюдается выделение газа (диоксид углерода). Продукты гидролиза ациклических и циклических уреидов при этом нейтрализуются с образованием соответствующей жирной кислоты, которую обнаруживают по запаху.

Амиды сульфаниловой кислоты идентифицируют реакцией пиролитического расщепления (пиролиза) плавлением порошка лекарственного вещества в пробирке. При этом выделяется аммиак (или другие газы), придающий веществу характерную окраску. Реакцию разложения нагреванием в присутствии карбоната натрия используют для обнаружения некоторых производных пиридинкарбоновых кислот и их амидов. Образуется пиридин, определяемый по запаху.

*Реакции окисления-восстановления.* Лежащие в основе многих химических реакций, эти реакции используют для испытания подлинности лекарственных веществ. Реакцию гидрирования нитросоединений (металлическим цинком в присутствии соляной кислоты) применяют для получения аминов и последующего образования из них окрашенных диазо- и азосоединений. Процесс гидрирования, основанный на присоединении водорода по месту двойной связи, можно использовать для идентификации непредельных соединений. Препараты, содержащие в молекуле непредельные связи (сферофизи-набензоат, карбокромен, нистатин, амфотерицин В), под действием окислителей (перманганат калия) подвергаются окислительной гидратации. Происходит обесцвечивание раствора перманганата калия.

Препараты, содержащие в молекуле хинонную группу (викасол), под действием восстановителей (цинковая пыль в присутствии минеральных кислот) гидрируются до образования фенольных групп.

Реакцию окисления спиртов до альдегидов используют для идентификации веществ, содержащих первичную спиртовую группу. Вторичные спирты при окислении образуют кетоны.

В фармацевтическом анализе широко используют реакцию окисления альдегидов до кислот.

Восстановительные свойства производных альдегидов (формальдегид, хлоралгидрат, цитраль, глюкоза), изоникотиновой кислоты (изониазид, салюзид), стероидных гормонов, содержащих в молекуле  $\alpha$ -кетольную группу, антибиотиков тетрациклинового ряда и стрептомицина устанавливают с помощью реакции образования «серебряного зеркала», а также реактивами Фелинга и Несслера. Реакция «серебряного зеркала» основана на восстановлении серебра из его солей в аммиачном растворе. Реактив Фелинга представляет собой смесь двух приготавливаемых отдельно растворов: раствора сульфата меди и раствора, содержащего соль винной кислоты (сеньетова соль) и гидроксид натрия. При смешивании этих растворов с альдегидами после нагревания образуется вначале желтый осадок гидроксида меди (I), а затем красный осадок оксида меди. Процесс окисления лежит в основе реакции «серебряного зеркала» и реактива Фелинга для обнаружения  $\alpha$ -кетольной группы в стероидных соединениях (кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, ДОКСА). Действие реактива Несслера основано на восстановлении ртути в щелочной среде.

Восстановительные свойства альдегидов можно использовать для испытания подлинности неорганических лекарственных веществ (соединения ртути, серебра).

Вещества, содержащие в молекуле гидразиновую группу (изониазид, апрессин), окисляются под действием раствора сульфата меди и аммиачного раствора нитрата серебра. Под действием минеральных кислот  $\alpha$ -гидроксикарбоновой кислоты адреналина гидротартрат, натрия цитрат, кальция лактат, ациклидин, платифиллина гидротартрат разлагаются.

Многие лекарственные вещества претерпевают химические изменения под действием окислителей. Окрашенные продукты окисления образуют гетероциклические соединения, производные пиразолона и фенотиазина; алкалоиды, производные бензилизохинолина (папаверин), фенантрена (морфин, кодеин, апоморфин), индола (резерпин). Процесс окисления использован в мурексидной (тауриновые алкалоиды) и таллейохинной (хинин) пробах. В основе испытаний

подлинности гормонов, имеющих в молекуле фенольный гидроксил, а также препаратов ряда витаминов лежит процесс окисления. В качестве окислителей используют галогены (раствор йода, бромную воду) или вещества, легко отщепляющие галогены (хлорамины, гипохлориты), а также растворы пероксида водорода, перманганата калия, солей церия и др.

*Реакции образования солей и комплексных соединений.* Эти реакции с использованием неорганических солей железа (III), меди (II), серебра, кобальта, ртути (II), кадмия, свинца, сурьмы широко используют для испытания подлинности карбоновых кислот (в том числе аминокислот, оксикислот), производных барбитуровой кислоты, спиртов, фенолов, сульфаниламидов, некоторых алкалоидов, гормонов, антибиотиков. Соответствующие соли или комплексные соединения образуются за счет наличия в молекулах карбоксильной группы, вторичной аминогруппы и спиртового гидроксила. Образование из органических кислот солей и комплексных соединений происходит по общей схеме, алифатические амины вступают в реакцию комплексообразования. Реакции на натриевые, калиевые, кальциевые соли, соли органических кислот, в том числе сульфаниламидов, витаминов, антибиотиков и др., выполняют так же, как и при испытании неорганических лекарственных веществ. Для идентификации используют реакцию нейтрализации натриевых (калиевых) солей органических кислот (бензойной, салициловой и др.). Выделившиеся в воде нерастворимые кислоты осаждаются, затем их идентифицируют по температуре плавления или цветными реакциями с ионами тяжелых металлов.

В фармацевтическом анализе широко применяется хлорид железа (III). Взаимодействуя с фенолами, он образует комплексные ионы феноксидов (фенолятов) железа. Они в зависимости от присутствия в молекуле тех или иных функциональных групп могут иметь различную химическую структуру. Феноксиды железа окрашены в синий или фиолетовый цвет (фенол, резорцин и др.). Установлено, что наличие карбонильной и некоторых других групп в ортоположении к фенольному гидроксилу обуславливает фиолетовую окраску испытуемого вещества, в параположении — желтую или красную; метазамещенные фенолы не образуют окрашенных соединений (тимол).

Окрашивающиеся соединения с хлоридом железа (III) образуют лекарственные вещества, содержащие в своей молекуле фенольный гидроксил: производные *n*-аминофенола, сложные эфиры салициловой кислоты и производные салициламида с незамещенным фенольным гидроксидом, оксипиридиновые витамины и витамины группы

флавоноидов, производные 8-оксихинолина, 4-оксикумарина, препараты гормонов, являющихся производными аминифенолов, антибиотики тетрациклинового ряда, продукт щелочного гидролиза стрептомицина — мальтол и ряд других веществ.

Соли тяжелых металлов используют в качестве реактивов для обнаружения органических кислот различной химической структуры: лимонной, бензойной, цинхониновой; аминокислот, *n*-аминосалициловой и др.

Вещества, содержащие в молекуле меркаптогруппу (цистеин, мерказолил, меркаптопурин), образуют с солями тяжелых металлов нерастворимые в воде меркаптиты, которые под действием растворов едких щелочей гидролизуются с образованием сульфидов. Последние можно обнаружить с помощью цветных реакций, используя в качестве реактивов нитропруссид натрия или ацетат свинца.

Препараты, содержащие в молекуле сульфогруппы (хиниофон, сенин, диазолин), взаимодействуя с ионами бария, образуют осадки.

Ионы железа (III), серебра, меди (II), кобальта позволяют подтвердить наличие имидной группы в молекулах сульфаниламидов, барбитуратов, пуринов. Соли меди (II) в нейтральной среде дают комплексные соединения с сульфаниламидами. Подобные комплексы с сульфаниламидами образуют и ионы других тяжелых металлов. Различие в растворимости и окраске позволяет идентифицировать получаемые продукты.

Препараты, молекула которых включает циклическую уреидную группу (барбитураты, производные пурина), с солями тяжелых металлов в присутствии гидроксида натрия образуют комплексные окрашенные соединения (сине-фиолетовые с солями кобальта и кальция; голубые до сиреневых с солями меди). Кроме того, соли тяжелых металлов позволяют выявлять некоторые алкалоиды (цитизин), витамины (рибофлавин, фолиевую и никотиновую кислоты, витамины группы A и D).

Часто в качестве реактива используют нитропруссид натрия, с помощью которого испытывают на подлинность производные тио-семекарбазона (метасазон), сульфаниламиды, производные имидазола (мерказолил, нафтизин), пиридина (ипразид), фурохромона (келлин), изоникотиновой кислоты (изониазид), а также некоторые алкалоиды (пилокарпин, теofilлин, пахикарпин, сферофизин) и ряд сердечных гликозидов. Окраска возникает вследствие замещения нитрозогруппы в ионе нитропруссидов.

Сходный по химической структуре с нитропруссидом пентациано-акваферриат натрия образует окрашенные в синий или зеленый



цвет соединения с первичными ароматическими аминами, серосодержащими соединениями (меркаптанами, тиокетонами и др.), в том числе с производными тиюрацила. Пентацианоаминоферроат натрия образует окрашенные вещества, взаимодействуя с гидразинами (красного или фиолетового цвета), изоникотиновой кислоты, *n*-оксиуретанами.

*Идентификация органических оснований и их солей.* Она предусматривает использование двух групп реакций. Одна основана на осаждении органического основания и обнаружении связанной с ним кислоты, другая заключается в использовании так называемых осадительных и специальных реактивов.

Общим испытанием на соли оснований с неорганическими или органическими кислотами является реакция нейтрализации растворами гидроксида натрия. Большинство оснований при этом выпадает в осадок. Образовавшееся основание можно извлечь органическим растворителем, а затем установить температуру плавления или идентифицировать с помощью цветной реакции.

Соли органических оснований идентифицируют по аниону соответствующей связанной кислоты: соляной — по хлорид-иону, серной — по сульфат-иону, бромводородной — по бромид-иону, йодводородной — по йодид-иону, фосфорной — по фосфат-иону, азотной — по нитрат-иону. Йодметилаты и бромметилаты, связанные с органическими основаниями, идентифицируют соответственно по йодид- или бромид-иону.

Тартраты обнаруживают по связанной винной кислоте, осаждая ее ионом калия, салицилаты и бензоаты открывают ионом железа (III), лактаты испытывают с помощью реакции на молочную кислоту (по обесцвечиванию раствора перманганата калия). Тартраты можно обнаружить также цветными реакциями. В среде уксусной кислоты после добавления растворов сульфата железа (II), пероксида водорода и гидроксида натрия появляется пурпурное или фиолетовое окрашивание. При действии на тартраты концентрированной серной кислотой, резорцином, бромидом калия и нагревании на водяной бане (5–10 мин) появляется интенсивно-синее окрашивание. После охлаждения жидкость выливают в воду, раствор приобретает красный цвет.

Известно более двухсот «осадительных» реактивов, применяемых для идентификации органических оснований и их солей. Чаще это комплексные неорганические (иногда органические) соединения.

Наиболее употребительны следующие осадительные реактивы: раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера–Бушарда); раствор

йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа); раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера); раствор йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме); фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера); фосфорномолибденовая кислота (реактив Зоннштейна); кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана); дихлорид ртути (сулема); платинохлороводородная кислота; золотохлороводородная кислота; стифниновая кислота; пикроноловая кислота; раствор танина (водный или спиртовой).

Осадительные реактивы дают положительные реакции с веществами алифатической (амины), ароматической (фенолы, производные *n*-аминобензойной кислоты), гетероциклической (производные пиразолона, пиридина, хинолина, фенотиазина и др.) структуры.

Для идентификации органических оснований и их солей широко используют концентрированную серную или соляную кислоту и их смесь. В основе их взаимодействия с органическими основаниями — реакции окисления и конденсации. При этом концентрированная серная кислота — реактив не только для органических оснований, но и для сердечных гликозидов, гормонов.

Кроме перечисленных, при фармацевтическом анализе широко применяют различные цветореагенты: ксантгидрол; водный раствор 1,2-нафтохинон-4-сульфоната натрия (для первичных ароматических аминов, например сульфаниламидов); 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон (первичные амины, производные гидразина, натриевые соли слабых кислот, вещества с активной метиленовой группой в молекуле; все они образуют окрашенные соединения и с первым реактивом); хлоранил и его производные — хлораниловую кислоту, хлоранило-вокислую ртуть (цветные реакции с аминспиртами, арилалкиламинами, оксифенилалкиламинами, гидразидами изоникотиновой кислоты, первичными ароматическими аминами, причем последние приобретают красное окрашивание, а вторичные и третичные амины — зеленое, сине-зеленое или фиолетовое, что делает эти реакции селективными); ароматические *C*-нитрозосоединения, как 1-нитрозо-2-нафтол, нитрозо-*R*-соли, *n*-нитрозодиметиланилин, нитрозоантипирин, *n*-нитрозодифениламин (окрашивание с первичными ароматическими аминами, веществами, содержащими подвижные атомы водорода, образуются азометиновые производные и хинонимины; с вторичными ароматическими аминами, производными индола и др.).

**Способы испытаний на чистоту. Источники загрязнения лекарственных веществ.** Ими являются технологические и специфические примеси — исходное сырье, аппаратура и другие вещества, используемые для получения лекарственных средств. Материал, из которого

изготовлена аппаратура (металл, стекло, пластмасса), может служить источником примесей тяжелых металлов, мышьяка и других веществ. При плохой очистке в препаратах могут быть примеси растворителей, волокна тканей или фильтровальной бумаги, песок, асбест и т. д., а также остатки кислот или щелочей. На качество лекарственных веществ могут влиять и другие факторы.

Технологические факторы, такие как степень чистоты исходных веществ, температурный режим, давление, рН среды, растворители, сушка, могут быть источником различных примесей, накапливающихся от одной стадии производства к другой. При этом возможно образование продуктов побочных реакций или продуктов распада и появление таких промежуточных веществ, от которых трудно затем отделить основной продукт. В процессе синтеза возможно также образование различных таутомерных форм как в растворах, так и в кристаллическом состоянии. Например, многие органические соединения могут существовать в амидной, имидной и других таутомерных формах. Причем в зависимости от условий получения, очистки и хранения вещество может представлять собой смесь двух таутомеров или других изомеров, в том числе оптических, различающихся по фармакологической активности.

Вторая группа факторов — образование различных кристаллических модификаций, или полиморфизм. Около 65% лекарственных веществ, относящихся к числу барбитуратов, стероидов, антибиотиков, алкалоидов и др., образуют по 1–5 и более различных модификаций. Остальные дают при кристаллизации стабильные полиморфные и псевдополиморфные модификации. Они не только различаются по физико-химическим свойствам и фармакологическому действию, но и имеют различную величину свободной поверхностной энергии, а следовательно, неодинаковую устойчивость к действию кислорода воздуха, света, влаги, что значительно влияет на сроки хранения.

Основные примеси в лекарственных веществах, получаемых из растительного и животного сырья, — сопутствующие природные соединения (алкалоиды, ферменты, белки, гормоны и др.). Многие из них очень сходны по химическому строению и физико-химическим свойствам с основным продуктом экстракции, поэтому его очистка представляет большую сложность.

Иногда на загрязнение одних лекарственных веществ другими может влиять запыленность производственных помещений химико-фармацевтических предприятий. В рабочей зоне этих помещений при условии получения нескольких препаратов (лекарственных форм) они могут содержаться в виде аэрозолей в воздухе. При этом происходит

так называемое перекрестное загрязнение. На чистоту лекарственных веществ могут влиять и операторы, участвующие в синтезе (несоблюдение личной гигиены, загрязнение спецодежды, предохранительных средств личной безопасности и др.). Не случайно в 1976 г. ВОЗ были разработаны специальные правила организации производства и контроля качества лекарственных средств, предусматривающие предотвращение перекрестного загрязнения. На доброкачественность лекарства влияют и условия хранения. Излишняя влажность может привести к гидролизу, в результате которого образуются основные соли, продукты омыления и другие вещества, изменяющие фармакологическое действие и усиливающие их токсичность. При хранении же препаратов-кристаллогидратов (натрия арсенат, меди сульфат и др.) необходимо, наоборот, соблюдать условия, исключающие потерю кристаллизации воды.

Под влиянием света и кислорода воздуха может происходить разложение хлорной извести, серебра нитрата, йодидов, бромидов, гидроксидов и др. Следует учитывать и качество тары, в которой хранят или транспортируют лекарственные средства.

Следовательно, примеси, содержащиеся в лекарственных веществах, можно условно разделить на две группы: технологические, образовавшиеся в процессе синтеза, и приобретенные, возникшие при хранении и транспортировке. Как те, так и другие должны строго контролироваться, а лекарственное вещество должно иметь достаточную степень чистоты, отвечающую требованиям определенной спецификации.

Принято считать, что лекарственное вещество является чистым, если дальнейшая очистка не меняет его фармакологической активности, химической стабильности, физических свойств и биологической доступности.

К сожалению, в последние годы из-за общего ухудшения экологической обстановки в лекарственном и животном сырье имеется много опасных примесей, например солей тяжелых металлов, а также некоторых мутагенов и даже канцерогенов. Существует определенный фармакопейный тест на выявление примесей тяжелых металлов, применяемый во всех национальных фармакопеях мира. Данный тест рекомендуется не только для исследования индивидуальных лекарственных веществ, но и масел, экстрактов, ряда инъекционных форм. По мнению экспертов ВОЗ, такие испытания следует проводить в отношении лекарственных средств, имеющих дозы не менее 0,5 г.

**Общие требования к испытаниям на чистоту.** Все лекарственные препараты независимо от способа получения испытывают на чистоту

и устанавливают содержание в них примесей, которые условно делят на две группы: примеси, влияющие на фармакологическое действие препарата, и примеси, указывающие на степень очистки вещества. Последние (особенно в больших количествах) снижают общую активность препарата и могут вызывать определенные побочные эффекты. Поэтому фармакопеи устанавливают пределы этих примесей в лекарственных веществах.

Таким образом, основным критерий доброкачественности лекарственного препарата — наличие допустимых пределов физиологически неактивных и отсутствие токсичных примесей. Понятие «отсутствие» условно и связано с чувствительностью способа испытания. Существуют общие требования, которые предъявляются к испытаниям на чистоту, — чувствительность, специфичность и воспроизводимость используемой реакции, а также пригодность ее применения для установления допустимых пределов содержания примесей. Поэтому избирают реакции с такой чувствительностью, которая позволяет определить допустимые пределы примесей. Эти пределы устанавливают предварительной биологической проверкой с учетом возможного токсического воздействия примеси.

Содержание примесей можно определить двумя способами (эталонным и безэталонным). При использовании первого способа раствор препарата сравнивают с эталонным раствором (стандартом), наблюдая изменения под воздействием определенного реактива. Второй путь — установление предела содержания примесей по отсутствию положительной реакции с использованием химических реакций, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей.

Для ускорения и наиболее точного выполнения испытаний на чистоту, их унификации и достижения одинаковой точности анализа в фармакопеях использована система эталонов. Эталон представляет собой образец, содержащий определенное количество открываемой примеси. Наличие примесей устанавливают колориметрическим или нефелометрическим методом, сравнивая результаты реакций в растворе эталона и препарата после добавления одинаковых количеств рекомендуемых реактивов. При этом необходимо соблюдать все указания, предусмотренные фармакопеями (чистота воды, точность отвешивания до 0,001 г, последовательность добавления реактивов и т. д.).

**Общие испытания на примеси неорганических ионов.** Проводят согласно общей статье ГФ XI (вып. 1, с. 65) «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой указаны требования и ус-

ловия выполнения испытаний на хлориды, сульфаты, соли аммония, соли кальция, железа, цинка, тяжелых металлов. Там же изложены сведения об эталонных растворах, необходимых для определения указанных примесей.

При этом:

- испытание на хлориды основано на их взаимодействии с ионом серебра. Хлорид серебра дает белую опалесценцию, не исчезающую при добавлении азотной кислоты и растворяющуюся в растворе аммиака;
- испытание на сульфаты основано на их взаимодействии с ионом бария. Сульфат бария образует белую опалесценцию, не исчезающую от прибавления разведенной соляной кислоты;
- испытание на соли аммония основано на взаимодействии реактива Несслера с образованием желто-бурого осадка или желтого окрашивания;
- испытание на соли кальция основано на взаимодействии ионов кальция с оксалат-ионами. Образующийся белый мелкокристаллический осадок (опалесценция) не исчезает при добавлении уксусной кислоты, но легко растворяется при внесении соляной и азотной кислот;
- испытание на соли железа (II) и (III) в зависимости от концентрации основано на образовании с раствором сульфосалициловой кислоты в аммиачной среде коричнево-красных или желтых растворов феррилсульфосалицилатных комплексов. Окраска и состав ионов комплексов зависят от pH среды;
- испытание на соли цинка основано на взаимодействии их с растворами гексацианоферрата калия (II). Образуется белый осадок, нерастворимый в кислотах;
- испытание на соли тяжелых металлов основано на их взаимодействии с растворами сульфидов. Образуется черный осадок или бурое окрашивание раствора. Эталоном служит раствор соли свинца.

**Обнаружение примеси мышьяка.** В ГФ XI принято два способа обнаружения примеси мышьяка: реакция Зангера–Блека и реакция Буго–Тиле.

Сущность реакции Зангера–Блека — восстановление соединений мышьяка, содержащихся в испытуемом препарате, цинком в специальном приборчике до арсина. С помощью данного способа можно обнаружить в реакционной смеси 0,001 мг мышьяка. Предел чувствительности можно повысить до 0,0005 мг (обработка бумаги, пропитанной раствором дихлорида ртути, раствором йодида калия). С помощью этой реакции нельзя обнаружить примесь мышьяка в присутствии

соединений сурьмы, фосфора, солей тяжелых металлов, сульфид- и сульфат-ионов.

Реакция Буго–Тиле, хотя и менее чувствительна, но позволяет обнаружить примесь мышьяка и в присутствии вышеуказанных веществ. Сущность ее — использование восстановительных свойств натриевой соли фосфорноватистой кислоты (гипофосфита натрия). Последняя восстанавливает в кислой среде соединения мышьяка (III) и (V) до свободного мышьяка. Фосфорноватистая кислота при этом окисляется до фосфористой, и в зависимости от содержания примеси мышьяка появляется бурое окрашивание или бурый осадок.

**Определение летучих веществ и воды.** Летучие вещества могут попасть в лекарственные препараты вследствие плохой очистки или от накопления продуктов разложения. Вода в веществе может содержаться в виде капиллярной, абсорбционной связанной, химически связанной (гидратной и кристаллогидратной) или свободной.

ГФ XI предусматривает три метода определения воды в препаратах: два физических — метод высушивания и метод дистилляции и один химический — метод акваметрии. В жидких лекарственных веществах примесь воды устанавливают по помутнению при охлаждении до 0°C или с помощью пикриновой кислоты (сравнивая окраску с эталоном).

Сущность метода высушивания — установление разности массы вещества до и после высушивания (сушат вещество до постоянной массы при очередном взвешивании).

Метод дистилляции основан на физическом свойстве паров двух несмешивающихся жидкостей (например, воды и органического растворителя). При этом смесь воды с органическим растворителем перегоняют при более низкой температуре, чем каждая из этих жидкостей. Содержание воды в испытуемом препарате устанавливают по объему в приемнике после окончания процесса перегонки.

Химический метод — метод акваметрии, известный под названием метода Фишера (один из вариантов акваметрии), позволяет определить суммарное содержание как свободной, так и кристаллогидратной воды в органических, неорганических лекарственных веществах, растворителях. Преимущество метода — быстрота выполнения и селективность по отношению к воде. Реактив Фишера представляет собой раствор диоксида серы, йода и пиридина в метаноле. Процесс должен осуществляться в закрытой системе, поскольку реактив сразу же взаимодействует с атмосферной влагой. К числу недостатков метода, помимо соблюдения герметичности, относится невозможность определения воды в присутствии веществ, которые реагируют с ком-

понентами реактива. Например, альдегиды и кетоны взаимодействуют с метанолом, образуя ацетали (кетали). Но если метанол в реактиве заменить диметилформамидом, то определение становится возможным. Этим реактивом невозможно определить содержание воды в присутствии аскорбиновой кислоты, меркаптанов, сульфидов, гидрокарбонатов и карбонатов щелочных металлов, оксидов, гидроксидов и некоторых других соединений.

ГФ рекомендует наряду с визуальным определением эквивалентной точки реактивом Фишера (по изменению окраски от желтой до красновато-коричневой) осуществлять титрование электрометрическим методом (до полного превращения тока в конечной точке).

Следует заметить, что методы, рекомендованные ГФ для определения влажности, имеют ряд ограничений и недостатков. Перспективен для этой цели метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с использованием хроматографов типа «Цвет» или ЛХМ. Испытывают образцы массой 0,003–0,02 г при температуре колонок 100°C, детектора — 140°C, токе детектора — 100 мА, сорбенте — полисорб-1. Содержание рассчитывают методом абсолютной калибровки. Время, затрачиваемое на два параллельных анализа, не более 10 мин. Сходность результатов —  $\pm 6\%$ . Перспективными для определения влаги могут оказаться и некоторые оптические методы, например отражательная спектрофотометрия, позволяющая измерить светоотражение анализируемых поверхностей в видимой области спектра.

**Установление pH среды.** Этот показатель может служить характеристикой химических свойств вещества — кислотности и щелочности, по которым определяют примеси свободных кислот и щелочей. ГФ XI из многочисленных способов определения pH среды рекомендует колориметрический, потенциометрический способы и дает описания стандартных буферных растворов и индикаторов (для первого способа) и pH-метров — для второго, который отличается более высокой точностью и основан на электродвижущей силе элемента, составленного из стандартного электрода.

**Испытание на чистоту по некоторым физическим и химическим свойствам.** Используют для ориентировочного представления о наличии примесей в испытуемых образцах. В этих целях определяют прозрачность и степень мутности путем сравнения вертикально установленных пробирок образца с эталоном (те же жидкости и растворители); окраску жидкостей — сравнивая испытуемый раствор с эталонной жидкостью; адсорбционную способность и дисперсность, определение золы, восстанавливающих веществ, красящих веществ, кислотное число (масса гидроксида калия в миллиграммах, которая



необходима для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г испытуемого вещества); число омыления (масса гидроксида калия в миллиграммах, которая необходима для нейтрализации свободных кислот и кислот, образующихся при полном гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г испытуемого вещества); эфирное число (масса гидроксида калия в миллиграммах, которая необходима для нейтрализации кислот, образующихся при гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г исследуемого вещества, то есть разность между числом омыления и кислотным числом); йодное число (масса йода в граммах, которая связывает 100 г исследуемого вещества). В ГФ XI приведены методики указанных констант и способы их расчета.

**Испытания на специфические примеси.** Дают наибольшую эффективность при оценке чистоты лекарственного вещества. Специфические примеси могут представлять собой либо промежуточные продукты синтеза, либо продукты разложения, либо сопутствующие БАВ (из источников растительного и животного происхождения). Эти примеси не только влияют на характер фармакологического действия, но и могут представлять собой токсичные продукты. Количество этих примесей строго нормируется ГФ XI и другой НТД. Суть определения этих примесей можно условно разделить на пять групп:

1) способы оценки чистоты, основанные на установлении таких констант, как температура плавления, растворимость, удельное вращение, удельный показатель поглощения растворов и др. Эти константы позволяют не только идентифицировать лекарственные вещества, но и оценивать их чистоту. В ГФ и другой НТД приведены не константы индивидуальных (свободных от примесей) веществ, а допустимые пределы значений этих констант, то есть такие их интервалы, в которых сохраняется достаточная степень чистоты препарата;

2) способ, основанный на приготовлении эталонного раствора из вещества, являющегося примесью к данному препарату. Готовят испытуемый раствор препарата и эталонный раствор, содержащий предельно допустимое количество химически чистой примеси. Затем к обоим растворам добавляют соответствующий реактив. Интенсивность окраски или опалесценции у раствора препарата должна быть меньше, чем у эталона;

3) выделение примеси из препарата бумажной хроматографией. Одновременно получают хроматограмму «свидетеля» (стандартного образца примеси). Проявляют хроматограмму с помощью реактивов или наблюдают окраску пятен в ультрафиолетовом свете, сравнивая результаты. Этот метод широко используют для установления примесей некоторых гликозидов в препаратах (целанида, дигитоксина),

а также для обнаружения примесей посторонних стероидов в препаратах (кортизон-ацетата, преднизона, преднизалона, метандростенолона и др.);

4) методы, основанные на избирательном взаимодействии примесей с каким-либо реактивом. При этом наблюдают появление или отсутствие опалесценции, регламентированное определенным временем;

5) метод, основанный на сочетании экстракции (чаще всего эфиром) примеси с последующей отгонкой растворителя и взвешивания остатка, который должен либо отсутствовать, либо не превышать 0,1–0,2%. Вместо взвешивания количество извлеченной примеси можно определять каким-либо титриметрическим методом. Иногда примесь извлекают водой из препарата, практически нерастворимого в воде, а фильтрат испытывают на отсутствие (присутствие) примеси с помощью какой-либо цветной реакции.

В ГФ XI и другой НТД регламентировано отсутствие или допустимые пределы примесей некоторых исходных продуктов синтеза как неорганических, так и органических веществ.

**Методы количественного определения лекарственных веществ.** Количественное определение лекарственного вещества — заключительный этап фармацевтического анализа. Оно выполняется после того как испытуемое вещество идентифицировано и установлено наличие допустимого количества примесей различными методами, обеспечивающими достаточную точность. Однако эти методы не всегда специфичны, особенно для органических лекарственных веществ. Обычно количественное содержание препарата устанавливают по какому-либо одному его химическому свойству, связанному наличием той или иной функциональной группы, атома (катиона, аниона), в ряде случаев — по количеству связанной с органическим основанием минеральной кислоты. В этих целях применяют четыре группы методов: химические, физические, физико-химические и биологические. При этом химические реакции, используемые для идентификации, в ряде случаев используют и для количественного определения.

**Химические методы.** Количественное определение лекарственных веществ можно проводить гравиметрическим (весовым) и титриметрическим (объемным) методами, газометрическим и количественным элементным анализом.

*Гравиметрический (весовой) метод* применяют для определения сульфатов, переводя их в нерастворимые соли бария, и силикатов, предварительно прокаливая их до диоксида кремния, а также ряда других веществ.

Рекомендуемые ГФ методы гравиметрического анализа препаратов солей хинина основаны на осаждении основания этого алкалоида раствором гидроксида натрия. Аналогично определяют бигумаль. Препараты бензилпенициллина осаждают в виде *N*-этилпиридиновой соли бензилпенициллина; прогестерон — в виде гидразона. Возможно применение гравиметрии для определения алкалоидов (взвешиванием свободных от примесей основания или пикратов, пикролонатов, кремневольфрамов, тетрафенилборатов), а также для определения некоторых витаминов, которые осаждают в виде нерастворимых в воде продуктов гидролиза (викасол, рутин) или в виде кремневольфрамата (тиамина бромид). Известны также гравиметрические методы, основанные на осаждении из натриевых солей кислотных форм барбитуратов.

*Титриметрические (объемные) методы* наиболее распространены в фармацевтическом анализе, они менее трудоемки по сравнению с гравиметрическими и достаточно точны. Для этого используют титрованные растворы (титранты), имеющие точно известную концентрацию, выражаемую в нормальности. В ГФ XI (вып. 2, с. 61–81) описаны способы приготовления и установка титра таких растворов. В соответствии с СИ и рекомендациями ИЮПАК основной единицей количества вещества является моль, поэтому содержание веществ в титрантах в молярной концентрации — это выраженное в молях количество растворенного вещества в 1 л раствора (моль/л). Согласно требованиям ГФ XI молярную концентрацию с вычисляют двумя способами.

Способ расчета по навеске химически чистого вещества проводят по формуле

$$c_p = \alpha \cdot 1000 / MV,$$

где  $\alpha$  — масса химически чистого вещества, г; 1000 — количество миллилитров в 1 л раствора;  $M$  — молярная масса условных частиц химически чистого вещества, г/моль;  $V$  — объем раствора, израсходованный на титрование навески, мл.

Способ, основанный на вычислении молярной концентрации по титрованному раствору известной концентрации или по фискалу. Расчет выполняют по формуле

$$c_p = c_0 \cdot V_0 / V,$$

где  $c_0$  — молярная концентрация раствора вещества, по которому устанавливают титр, моль/л;  $V_0$  — объем раствора, по которому устанавливают титр, мл;  $V$  — объем раствора определяемой молярной концентрации, мл.

В приготовленных титрованных растворах вычисляют поправочный коэффициент к молярной концентрации ( $K$ ). Он представляет собой отношение полученной концентрации к теоретически заданной и должен быть в пределе 0,98–1,02. При больших отклонениях величины  $K$  титрованных растворов необходимо повысить концентрацию или разбавить раствор и вновь вычислить поправочный коэффициент.

Химические вещества, позволяющие при титриметрических определениях устанавливать прибавление эквивалентного количества титранта к анализируемому веществу, называют индикаторами. Изменения, происходящие с ними в точке эквивалентности, устанавливают визуальными или инструментальными способами. В зависимости от типа используемых при анализе химических реакций индикаторы делят на кислотно-основные для водных и неводных средств, металлохромные, используемые в комплексонометрии, адсорбционные и окислительно-восстановительные. Растворы индикаторов и индикаторные смеси готовят из веществ классификации «химически чистый» (х. ч.) или «чистый для анализа» (ч. д. а.), такой же квалификации должны быть и другие, используемые при приготовлении растворов и смесей, вспомогательные вещества. В ГФ XI (вып. 2 с. 82–102) приведены рациональные химические названия, физические свойства, способы приготовления растворов, индикаторов и индикаторных смесей, интервалы рН, при которых происходит переход окраски их растворов, а также описание индикаторной бумаги.

Используемые в фармацевтическом анализе титриметрические методы можно подразделить на осадительное титрование, кислотно-основное, окислительно-восстановительное, комплексонометрию и нитритометрию. С их помощью количественную оценку производят, проводя определение отдельных элементов или функциональных групп, без предварительной деструкции молекулы или после ее деструкции. Указанные методы являются групповыми и не всегда дают возможность судить о доброкачественности вещества, поскольку фармакологические свойства лекарственных веществ зависят не только от указанных выше идентифицированных групп.

*Осадительное титрование* включает: аргентометрическое титрование, меркуриметрию и меркурометрию.

*Аргентометрия* основана на реакциях осаждения галогенов раствором нитрата серебра (титрант) и может быть выполнена прямым и обратным методами. Эквивалентную точку при прямом методе устанавливают с помощью индикатора хромата калия (метод Мора) или с адсорбционными индикаторами (метод Фаянса). При обратном аргентометрическом титровании (метод Фольгарда) индикатором служат

железоаммониевые квасцы (аммоний-железо (III) сульфат), а избыток нитрата серебра оттитровывают тиоцианатом аммония. Этот же химический процесс лежит в основе количественного определения серебра и известен под названием тиоцианатометрии или роданометрии. Обоими методами определяют неорганические лекарственные вещества — галогениды (хлориды, бромиды, йодиды), щелочные металлы, галогениды четвертичных аммониевых оснований (пентамин) и соли галогеноводородных кислот (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды), органических оснований (ганглерон, тримекаин, ксикаин), в том числе алкалоидов (морфина гидрохлорид, пахикарпина гидройодид).

Прямой метод используют для количественного определения йодметилатов органических оснований (метацин), диодметилатов (дитилин), йодэтилатов (кватерон). Этим же методом определяют сульфаниламиды, образующие соли серебра.

Обратной аргентометрией можно определить препараты натрия *w*-аминосалицилат, меркаптопурин, этоксид, образующие соли серебра.

Для аргентометрического определения органических веществ, содержащих галогены, связанные с органической частью молекулы, необходимо атомы галогенов предварительно превратить в ионы. При этом используют термические методы, а также щелочное или восстановительное дегалогенирование.

*Меркуриметрия* основана на образовании малодиссоциированных соединений ртути (II). Например, при взаимодействии нитрата ртути с хлорид-ионами получается малодиссоциированный дихлорид ртути. При титровании хлоридов в качестве индикаторов используют дифенилкарбазид или дифенилкарбазон. В эквивалентной точке они образуют сиреневого цвета комплексные соединения с ионом ртути (II), содержащимся в точке титранта.

*Меркурометрия*, в отличие от меркуриметрии, используется для определения анионов (в основном галогенидов), образующих мало-растворимые соединения с катионами ртути (I), содержащимися в титранте. При определении галогенидов в качестве индикаторов используют также бромфеноловый синий и дифенилкарбазон, но, в отличие от кислотно-основного и меркуриметрического титрования, они выполняют роль адсорбционных индикаторов (подобно эозинату натрия в аргентометрии).

Кроме вышеперечисленных методов, при осадительном титровании используют висмутометрию, пикриновую кислоту, определение по сульфат-иону.

**Кисотно-основное титрование** (метод нейтрализации) наиболее широко применяют в фармацевтическом анализе. Его используют для определения более 40% фармакопейных лекарственных веществ.

*Титрование в водной среде* заключается в том, что растворимые в воде вещества с кислотными свойствами титруют растворами гидроксида натрия, а вещества основного характера — растворами соляной или серной кислоты. В качестве индикаторов используют красители, изменяющие окраску в широком диапазоне pH — от 1,2 до 10,5. В фармакопейном анализе наиболее часто используют: метиловый оранжевый (3,1–4,4), метиловый красный (4,8–6,0), бромтимоловый синий (6,0–7,6), феноловый красный (6,4–8,0), фенолфталеин (8,2–10,0) и тимолфталеин (9,4–10,6).

*Ацидометрией* определяют натриевые соли неорганических и органических кислот (натрия гидрокарбонат и тетраборат, калия ацетат, натрия бензоат, натрия салицилат, натрия *n*-аминсалицилат, кофеин-бензоат натрия др.), используя в качестве титранта соляную кислоту, в том числе определяют соли барбитуратов.

*Алкалиметрию* используют для количественного определения лекарственных веществ, представляющих собой неорганические (соляная, борная) и органические (уксусная, лимонная, глутаминовая, аскорбиновая, никотиновая) кислоты, а также вещества сложной гетероциклической структуры, содержащие в молекуле карбоксильную группу (сальюзид). Соли органических оснований (в том числе алкалоидов, витаминов) определяют по связанной соляной, азотной или фосфорной кислоте (хинозол, секуринина нитрат, пиридоксина гидрохлорид и др.). Щелочью также титрируют лактаты, гидротартраты органических оснований.

Иногда, например при определении препаратов ртути (II), используют косвенную нейтрализацию. Ртутный оксид желтый, амхлорид и цианид под действием йодида калия образуют гидроксид калия или аммиак, которые затем титрируют соляной кислотой.

*Формольное титрование (метод Серенсена)*. Первичные алифатические и ароматические аминокислоты и их соли (кислота аминокaproновая, калия и магния аспарагинаты, кислота глутаминовая, ПАСК-натрий), взаимодействуя с раствором формальдегида, образуют *азометины*. При этом происходит усиление кислотных свойств аминокислоты, и ее титруют раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином, натриевые соли (ПАСК-натрий) титруют методом формального титрования в среде смешанных растворителей (смесь метанола и ацетона) с использованием индикатора тимолового синего.

*Оксимный метод* основан на нейтрализации эквивалентного количества соляной кислоты, выделившейся в результате взаимодействия гидросиламина гидрохлорида с кетопроизводными. Метод применяют для определения бициклических терпенов (камфора) и стероидных соединений, содержащих в молекуле кетогруппу.

Косвенное определение алкалоидов теобромина и теофиллина проводят реакцией осаждения ионами серебра, сопровождающейся выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую затем выявляют алкалометрическим методом. Аналогичный принцип лежит в основе определения мерказолина.

*Титрование в смешанных растворителях*, состоящих из воды и органических растворителей, проводят тогда, когда препарат плохо растворим в воде или водные растворы имеют слабо выраженные кислотные (щелочные) свойства. Так, при алкалометрическом титровании плохо растворимых в воде органических кислот (ацетилсалициловой, салициловой, бензойной, цинхофена) растворителем служит спирт, а титрантом — водный раствор гидроксида натрия. Смешанные растворители (спирт-вода или ацетон-вода) используют для алкалометрического титрования сульфаниламидов. Не смешивающиеся между собой растворители (воду и хлороформ) сочетают при определении некоторых солей органических оснований — производных *n*-аминобензойной кислоты.

*Титрование в среде неводных растворителей (неводное титрование)* применяют для веществ, обладающих кислотными и основными свойствами, но трудно растворимых в воде. При этом можно осуществлять выбор неорганического растворителя, который способен изменять силу кислотных или основных свойств вещества. В качестве титрантов используют растворы сильных кислот и оснований. Метод требует наличия герметизированной титровальной установки.

*Неводное титрование органических оснований* (и их солей) выполняют, используя в качестве растворителя безводную уксусную кислоту с уксусным ангидридом. Титрантом служит раствор уксусной кислоты, а индикатором — раствор кристаллического фиолетового, тропеолина 00 или метилового оранжевого. Хлорной кислотой в неводной среде титруют соли сильных оснований и слабых кислот (калия ацетат). По этой схеме можно оттитровать многие лекарственные вещества основного характера (производные пиразолона — амидопирин; пиридина — никотинамид, фтивазид; основания различной структуры — адреналин, норадреналин, гидротартраты, нитранол, хингамин, трихомонадид, нафтамон и др.). Исключение составляют галогениды четвертичных аммониевых оснований и соли галогеново-

дородных кислот (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды органических оснований). Поэтому галогеноводороды титруют в присутствии ацетата ртути (II) или в качестве растворителей используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида 1:20.

*Неводное титрование органических веществ, проявляющих кислотные свойства*, выполняют, используя обычно в качестве растворителя диэтилформамид или его смесь с бензолом, а также этилендиамин, бутиламин, пиридин. Титрантом служит раствор гидроксида натрия в смеси метилового спирта и бензола или раствор метилата натрия (лития), индикатор — тимоловый синий. Определяют фенолы, карбоновые кислоты, аминокислоты, сульфаниламиды, барбитураты, производные тиоурацила и др. Барбитал, фенобарбитал, фталазол титруют в среде диметилформамида раствором гидроксида натрия, а вещества со слабо выраженными кислотными свойствами (фенолы) — раствором метилата натрия.

Окислительно-восстановительное титрование предусматривает использование йодометрии, йодхлорометрии, броматометрии, дихроматометрии, перманганатометрии, периметрии.

*Йодометрия* основана на использовании окислительных свойств свободного йода и восстановительных свойств йодид-ионов. Этим методом определяют количество органических и неорганических веществ, способных окисляться или восстанавливаться, а также образовывать с йодидом продукты замещения. Индикатором служит крахмал, образующий с йодидом соединение, окрашенное в синий цвет (определяют: натрия тиосульфат, препараты мышьяка (III), хлоралгидрат, формальдегид, фурацилин, метионин, анальгин и др.).

Йодометрию используют для определения фтивазида, апрессина и кислоты аскорбиновой. Происходит процесс окисления веществ титрованным раствором йодата калия. Избыток титранта устанавливают йодометрическим методом.

Вещества, образующие осадки, — полийодиды — также можно определять этим методом: ряд алкалоидов (хинина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид, кодеин, кофеин, кокаина гидрохлорид, пахикарпина гидройодид), витаминов (тиамина бромид), гетероциклические основания и их соли (хинозол, спазмолитин, дипрофен, дибазол, карбахолин, кватерон, амидопирин), четвертичные аммониевые соли (прозерин) и др.

*Йодхлорометрия* — метод, аналогичный йодометрии, но отличается тем, что в качестве титранта используют раствор йодмоноклорида, обладающего большей устойчивостью. По ГФ этим методом определяют этакридина лактат. Также можно определять фенолы,



сульфаниламиды, производные *n*-аминобензойной кислоты и другие первичные ароматические амины.

В *броматометрии* в качестве титранта используют бромат калия, проявляющий в кислой среде окислительные свойства. Определение обычно ведут в присутствии бромида. Индикаторами служат красители из азосоединений (метилловый красный и оранжевый), которые окисляются и обесцвечиваются под действием избытка титранта после достижения эквивалентной точки. Этим методом определяют неорганические соединения мышьяка и элементоорганические, но после предварительной минерализации. При количественном определении производных фенолов (фенол, тимол, резорцин, салициловая кислота) и первичных ароматических аминов используют метод обратной броматометрии. Выделяющийся бром (в присутствии бромида) расходуется на галогенирование фенолов или аминов, образуя ди- или трибромпроизводные. Избыток брома определяют йодометрическим методом.

На основе бромат-бромидной реакции разработаны методы кинетического определения фенола, фентоламина гидрохлорида, карбидина, апрессина, производных *n*-аминобензойной кислоты в готовых лекарственных формах.

*Дихроматометрия* — метод, основанный на осаждении титрованным раствором дихромата калия некоторых солей органических оснований (метиленовый синий, акрихин). Нерастворимые дихроматы оснований отфильтровывают, а избыток титранта определяют йодометрическим методом.

*Перманганатометрия* основана на использовании перманганата калия (титрант) в сильноокислой среде. При прямом титровании индикатором является сам титрант, избыток которого придает раствору розовое окрашивание. Прямым титрованием определяют железо восстановленное и пероксид водорода. Натрия нитрит определяют обратным титрованием. Избыток титранта устанавливают йодометрически. Определение йодидов щелочных металлов и органически связанного йода в ряде йодорганических веществ также можно произвести окислением перманганата калия в серноокислой среде до йодноватой кислоты с последующим ее титрованием йодометрическим методом. Этот способ имеет преимущества перед фармакопейным, основанным на восстановительной минерализации с аргентометрическим окончанием.

*Цериметрия* основана на использовании в качестве титранта солей церия (IV), которые в кислой среде восстанавливаются до церия (III). Индикаторами служат дифениламин или о-фенантролин

(ферроин). При обратном титровании избыток титранта (сульфат церия) определяют йодометрически. Цериметрию используют в анализе как неорганических (железа (II), мышьяка), так и органических (углеводов, органических кислот, производных фенотиазина) лекарственных веществ, а также для определения викасола, токоферола ацетата и производных бензотиадиазепина (дихлотиазид). Преимущества метода — соединения церия (IV) обладают устойчивостью в титрованных растворах и не образуют промежуточных продуктов взаимодействия.

*Комплексонометрия.* Метод основан на образовании прочных, растворимых в воде комплексов катионов металлов с трилоном Б — ди-натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или другими комплексонометрами. Взаимодействие происходит в стехиометрическом соотношении 1:1 независимо от заряда катиона. Метод применяют для определения неорганических и элементоорганических лекарственных препаратов, содержащих ионы магния, калия, цинка, висмута, свинца, алюминия и др. Для визуального установления точки эквивалентности используют индикаторы, называемые металлоиндикаторами, представляющие собой органические красители, которые образуют с указанными ионами непрочные ярко окрашенные комплексы. В конце титрования комплексы разрушаются, меняя окраску в эквивалентной точке.

В ГФ металлоиндикаторами используют ксиленоловый оранжевый, хальконкарбоновую кислоту, хромовый темно-синий (кислотный хром темно-синий), эриохром черный Т (протравной черный 11). Применяют прямое и обратное титрование.

*Нитритометрия* основана на реакциях первичных ароматических аминов с нитритом натрия, который используют в качестве титранта. Первичные ароматические амины образуют с нитритом натрия диазосоединения в кислой среде. Эквивалентную точку устанавливают с помощью внешних (йодкрахмальная бумага) и внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим) или потенциометрически (индикатор — платиновый электрод, а электрод сравнения — хлорсеребряный или насыщенный каломельный). Метод применяют для определения сульфаниламидов, производных *n*-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, новокаинамид), *n*-аминосалициловой кислоты (натрия *n*-аминосалицилат), представляющих собой первичные ароматические амины, а также вторичные амины (дикаин).

*Газометрический анализ* имеет ограниченное применение в фармацевтическом анализе. Определяют газообразные вещества — кислород,

циклопропан. Сущность определения кислорода заключается во взаимодействии его с поглотительным раствором, содержащим легкоокисляющийся медно-аммиачный комплекс. Определение проводят на приборе Гемпеля, измеряя объем непрореагировавшего газа (ГФ IX, с. 349). Аналогично определяют циклопропан (ГФ X, с. 228).

Количественный элементный анализ используют для определения органических и элементоорганических соединений, содержащих азот, серу, галогены, а также мышьяк, висмут, ртуть, сурьму и другие элементы.

*Фармакопейный метод* определения азота в органических соединениях известен как метод Кьельдаля. Он основан на сочетании минерализации органического вещества с последующим кислотно-основным титрованием. Используют для анализа азотсодержащих органических веществ, а также лекарственных веществ, содержащих аминный, амидный и гетероциклический азот. Определение проводится в несколько стадий. Существует упрощенный вариант метода, исключаящий минерализацию.

*Метод сжигания в колбе с кислородом* — перспективный в фармацевтическом анализе. Основан на разрушении органического вещества (сжигание в колбе с кислородом), растворении образовавшихся продуктов в поглощающей жидкости и последующим определении элементов, находящихся в растворе в виде ионов или молекул. Определение выполняют химическими или физико-химическими методами. Выявляют органические вещества, содержащие в молекуле галогены, серу, фосфор, азот и другие элементы. Преимущества метода — быстрота и отсутствие минерализации. ГФ рекомендует метод для определения йода в йодоорганических веществах. Однако исследования показывают, что он пригоден для определения многих других веществ.

*Количественный элементный анализ галоген-, мышьяк- и ртуть-содержащих лекарственных веществ с предварительной минерализацией.* ГФ рекомендует метод для определения йодосодержащих органических лекарственных веществ, основанный на минерализации и окислении образовавшегося иона йода в йодат-ион. Последний регистрируют, используя в качестве восстановителя йодит калия по общему принципу йодотометрии. Аналогично определяют галогены, мышьяк и ртуть.

**Физические и физико-химические способы анализа.** Эти методы приобретают все большее значение как неdestructивный анализ (без разрушения анализируемого объекта). Для его выполнения пригодны многие физические и физико-химические методы, такие как оп-

тические ЯМР-, ПРМ-, УФ- и ИК-спектроскопия, ГЖХ, ВЭЖХ и др. В фармацевтическом анализе эти методы классифицированы на следующие группы: оптические; основанные на поглощении излучения; основанные на испускании излучения; основанные на использовании магнитного поля; электрохимические; разделения; термические. Эти методы имеют ряд преимуществ перед химическими. Они основаны на использовании как химических, так и физических свойств веществ и в большинстве случаев отличаются экспрессивностью, возможностью унификации и автоматизации.

Оптические методы основаны на определении показателя преломления луча света в растворе испытуемого вещества (рефрактометрия), измерении интерференции света в растворе испытуемого вещества (интерферометрия), способности раствора вещества вращать плоскость поляризованного луча (поляриметрия).

*Рефрактометрию* используют для испытания подлинности лекарственных веществ, представляющих собой жидкости (диэтиламид никотиновой кислоты, метилсалицилат, токоферола ацетат), а также для внутриаптечного контроля лекарственных форм, в том числе двойных и тройных смесей.

*Интерферометрический метод* используют для анализа лекарственных препаратов, титрованных растворов и дистиллированной воды.

*Поляриметрию* применяют для анализа веществ, в молекуле которых имеется асимметричный атом углерода.

Помимо этих методов используют химическую микроскопию и др.

*Методы, основанные на поглощении излучения* (абсорбционные методы), используют свойства веществ поглощать свет в различных областях спектра.

*Атомно-абсорбционная спектрофотометрия* основана на использовании ультрафиолетового или видимого излучения резонансной частоты. Поглощение излучения вызывается переходом электронов с внешних орбиталей атомов на орбитали с более высокой энергией. Объектами, поглощающими излучение, являются газообразные атомы, а также некоторые органические вещества. Сущность этого метода состоит в том, что через пламя, в котором распыляется анализируемый раствор, проходит резонансное излучение от лампы с полым катодом. Это излучение попадает на входную щель монохроматора, причем из спектра выделяется только резонансная линия испытуемого элемента. Расчет концентрации производят с помощью специального уравнения. Имеются специальные атомно-абсорбционные спектрометры.

*Ультрафиолетовая спектрофотометрия* — наиболее простой абсорбционный метод анализа. Он разработан для анализа многих лекарственных веществ, методики которых изложены в различных НТД и ГФ XI.

*Дифференциальные методы* позволяют расширить область применения фотометрии в фармацевтическом анализе. Например, сущность метода дифференциальной спектрофотометрии и фотоколориметрии, включенного в ГФ XI (вып. 1, с. 40), состоит в изменении светопоглощения анализируемого раствора относительно раствора сравнения, содержащего определенное количество испытуемого вещества.

*Фотоколориметрический метод* широко применяют в фармацевтическом анализе. В отличие от УФ-спектрофотометрии, определение в этом случае осуществляют в видимой области спектра, при этом вещество с помощью какого-либо реагента переводят в окрашенное соединение, а затем измеряют интенсивность окраски раствора в фотоколориметре. Метод включен в НТД для количественного определения ряда нитропроизводных (нитроглицерина, фурадонина, фуразолидона), а также витаминов (рибофлавина, фолиевой кислоты) и сердечных гликозидов (целанида). Разработаны многочисленные методики фотоколориметрического определения препаратов в лекарственных формах.

Кроме того, в фармацевтическом анализе используют фототурбидиметрию и фотонепелометрию, хронофототурбидиметрию, термонепелометрию и инфракрасную (ИК) спектроскопию и их различные модификации.

К методам, основанным на испускании излучения, относят фотометрию пламени, флуоресцентные и радиохимические методы.

*Эмиссионная и пламенная спектрометрия* включена в ГФ XI для качественного и количественного определения химических элементов и их примесей в лекарственных веществах. Измерение интенсивности излучения спектральных линий испытуемых элементов выполняют на пламенных фотометрах. Регистрирующими системами служат фотоэлементы, связанные с цифровыми и печатающими устройствами. Точность определения этими методами находится в пределах 1–4%, предел обнаружения может достигать 0,001 мкг/мл.

*Люминесцентные методы* основаны на измерении вторичного излучения, возникающего в результате воздействия света на анализируемое вещество. К их числу относят флуоресцентные методы, хемилюминесцентные методы, рентгенофлуоресценцию и др., для чего используют ряд приборов, например спектрофлуориметры, сравнивая на них показания испытуемых образцов со свидетелями (эталонными образцами).

К методам, основанным на использовании магнитного поля, относятся ЯМР- и ПМР-спектроскопии, масс-спектроскопия, отличающиеся высокой специфичностью, чувствительностью и возможностью анализировать многокомпонентные смеси, в том числе лекарственные формы без предварительного их разделения. При использовании данных методов подлинность лекарственных веществ может быть подтверждена либо по полному набору спектральных параметров, характеризующих структуру данного соединения, либо по наиболее характерным сигналам спектра. Подлинность можно установить с помощью стандартного образца, добавляя его количество к анализируемому раствору. Полное совпадение спектров анализируемого вещества и его смеси со стандартным образцом указывает на их идентичность. В специальных аннотациях изложены правила работы со спектрофотометрами и другой аппаратурой, используемой для этих методов, а также указаны лекарственные вещества, которые можно определять ими.

**Электрохимические методы анализа** основаны на электрохимических явлениях, происходящих в исследуемой среде и связанных с изменениями химической структуры, физических свойств или концентрации веществ.

*Потенциометрия* основана на измерении равновесных потенциалов, возникающих на границе между испытуемым раствором и погруженным в него электродом (ГФ XI, вып. 1, с. 121).

*Амперометрическое титрование* с двумя индикаторными электродами, или титрование «до полного прекращения тока», основано на использовании пары идентичных инертных электродов (платина, золото), которые находятся под небольшим напряжением. Часто используют для нитритойодометрического титрования. Точку эквивалентности находят по резкому увеличению силы тока, проходящего через ячейку (в течение 30 с) после добавления последней порции реагента (ГФ XI, вып. 1, с. 123). Разновидностью этого метода является ионометрия с использованием ионоселективных электродов.

*Полярография* — метод анализа, основанный на измерении силы тока, возникающего на микроэлектроде при электровосстановлении или электроокислении анализируемого вещества в растворе. Электролиз проводят в полярографической ячейке, которая состоит из электролизера (сосуда) и двух электродов. Используют методы калибровочных кривых, стандартных растворов и добавок (ГФ XI, вып. 1, с. 154).

Кроме того, из электрохимических методов можно использовать кондуктометрию, кулонометрию и метод диэлектрических измерений.

К методам разделения, которые часто используют в фармацевтическом анализе, относятся хроматография, электрофорез и экстракция.

*Хроматографические методы* разделения веществ основаны на их распределении между двумя фазами: подвижной и неподвижной. Подвижной фазой может быть жидкость или газ, неподвижной — твердое вещество или жидкость, адсорбированная на твердом носителе. Отношение скорости перемещения вещества к скорости перемещения растворителя обозначают  $R_f$ . Эта величина — константа вещества для данных условий разделения и используется для идентификации. Хроматография дает возможность наиболее эффективно осуществлять избирательное распределение компонентов анализируемого вещества (очень важно при исследовании смеси из нескольких веществ). По механизму процесса разделения хроматографические методы классифицируют на ионообменную, адсорбционную, осадочную, распределительную, окислительно-восстановительную хроматографию. По форме проведения процесса выделяют колоночную, капиллярную и плоскостную хроматографию. Подробное описание приборов и методик изложено в ГФ XI (вып. 1, с. 98) и другой НТД.

К данным методам относят и газожидкостную (газовую) хроматографию (ГЖХ), основанную на распределении вещества между газовой и жидкой или твердой фазами, а также жидкостную хроматографию (ЖХ), отличающуюся от газовой тем, что подвижной фазой служит не газ, а жидкость. Вариантом последней ЖХ является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которую называют также жидкостной хроматографией высокого давления.

Широкое применение при анализе получила хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ, ГФ XI, вып. 1, с. 102), отличающаяся от хроматографии на бумаге тем, что процесс, протекающий при перемещении подвижной фазы, происходит на сорбенте, нанесенном тонким слоем на инертную поверхность, чем достигается высокая чувствительность, простота использования и устойчивость к температурным и химическим воздействиям.

Иногда для идентификации ряда лекарственных веществ сочетают ТСХ с ИК-спектроскопией, УФ-спектроскопией и другими методами и их модификациями.

*Электрофорез* на бумаге и в тонких слоях сорбента по технике выполнения и аналитическим возможностям сходен с ТСХ. В ГФ XI включен электрофорез как метод анализа, основанный на способности перемещения заряженных частиц в электрическом поле и их регистрации. Различают фронтальный, зональный электрофорез, им-

муноэлектрофорез и метод пептидных карт (сочетание бумажной и тонкослойной хроматографии с высоковольтным электрофорезом).

**Термические методы анализа.** В зависимости от природы веществ, температуры и условий нагревания в них могут происходить химические превращения, структурирование, термическая, окислительная или гидролитическая деструкция. Термическая деструкция сопровождается поглощением или выделением теплоты, а также выделением газов, которые можно фиксировать.

Термография позволяет оценить термическую стабильность по температурам термоэффекта связанного с деструкцией вещества, поэтому термический анализ находит применение в фармацевтической химии.

Термический анализ основан на точной (до  $0,1^{\circ}\text{C}$ ) регистрации равновесного состояния между кристаллической и жидкой фазами анализируемого вещества. Основные недостатки этого метода: невозможность использования для исследования термолабильных веществ; значительные затраты времени; отсутствие должной воспроизводимости. Существует несколько модификаций метода: термомикроскопический метод; дифференциальный термический анализ; дериватография; дифференциальная сканирующая колориметрия; метод дифференциальной микроколориметрии, термофрактография и др.

**Биологические методы анализа.** Биологический контроль качества лекарственных средств обычно проводят по силе фармакологического эффекта или токсичности. Эти методы применяют тогда, когда с помощью химических, физических или физико-химических методов не удастся сделать заключение о чистоте или токсичности препарата или когда способ получения препарата не гарантирует постоянства активности (например, антибиотики). Биологические испытания проводят на животных (мыши, крысы, кролики, морские свинки, а также кошки, собаки, лягушки), отдельных изолированных органах (рог матки, часть кишки, кожа), отдельных группах клеток (культура клеток, форменные элементы крови) и на определенных сероварах микроорганизмов. Активность ряда препаратов при этом выражают в единицах действия (ЕД), например при определении гликозидов, антибиотиков и др.

*Биологический контроль на сердечные гликозиды* проходит как растительное сырье, так и сами препараты (ГФ XI), например разных видов наперстянки, горицвета, ландыша, строфанта, желтушника. Испытания проводят на лягушках, кошках и голубях, устанавливая соответственно лягушачьи (ЛЕД), кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия. Одна ЛЕД соответствует дозе стандартного



образца, вызывающей в условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек (самцы массой 28–33 г). Одна КЕД или ГЕД соответствует дозе стандартного образца или испытуемого препарата из расчета на 1 кг массы животного, в том числе птицы, также вызывающего систолическую остановку сердца кошки или голубя. Содержание ЕД рассчитывают в 1 г растительного сырья или сухих концентратов, в одной таблетке или в 1 мл (в жидких лекарственных формах).

*Испытание на токсичность* проводят согласно ГФ XI (вып. 2, с. 182), для чего отбирают по два флакона или две ампулы от каждой серии, содержащей не более 10 000 ЕД. Из партий большего количества отбирают по 3 ампулы (флакона) от каждой серии. Содержимое отобранных проб одной серии смешивают и испытывают на здоровых белых мышах (массой 19–21 г). Раствор вводят в хвостовую вену пяти мышам и наблюдают за ними 48 ч. Препарат считается выдержавшим испытания, если в течение указанного времени не погибнет ни одна мышь. Если погибнет хоть одна мышь, испытание повторяют по определенной схеме. В статьях НТД указаны дозы введения раствора для каждого препарата. При повторении отрицательных результатов партия бракуется.

*Испытания на пирогенность.* Пирогенную реакцию (повышение температуры тела) вызывают живые и мертвые микроорганизмы (чаще грамотрицательные). Допустимо содержание, например, в изотоническом растворе натрия хлорида 10 микроорганизмов в 1 мл, а при введении не более 100 мл допускается 100 микроорганизмов в 1 мл. Испытанию на пирогенность подвергают воду для инъекций, инъекционные растворы, иммунобиологические лекарственные средства, растворители, используемые для приготовления инъекционных растворов, а также лекарственные формы, вызывающие пирогенную реакцию.

В ГФ XI включен биологический метод испытания на пирогенность, основанный на измерении температуры тела кроликов после введения в ушную вену испытуемых стерильных жидкостей. Отбор проб ведется так же, как при испытании на токсичность (ГФ XI, вып. 2, с. 183–185).

Испытуемые жидкости считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех трех кроликов меньше или равна 1,4°C. Если сумма температур превышает 2,2°C, то жидкость считают пирогенной, если меньше 2,2°C, то дальнейшее испытание проводят уже на восьми кроликах. Жидкость считают непирогенной, если сумма повышения температур у всех восьми кроликов не более 3,7°C.

В последнее время для определения пирогенности испытывают различные физические и физико-химические методы, например спектрофотометрию, полярографию и др.

*На содержание веществ гистаминоподобного действия* испытывают парентеральные лекарственные средства на взрослых кошках. Методика испытания подробно описана в НТД.

*Микробиологический контроль* проводят для нестерильных лекарственных средств (испытание на микробиологическую чистоту) и средств для парентерального введения (испытание на стерильность). В ГФ XI (вып. 2, с. 187, 193) подробно описаны данные методики. Следует подчеркнуть исключительную важность проведения данных определений, поскольку они имеют жизненно важное значение.

*Стандартные образцы* — это вещества, с которыми сравнивают испытуемые лекарственные средства при проведении их анализа физико-химическими или биологическими методами. Их условно подразделяют на химические и биологические, но это не исключает использование их для различных методов как физико-химического, так и биологического анализа. В ГФ XI (вып. 2, с. 60) даны определения терминов «государственные стандартные образцы» (ГСО), «рабочие стандартные образцы» (РСО) и «стандартные образцы веществ-свидетелей» (СОВС). Активность или содержание вещества в процентах в ГСО принимается за 100, если нет других указаний на этикетке. Выпуск ГСО осуществляют в соответствии с требованиями ФС, которая разрабатывается и пересматривается предприятием-разработчиком. В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, которые соответствуют требованиям ФС. Расчет количественного содержания препарата в лекарственной форме проводят по сравнению с РСО. В качестве СОВС используют ГСО, РСО и вещества, специально изготовленные в порядке, предусмотренном частной ФС. Некоторые особенности имеют стандартные образцы на антибиотики. При изготовлении стандартов для многокомпонентных антибиотических средств используют субстанции, соответствующие отдельным компонентам.

Аттестацией, хранением и реализацией стандартных образцов занимается ГНИИСКЛС. Такие стандартные образцы имеются для многих лекарственных веществ. Ряд аналогичных ветеринарных стандартных препаратов находится в ВГНКИ ветпрепаратов, позволяющих более объективно проводить идентификацию (качественную и количественную) лекарственных препаратов. В отличие от медицины, где условия анализа препарата излагаются в ФС, в ветеринарии эти сведения излагаются в ТУ, без которых не должен внедряться ни один новый лекарственный препарат.

### 1.1.3. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Особенности анализа лекарственных форм.** Лекарственные формы можно классифицировать по агрегатному состоянию: твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы); жидкие (растворы истинные и коллоидные, суспензии, эмульсии, капли); мягкие (мази, линименты, суппозитории, пилюли, капсулы желатиновые и др.); газообразные (аэрозоли, газы). Они могут содержать 1–3 и более компонентов, поэтому различают одно-, двух-, трех-, четырех- и т. д. компонентные лекарственные смеси. При оценке качества лекарственных форм на подлинность в однокомпонентных лекарственных формах обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

На чистоту испытывают только растворы для инъекций, устанавливая прозрачность и окраску (цветность) раствора, pH среды или щелочность (кислотность), а также допустимые пределы примесей тяжелых металлов. В этом плане неверной является трактовка, что если исходное лекарственное вещество соответствует требованиям по содержанию тяжелых металлов, то этому будет соответствовать и его лекарственная форма, ибо при приготовлении последней источниками загрязнения могут быть технологическое оборудование, тара, упаковка, вспомогательные средства и др.

Сложность выполнения количественного анализа зависит от числа компонентов. Даже однокомпонентные растворы могут содержать различные стабилизаторы (сульфат, гидросульфат натрия), антибактериальные добавки (бензойная кислота), то есть представлять собой многокомпонентные смеси. Все это следует учитывать при анализе.

При анализе таблеток, драже, гранул, мазей, пилюль и т. п., включающих даже одно лекарственное вещество, его, как правило, предварительно отделяют от основы или наполнителя. Газообразные лекарственные формы перед анализом пропускают через растворитель, а затем выполняют испытания с полученным раствором препарата.

Сложность анализа многокомпонентных форм состоит в том, что способы определения индивидуальных веществ не всегда дают положительные результаты, поскольку каждый из компонентов смеси и смесь в целом могут вызывать различные процессы взаимодействия (явления адсорбции, гидролиза и др.), поэтому очень важно выбрать условия, позволяющие анализировать одно лекарственное вещество в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга.

Разделение ингредиентов — сложный процесс. Для этого необходимы (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения, по-

этому, где это возможно, желательно проводить анализ компонента(ов) в присутствии остальных компонентов, предварительно убедившись, что сопутствующие вещества не влияют на результаты анализа. Для этого можно проводить испытания на модельных смесях, которые готовят, отвешивая на аналитических весах навески каждого вещества, входящего в лекарственную форму, соблюдая технологию ее изготовления. Если положительных результатов получить не удастся, то необходима полная экстракция лекарственного вещества с последующим количественным определением. Выбор экстрагентов и оптимальных методик также проводится на модельных смесях, большинство из которых изложены в соответствующей НТД.

**Нормативные требования к качеству лекарственных форм.** Лекарственные формы изготавливают на заводах, фармацевтических фабриках (официальные лекарственные средства) и в аптеках (магистральные лекарственные средства). Контроль готовых лекарственных форм на фармацевтических предприятиях осуществляют в соответствии с требованиями НТД (ГФ, ФС, ВФС). Построение и изложение содержания ФС на лекарственные формы осуществляют в строгом соответствии с ОСТ 42-1-71. В ГФ XI (вып. 2) приведены общие статьи на лекарственные формы, в которых также описаны основные требования к их качеству, даны указания по проведению испытаний различных характеристик и параметров, указаны допустимые нормы отклонений массы, объема, размеров частиц и др. Здесь же изложены требования к их упаковке, маркировке и условиям хранения.

Коротко приведем основные испытания и требования к лекарственным формам, подробно изложенные в ГФ XI (вып. 2, с. 136–162).

*Таблетки* испытывают на распадаемость. Если нет других указаний в частной статье, то таблетки должны распадаться в течение 15 мин, а покрытые оболочкой не более чем за 30 мин. Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 ч в растворе соляной кислоты, но должны в течение 1 ч распадаться в растворе натрия гидрокарбоната. Прочность таблеток на истирание должна быть не менее 75%. Лекарственное средство, содержащееся в таблетке, должно растворяться в воде за 45 мин не менее чем на 75%. Среднюю массу определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Допускаются отклонения от средней массы:  $\pm 7,5\%$  — для таблеток массой 0,1–0,3 г и  $\pm 5\%$  — для таблеток массой 0,5 г и более. В таблетках также контролируют содержание талька и аэросила.

*Гранулы* — определяют размер с помощью ситового анализа. Размер должен быть 0,2–3 мм, а число более мелких и более крупных гранул не должно превышать 5%. Испытание распадаемости гранул

проводят из навески 0,5 г так же, как и таблеток. Время распадаемости не должно превышать 15 мин. Определяют влагу. Для выявления содержания лекарственного вещества берут навеску не менее чем из 10 растертых гранул.

*Капсулы* — контролируют среднюю массу. Отклонение от нее каждой капсулы не должно превышать  $\pm 10\%$ . Подобно тому, как это проводят с таблетками, контролируют распадаемость и растворимость, а также определяют однородность дозирования для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества. Количественное определение лекарственных веществ выполняют по специальным методикам, используя для этих целей содержимое от 20 до 60 капсул.

*Порошки* — устанавливают отклонения в массе дозированных порошков. Они могут быть  $\pm 15\%$  при массе порошка до 0,1 г;  $\pm 10\%$  — от 0,1 до 0,3 г;  $\pm 5\%$  — от 0,3 до 1,0 г;  $\pm 3\%$  — свыше 1,0 г.

*Суппозитории* — визуально определяют однородность на продольном срезе. Среднюю массу устанавливают взвешиванием с точностью до 0,01 г, отклонения не должны превышать  $\pm 5\%$ . Суппозитории, изготовленные на липофильных основах, контролируют по температуре плавления методом 2а (ГФ XI, вып. 1, с. 18). Она не должна превышать  $37^\circ\text{C}$ . Если эту температуру установить невозможно, то определяют время полной деформации, которое должно быть не более 15 мин. Суппозитории, изготовленные на гидрофильной основе, испытывают на растворимость (показатель «растворение»). Определяют время растворения при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , которое не должно превышать 1 ч. Количественное определение лекарственных веществ проводят по специальным методикам.

*Настойки* — определяют содержание спирта или плотность (ГФ XI, вып. 1, с. 24–26). Содержание действующих веществ устанавливают с помощью специальных методик. Кроме того, определяют сухой остаток после выпаривания в бюксе 5 мл настойки досуха и высушивания его в течение 2 ч при  $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ . В таком же объеме настойки после сжигания и прокаливания ее смеси с 1 мл концентрированной серной кислоты определяют содержание тяжелых металлов (ГФ XI, вып. 2, с. 149).

*Экстракты* — как и в настойках, определяют плотность или содержание спирта, действующих веществ, тяжелых металлов. Устанавливают также сухую массу остатка, а в густых и сухих экстрактах — содержимое влаги (высушиванием в сушильном шкафу при  $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ ).

*Аэрозоли* — измеряют давление внутри баллона с помощью манометра при комнатной температуре (если пропеллентом служит сжа-

тый газ). Проверяют упаковку на герметичность. В дозированных упаковках определяют среднюю массу препарата в одной дозе, отклонение в которой допускается не более  $\pm 20\%$ . Устанавливают процент выхода содержимого путем удаления его из баллона с последующим взвешиванием. Количественное определение вещества проводят в соответствии с требованиями частных статей ГФ. Отклонения от изложенных количеств не должны превышать  $\pm 15\%$ .

*Мази* — общим испытанием является метод определения размера частиц лекарственного вещества в мазах (ГФ XI, вып. 2, с. 146). Используют микроскоп с окулярным микрометром МОВ-1. Допустимые размеры частиц, а также способы анализа активных веществ указаны в частных статьях.

*Пластыри*. Состав, показатели качества, методики испытаний изложены в частных статьях.

*Капли глазные* — испытывают на стерильность и на наличие механических включений (ГФ XI, вып. 2, с. 187 и специальная инструкция МЗ РФ). Количественное определение ингредиентов проводят по методикам, приведенным в частных статьях.

*Инъекционные лекарственные формы*. Особого внимания требуют инъекционные лекарственные растворы, вводимые внутривенно в больших количествах. Используют такие характеристики, как внешний вид, в том числе окраска и прозрачность растворов, отсутствие механических примесей, апиrogenность, стерильность, объем раствора, количество в нем действующего вещества, pH и изотоничность плазме крови, упаковка, маркировка, объем наполнения ампул. Нормы допустимых отклонений указаны в частных статьях и в ГФ XI. Кроме того, определяют содержание вспомогательных веществ; для некоторых из них (фенол, крезол, сульфиты, хлорбутанол) предусмотрены допустимые количества (от 0,2 до 0,5%). Требования к pH зависят от препарата, обычно его показатель может находиться в пределах от 3,0 до 8,0. На каждой ампуле (флаконе) указывают название лекарственного средства, его содержание (%) или активность (ЕД), объем или его массу, номер серии, срок годности. Проведение всех испытаний инъекционных лекарственных форм регламентировано НТД (ГФ, ФС и ВФС).

**Анализ гомеопатических лекарственных средств** весьма труден из-за высоких разведений лекарственных веществ. Если БАВ содержатся в настойках, эссенциях, мазах и других формах в разведениях до 2 С (2-сотенное) или 0,0001, то их анализ и стандартизация практически не отличаются от контроля качества лекарственных форм, используемых в аллопатической медицине. Лекарственные средства

в разведении 2–3 С ( $10^{-4}$ – $10^{-6}$ ) анализируют после проведения специальных приемов концентрирования с помощью упаривания, сжигания веществ с последующим определением одним из физико-химических методов исходя из его разрешающей способности. При более чем 3 С-разведении ( $10^{-6}$ ) достаточно установить подлинность лекарственного вещества, содержащегося в одной разовой или суточной дозе. При очень высоких разведениях (до 50 С или  $10^{-10}$ – $10^{-100}$ ) контроль качества гомеопатических средств существующими методами выполнить невозможно. Для таких лекарств контроль качества осуществляют на стадии получения, строго контролируя технологический процесс. Качество контролируют при закладке ингредиентов и фиксируют в акте загрузки. Каждый ингредиент подвергают предварительному анализу. Во всех перечисленных случаях для анализа и стандартизации гомеопатических лекарственных средств используют хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ), фотометрические, флуоресцентные и другие методы.

#### **Фармакопейный анализ однокомпонентных лекарственных форм.**

*Основные этапы выполнения анализа.* Систематизация сведений об испытаниях подлинности, чистоте и количественном определении однокомпонентных лекарственных форм позволяет сделать вывод об общих принципах оценки их качества.

*Испытания на подлинность* выполняют, как правило, с помощью химических реакций, указанных в ФС на индивидуальные вещества, входящие в состав данной лекарственной формы. Некоторые лекарственные вещества предварительно извлекают из лекарственной формы органическими растворителями.

Вещества в растворах для инъекций испытывают на подлинность так же, как индивидуальные лекарственные вещества. Таблетки и драже перед испытанием на подлинность растирают в порошок, взбалтывают с водой или другим растворителем и фильтруют. Затем с фильтратом проводят испытания, используя реакции, рекомендуемые ГФ для данного лекарственного вещества. При плохой растворимости процесс экстракции выполняют при нагревании до определенной температуры. Иногда реактив добавляют к порошку с остатком тертых таблеток или извлекают препарат и проводят испытание с остатком (после удаления органического экстрагента). Из мазей вещество предварительно экстрагируют эфиром или другим растворителем. Масляные растворы предварительно растворяют в бензоле, петролейном эфире, хлороформе или активное вещество извлекают смесью растворителей. Подлинность извлеченного вещества подтверждают либо по температуре плавления (самого препарата или его про-

изводного), либо цветными или осадочными реакциями, либо с помощью тонкослойной хроматографии.

*Количественный анализ* однокомпонентных лекарственных форм выполняют в несколько этапов: отбор пробы и взятие навески, подготовка лекарственной формы к анализу, извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы, создание условий, необходимых для анализа, выполнение необходимых измерений, обработка результатов измерений. Все они в той или иной степени регламентированы соответствующей НТД.

*Отбор пробы и взятие навески* твердых или жидких лекарственных форм проводят по общим правилам отбора проб. Таблетки (необходимое количество) и драже растираются, а затем из них берут навеску.

*Подготовка лекарственной формы к анализу* осуществляется растворением (иногда с нагреванием) навески, после чего отбирается аликвотная часть для проведения измерения. Растворитель выбирают с учетом растворимости лекарственного вещества и других компонентов лекарственной формы, а также используемого метода определения. Например, димедрол в таблетках количественно определяют методом нейтрализации в неводной среде, поэтому в качестве растворителя берут безводную уксусную кислоту. Для растворения жидких лекарственных форм чаще применяют воду, а масляных растворов — этиловый или метиловый спирт, бензол, петролейный эфир.

*Извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы* бывает неизбежным, когда в лекарственной форме присутствуют ингредиенты, мешающие количественному определению лекарственного вещества, поэтому либо выделяют лекарственное вещество, либо отделяют мешающие компоненты, используя различные способы: фильтрование, центрифугирование, экстракцию, бумажную хроматографию, ТСХ и др.

*Создание условий, необходимых для проведения анализа*, диктуется методом, с помощью которого проводят исследования данной лекарственной формы. Например, для комплексонометрии создают необходимый показатель pH среды, для метода нейтрализации в неводных средах добавляют ацетат ртути (II) и т. д.

*Выполнение измерений* проводят гравиметрическим, титриметрическим, физико-химическим и биологическим методами. Все они были рассмотрены ранее. Однако из-за того, что на исследуемое вещество влияет ряд факторов (наполнители, стабилизаторы и др.), нередко используют не тот метод, который изложен в НТД для той же субстанции индивидуального вещества, а применяют различные



модификации либо дополнительные методы, которые обычно изложены в частных статьях, а также в ГФ XI (вып. 2).

*Обработка результатов измерений*, то есть расчет концентрации лекарственного вещества в лекарственной форме имеет свои особенности. В ФС указаны нижний и верхний пределы содержания лекарственного вещества в граммах на определенное количество лекарственной формы. Для растворов приведены пределы содержания в 1 мл; для таблеток в пересчете на содержание в 1 таблетке, покрытой оболочкой; для мазей и присыпок даны пределы содержания лекарственного вещества в процентах.

Для расчета используют специальные формулы, разработанные или модифицированные для применяемых методов и изложенные в НТД.

**Анализ многокомпонентных лекарственных форм.** *Качественный анализ лекарственных форм*, содержащих различные лекарственные вещества, как уже указывалось ранее, затруднен из-за того, что один ингредиент может мешать обнаружению другого или реактив одновременно реагирует с несколькими компонентами. Поэтому, в отличие от анализа однокомпонентных лекарственных форм, возможны следующие варианты:

1) для идентификации подобраны специфические реакции (на ионы или функциональные группы), при выполнении которых обнаружению одного компонента не мешают другие;

2) используют реактив, который последовательно реагирует сначала с одним, а затем с другим компонентом. Например, раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте вначале дает синевато-фиолетовое (кодеин), а затем красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая);

3) реактив взаимодействует с обоими компонентами, но продукты взаимодействия можно легко разделить. Например, анализ смеси натрия бензоата и натрия салицилата при воздействии раствором сульфата меди в присутствии хлороформа: хлороформный слой дает голубое окрашивание (бензоат-ион), водный — зеленое (салицилат-ион);

4) один из компонентов смеси в присутствии реактива дает цветную реакцию на другой компонент. Так можно обнаружить первичные ароматические амины, если в смеси присутствует резорцин (отпадает необходимость в добавлении  $\beta$ -нафтола);

5) при добавлении реактивов для обнаружения одного компонента последовательно открывают остальные. Например, обнаружение анестезина в смеси с натрия гидрокарбонатом и анальгином реакцией об-

разования азокрасителя. После добавления соляной кислоты выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион), при последующем добавлении раствора нитрита натрия появляется быстроисчезающее сине-фиолетовое окрашивание (анальгин) и, наконец, от добавления щелочного раствора ( $\beta$ -нафтола) смесь приобретает красный цвет (анестезин);

6) обнаружить один компонент в присутствии других невозможно без предварительного их разделения. Для разделения используют различные растворители и затем в экстрактах идентифицируют каждый из компонентов;

7) использование различных видов хроматографии (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ) для разделения и последующей идентификации компонентов;

8) при анализе жидких лекарственных форм присутствие в них галеновых препаратов (настоек, экстрактов), а также настоев и отваров нередко мешает определению других ингредиентов. В данном случае также проводят экстракцию или разделение компонентов, в том числе с помощью хроматографии;

9) в некоторых случаях, например в присутствии настоя и настойки валерианы или пустырника, содержащиеся в них малые количества алкалоидов, тритерпеновых и других соединений не мешают идентификации других компонентов.

**Количественный анализ лекарственных форм.** Этот анализ лекарственных веществ в многокомпонентных смесях может быть выполнен без разделения компонентов смеси или после предварительного разделения.

*Количественный анализ без разделения компонентов смеси* можно выполнить при использовании титрометрических методов, основанных на различии свойств веществ, содержащихся в смеси (кислотно-основных свойств, констант комплексообразования, производений растворимости и др.). Чаще применяют методы, основанные на одновременном титровании суммы двух компонентов. Затем количественно определяют содержание одного из этих компонентов, используя методы, основанные на свойствах, присущих только данному веществу. Расчет проводят по разности между количеством миллилитров титрантов (одинаковой молярности), затраченных на первое и второе титрование. Например, смеси хлоридов (натрия, калия, кальция) или бромидов (натрия, калия) определяют аргентометрически (индикатор — хромат калия или бромфеноловый синий) по сумме их содержания. В этих же целях для других химических веществ используют методы нитритометрии, броматометрии или другие.

Комплексонометрию применяют тогда, когда один из компонентов смеси представляет собой соль кальция, магния, цинка, ртути или

других тяжелых металлов. При этом используют различные приемы и индикаторы.

Кислотно-основное титрование смесей основано на различии констант диссоциации компонентов. Поэтому данный метод используют при наличии в смеси не только одного, но и нескольких компонентов с кислотно-основными свойствами. При этом можно варьировать индикаторами в следующих случаях:

1) если смесь содержит два компонента, значительно различающихся по основности, то используют два различных индикатора и последовательно титруют вначале один, а затем второй ингредиент. Так, титруют вначале кодеин кислотой с индикатором (метилловым красным), а затем амидопирин (индикаторная смесь метилового оранжевого и метиленового синего);

2) если один из компонентов представляет кислоту, а второй — соль или другое основание, то в одной навеске вначале титруют кислоту, а затем сумму образовавшейся соли или основания. Расчет выполняют по разности количеств затраченных титрованных кислоты и щелочи (например, смесь ацетилсалициловой кислоты с амидопирином);

3) при анализе смеси веществ, одно из которых не растворимо или мало растворимо в воде, используют несмешивающиеся или смешивающиеся растворители (воду и спирт) и соответствующие индикаторы;

4) при количественном определении двухкомпонентных смесей используют метод неводного титрования, применяя два способа. При одном из них титруют каждый из компонентов в том растворителе, в котором проявляются только его кислотные или основные свойства (так можно определять смеси кислоты и основания, кислоты и соли, основания и соли). Второй способ основан на дифференцированном титровании в одном растворителе обоих веществ, имеющих разные константы ионизации (смеси оснований с солями и смесь оснований);

5) последовательное титрование навески вначале в водной, а затем в неводной среде применяют, когда в состав бинарной лекарственной формы входят слабые основания (пуриновые алкалоиды) и алкалоиды с более сильными основными свойствами.

*Количественный анализ смесей после разделения компонентов* чаще используют для многокомпонентных препаратов, проводя разделение с помощью экстракции. При этом многие лекарственные вещества по различию растворимости можно распределить на группы.

Неорганические вещества, как правило, не растворимы в органических растворителях. Оксиды металлов не растворимы в воде, но

растворимы в кислотах, соли большинства неорганических кислот и щелочных и щелочноземельных металлов, а также тяжелых металлов (за исключением сульфата кальция и бария) хорошо растворимы в воде и т. д. Все эти сведения по растворимости тех или иных соединений имеются в НТД и справочной литературе, например во многих справочниках лекарственных препаратов.

Используя различия в растворимости лекарственных веществ, можно разделить компоненты следующими методами:

1) при наличии в смеси веществ, хорошо растворимых и нерастворимых в воде, разделение проводят растворением смеси в воде с последующей фильтрацией. На фильтре остаются нерастворимые вещества. Так отделяют от других компонентов растворимые в воде неорганические соли, соли органических кислот, соли азотсодержащих органических оснований;

2) вещества, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой (хлороформ, эфир), отделяют путем экстракции хлороформом или эфиром;

3) вещества, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот и производных фенолов. Последние предварительным действием щелочей необходимо превратить в водорастворимые феноксиды (феноляты). Затем вещества, нерастворимые в воде, отделяют органическими растворителями, в которых они растворяются;

4) для отделения веществ, растворимых в хлороформе или эфире, от органических оснований последние предварительно нейтрализуют кислотами. Полученные соли оснований остаются в водном растворе;

5) соли органических оснований можно предварительно превратить в основания путем нейтрализации связанных кислот щелочами. Образующиеся органические основания затем экстрагируют хлороформом или эфиром.

Полученные вышеизложенными или другими методами компоненты определяют тем или иным титриметрическим методом. При разделении смесей, содержащих три компонента и более, нередко получают двухкомпонентные экстракты веществ с одинаковой растворимостью. Их анализируют методами осаждения или кислотно-основного титрования, последовательно определяя каждый из компонентов.

В частных статьях изложены и другие методы модификации для разделения и количественного определения лекарственных веществ многокомпонентных смесей с различными нюансами выполнения исследований.

*Расчет содержания в лекарственных формах компонентов, определяемых различными методами титриметрического анализа (прямое, обратное, заместительное, реверсивное титрования), производят определенными приемами для данного способа титрования.*

Когда определение одного компонента в присутствии других доступными методами невозможно, используют различные приемы анализа и варианты расчетов. Наиболее часто в анализе многокомпонентных лекарственных форм применяют варианты определений по разности. Если один ингредиент титруют в сумме с другим, содержание которого определено иным методом, количество анализируемого компонента рассчитывают по определенной формуле. Таких формул предложено несколько для каждого конкретного случая и различных нюансов, возникающих при количественном определении многокомпонентных смесей.

**Физико-химические методы анализа многокомпонентных лекарственных форм.** Эти методы позволяют анализировать двух- и даже трехкомпонентные смеси без предварительного разделения с достаточной точностью. В этих целях практически используют те же методы с определенными модификациями, что и для анализа индивидуальных лекарственных веществ.

*Количественный анализ смесей без предварительного разделения* компонентов выполняют полярографией, спектрофотометрией и другими физико-химическими методами. Наиболее широко используют различные варианты спектрофотометрического метода.

*Количественный анализ смесей* после предварительного разделения компонентов, как правило, используют для многокомпонентных смесей. Растворение смеси основано на различии растворимости ее компонентов и осуществляется теми же способами, что и при титриметрических методах. Для экстракции используют эфир, хлороформ, растворы кислот, щелочей и др.

*Метод экстракционной фотометрии* позволяет выделить вещества из смеси с последующим количественным определением, например, препаратов алкалоидов. При этом возможно сочетание физико-химических методов с химическими.

*Ионообменную хроматографию* используют для разделения органических и неорганических смесей. После разделения на ионообменных колонках количественно определяют индивидуальные вещества титриметрическим или физико-химическими методами.

*Тонкослойную хроматографию (ТСХ)* особенно широко применяют при анализе лекарственных форм, содержащих практически все группы лекарственных веществ. Разделение с помощью ТСХ сочета-

ют с количественным определением непосредственно на хроматограммах или после элюирования веществ, используя для этих целей различные методы:

1) лекарственную форму хроматографируют, проявляют хроматограмму и проводят сравнительную оценку площади пятен анализируемого вещества и стандартного образца (так определяют пуриновые и опийные алкалоиды, токоферолы и др.);

2) сочетание разделения с помощью ТСХ и спектрофотометрического определения непосредственно на хроматограммах применяют для анализа смесей алкалоидов, сульфаниламидов, стероидных гормонов. Однако точность метода сравнительно мала;

3) измеряют интенсивность окраски пятна на хроматограмме, пользуясь денситометрическим методом, а также методами, основанными на измерении интенсивности отражения или флуоресценции. Способ применим для анализа витаминов, гликозидов;

4) элюируют лекарственные вещества из соответствующих зон тонкослойной хроматографии стандартного образца и лекарственной формы. Затем в каждом из элюатов устанавливают концентрацию веществ, используя для этого титриметрические оптические методы, полярографию и др.; объемными методами определяют в элюатах, например, барбитураты. Но чаще анализ веществ в элюатах проводят методами УФ-спектрофотометрии или фотокolorиметрии.

Разделения смесей достигают также с помощью капиллярного зонного электрофореза с флуориметрическим или электрохимическим детектором.

В последнее время для количественного анализа лекарственных форм, как и вообще для фармацевтического анализа, широко используют газожидкостную и жидкостную хроматографии, которые имеют ряд преимуществ перед ТСХ по более широкой аналитической возможности, в том числе и для определения трехкомпонентных смесей лекарственных веществ.

Сочетание химических и физико-химических методов нередко используют для анализа многокомпонентных смесей. Чаще применяют сочетание титриметрических методов с фотометрическими. Так, к салу ацетилсалициловую в смеси с фенацетином и кофеин-бензоатом натрия титруют гидроксидом натрия. Кофеин-бензоат натрия определяют косвенным комплексонометрическим методом, а фенацетин — колориметрическим по реакции с нитритом натрия и тимолом. При анализе смеси эфедрина, папаверина и натрия бензоата используют фотометрический метод для определения эфедрина, остальные компоненты титруют в неводной среде.

Перспективно комбинированное использование нескольких фотометрических методов для анализа многокомпонентных смесей, например сочетание производной и дифференциальной спектрофотометрии, а также ряда других методов.

**Экспресс-анализ лекарственных средств.** Этот вид анализа особенно необходим в аптеках, поскольку изготовление в них лекарств ограничено короткими сроками. Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу, — расход минимальных количеств лекарственных форм, простота и быстрота выполнения, достаточность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства. Поэтому для оценки качества лекарств в аптеках широко используют различные методы как качественного, так и количественного экспресс-анализа, с применением различных химических и физико-химических методов.

*Качественный экспресс-анализ* лекарственных форм отличается от макроанализа тем, что на его выполнение расходуются меньшее количество веществ и реактивов. Анализ растворов и порошков выполняют без предварительного выделения лекарственных веществ, когда наполнители не мешают проведению качественных реакций. Для выделения лекарственного вещества из таблеток, драже, мазей, суппозиторий бывает достаточно перемешивания или растирания с растворителем. При этом используют цветные или осадочные химические реакции на соответствующие катионы, анионы неорганических или функциональные группы органических веществ. Анализ выполняют капельным методом, при котором расходуются от 0,001 до 0,01 г порошка или 1–5 капель жидкости.

Цветные реакции выполняют на фильтрованной бумаге или в фарфоровых чашках, а осадочные — на часовых стеклах. Чувствительность реакций, выполняемых на фильтрованной бумаге, можно повысить, используя такие физические явления, как поверхностное натяжение, капиллярность, адсорбция, диффузия. Например, за счет различия в скорости диффузии растворенных компонентов смеси можно одновременно идентифицировать два или даже три вещества без их разделения. Они образуют с реактивом окрашенные кольца, отличающиеся по цвету и расположенные на различном расстоянии от центра. Избирательность цветных реакций можно повысить обработкой фильтрованной бумаги парами летучих веществ.

Иногда одним реактивом можно обнаружить два ингредиента. Например, действуя окислителями, можно последовательно открывать бромиды и йодиды, раствором хлорида железа (III) — бензоаты и салицилаты и т. д. Можно подобрать реактив, который с одним лекар-

ственным веществом, содержащимся в смеси, образует окрашенное соединение (растворимое или нерастворимое в воде), а с другим выделяет газообразный продукт (действие серной кислоты на смесь, содержащую гидрокарбонат и алкалоиды).

При невозможности выполнения анализа без разделения компонентов используют те же принципы разделения, что и при макроанализе. Они основаны на различии в растворимости веществ. С помощью воды, этилового спирта, ацетона, хлороформа можно разделять смесь, состоящую из веществ, растворимых и нерастворимых в указанных растворителях. Растворы кислот, щелочей, буферные растворы позволяют последовательно извлекать из смеси вещества, различающиеся по кислотно-основным свойствам. Идентификацию выделенных индивидуальных веществ осуществляют теми же реакциями, которыми испытывают на подлинность субстанции.

Качественный экспресс-анализ веществ, содержащихся в мазах, суппозиториях и пастах, обычно выполняют смешиванием и растиранием на стеклянной пластинке с соответствующим реактивом, или препарат предварительно обрабатывают спиртом, бензолом, эфиром или хлороформом для растворения основы — жиров и вазелинов (если первый способ не дает положительных результатов). Можно также из мази или пасты извлекать лекарственное вещество водой или растворами кислот и щелочей при слабом подогревании. Иногда сочетают оба эти способа. Если компоненты нерастворимы в воде, то мазевую основу растворяют в эфире, бензине или хлороформе. Затем фильтруют, и остаток на фильтре растворяют, подбирая для этого соответствующий растворитель. Полученные экстракты анализируют теми же методами, что и сухие или жидкие лекарственные формы.

Для качественного экспресс-анализа в условиях аптеки используют физические и физико-химические методы, которые применяют в обычном анализе в различных модификациях.

Количественный экспресс-анализ выполняют титрометрически или физико-химическими методами, которые также отличаются от проведения макроанализа.

*Титрометрический экспресс-анализ* отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых форм (0,05–0,1 г порошка или 1–3 мл раствора). Это позволяет анализировать лекарственную форму без изъятия, то есть контролировать качество того лекарства, которое отпускается больному. На выполнение анализа затрачивается минимальное время, так как используются методики, не требующие, как правило, процессов извлечения, выпаривания, фильтрования. Навески порошка или объем жидкой лекарственной



формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось не более 2 мл 0,1 М титрованного раствора. Из твердых лекарственных форм вначале получают раствор. При необходимости жидкие лекарственные формы предварительно разбавляют. Навеску мази, если основа не мешает определению, растворяют в 3–5 мл этанола или эфира, а затем титруют. Для уменьшения раствора анализируемого вещества и реактивов в количественном экспресс-анализе используют не только 0,1, но и 0,02 и 0,01 М титрованные растворы. Чтобы упростить расчеты, титрованные растворы готовят точной нормальности (из фиксаналов). При этом используют аналогичные методы, применяемые в макроанализе с акцентом на неразделение компонентов. Для упрощения расчетов можно пользоваться так называемыми факторами титрования ( $\Phi$ ), значение которых вычисляют в процентах и граммах по специальным формулам ( $\Phi = T \cdot 100/a$  и  $\Phi = Tb/a$ ), в которых фактор титрования включает навеску ( $a$ ) и титр исследуемого вещества ( $T$ ). Последующий расчет концентрации ( $K$ ) или массы сводится к вычислению произведения  $\Phi VK$ , а для титрованных растворов с  $K = 1$  — к произведению  $\Phi V$ .

Важным этапом внутриаптечного контроля является оценка качества концентрированных растворов (концентратов). Концентраты подвергаются обязательному количественному анализу во всех аптеках. Они содержат одно лекарственное вещество и анализируются как обычный водный раствор высокой концентрации, который перед определением разбавляют. Для облегчения расчетов титрометрического экспресс-анализа концентратов разработаны специальные таблицы.

И при количественном экспресс-анализе кроме химических используют и *физико-химические методы*, например рефрактометрию. Ее применяют для количественного экспресс-анализа глюкозы, кислот (борной, аскорбиновой, никотиновой), солей неорганических и органических кислот (калия и натрия бромиды, хлориды, йодиды, кальция хлорид и глюконат, калия ацетат, натрия тетраборат, тиосульфат, гидрокарбонат, цитрат, бензоат, салицилат), водорастворимых натриевых солей сульфаниламидов. Более точные результаты достигаются, если концентрация лекарственного вещества выше 5%. Иногда при анализе многокомпонентных смесей рефрактометрию сочетают с титриметрическими методами.

Кроме того, в аптечном количественном экспресс-анализе используют интерферометрический метод, отличающийся от титрометрических небольшим количеством испытуемого объекта. Интерферометрия основана на измерении показателей преломления рас-

творов, но, в отличие от рефрактометрии, измеряется разность показателей преломления  $n$  испытуемого вещества и эталона с известной величиной  $n_0$ . Расчет концентраций в интерферометрическом анализе выполняют по калибровочным графикам или по формуле. Метод применяют для количественного экспресс-анализа неорганических веществ, а также гидрохлоридов алкалоидов (пилокарпина, эфедрина, папаверина) и органических оснований (новокаина, дикаина, димедрола, дибазола) и др.

Для определения веществ, обладающих флуоресценцией, используют количественное флуориметрическое определение, а также фотокolorиметрию или визуальную colorиметрию и дифференциальный фотометрический метод с использованием заменителей растворов сравнения. Последний метод весьма перспективен. Имеются и другие физико-химические методы, которые можно использовать в аптечном количественном экспресс-анализе лекарственных веществ.

По всей видимости, целесообразно взять эти методы на вооружение ветеринарным фармацевтам, а также контролирующим ветеринарным органам, в которых должны быть подготовленные для этого дела специалисты.

## 1.2. СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

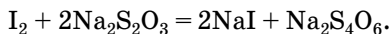
### 1.2.1. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Препараты галогенов.** *Гипохлориты* — препараты солей хлорноватистой кислоты, получают при взаимодействии хлора с гидроксидами щелочных металлов:  $2\text{NaOH} + \text{Cl}_2 = \text{NaClO} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$ . Промышленный способ получения основан на электролизе хлоридов натрия или калия. Испытания на подлинность, количественное определение и применение основаны на окислительных свойствах этих веществ. Основные лекарственные средства: *известь хлорная* (дезинфектант, антисептик, дезодорант), *натрия гипохлорит*, *кальция гипохлорит*.

*Препараты йода* получают из буровых вод и морских водорослей. В ГФ включен йод и раствор йода 5% -ный спиртовой.

*Йод* летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления 113–114°C, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях. Подлинность йода и его лекарственных форм устанавливают реакцией взаимодействия йода и крахмального клейстера с образованием

продукта синего цвета. Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



*Спиртовой раствор йода (5%)* — одно из основных антисептических средств.

На основе йода получены другие антисептики.

*Йодопирон* — смесь комплекса поливинилпирролидона с йодидом калия. Содержит 6–8% йода. Используют в форме 0,1, 0,5 и 1% растворов.

*Йодонат* сходен с йодопироном по составу и действию — водный раствор поверхностно-активных веществ, содержащий около 3% йода.

**Препараты галогенидов.** В эту группу входят препараты бескислородных соединений галогенов: кислота хлористоводородная (соляная), натрия хлорид, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия йодит и калия йодит (по терминологии ГФ XI).

*Кислота хлористоводородная (соляная)* — продукт производства химической промышленности. Получают растворением в воде хлороводорода. В ГФ включены два препарата соляной кислоты: кислота хлористоводородная (плотность 1,222–1,224; объемная доля 24,8–25,2%) и кислота хлористоводородная разведенная (плотность 1,038–1,039; объемная доля 8,2–8,4%). Хлорид-ион можно обнаружить с помощью нитрата серебра или при нагревании с диоксидом марганца. Определяют содержание хлороводорода в препаратах методом нейтрализации, титруя раствором гидроксида натрия в присутствии индикатора метилового оранжевого, а также argentометрическим методом по хлорид-иону. В терапевтических целях используют разведенную соляную кислоту при патологиях желудочно-кишечного тракта.

*Препараты хлоридов, бромидов, йодидов* имеют много общего по физическим свойствам. Натрия хлорид получают из воды озер и морей выпариванием, источники калия хлорида — минералы сильвинит или карналлит, из которых выделяют препарат методом флотации с последующей очисткой. Бромиды получают различными способами, в том числе из бромида железа, являющегося отходом химических производств. Аналогично получают натрия и калия йодиды из йодида железа. По физическим свойствам галогениды представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, соленого вкуса, легко (особенно йодиды) растворяющиеся в воде. Йодиды легко растворяются в этаноле и глицерине, хлориды и бромиды менее растворимы в этих растворителях.

Испытания на подлинность галогенидов основаны на реакциях с соответствующими катионами и анионами (ГФ XI, вып. 1, с. 159).

Катион натрия обнаруживают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в желтый цвет и образованию зеленовато-желтого кристаллического осадка с цинкуранилацетатом в уксуснокислой среде. Соли калия окрашивают бесцветное пламя горелки в фиолетовый цвет; катион калия можно также обнаружить реакцией с винной кислотой по образованию белого кристаллического осадка.

Галогенид-ионы также обнаруживают осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. При этом образуются труднорастворимые соли галогенидов серебра, которые отличаются по окраске и растворимости в растворе аммиака. Бромиды и йодиды также обнаруживают с помощью реакций окисления до свободных галогенов, используя различные окислители. Существуют и другие качественные реакции.

При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы примесей бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов. Примесь броматов обнаруживают добавлением серной кислоты (желтое окрашивание). Аналогично устанавливают примесь йодатов. Примесь тиосульфат- и сульфит-ионов обнаруживают реакцией с раствором йода (в присутствии крахмала — синее окрашивание). Нитрат-ионы регистрируют по реакции образования аммиака с цинковыми или железными опилками в щелочной среде (аммиак окрасивает влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет).

Количественное определение препаратов галогенидов по ГФ выполняют аргентометрическим методом, титруя в нейтральной среде (индикатор хромат калия) хлориды и бромиды. Йодиды определяют методом фаянса в уксуснокислой среде, используя титрант 0,1 М раствор нитрата серебра и адсорбционный индикатор эозинат натрия.

Галогениды широко используют в лечебной практике. Натрия хлорид — основная часть солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей; препарат применяют наружно и внутривенно при различных патологиях. Калия хлорид — антиаритмическое средство и источник ионов калия (при гипокалиемии). Он также входит в состав плазмозамещающих жидкостей. Натрия и калия бромиды назначают в качестве седативных средств. Йодиды применяют при недостатке йода в организме (эндемическом зобе) и некоторых воспалительных патологиях.

**Препараты кислорода, водорода и серы. Кислород.** В промышленности его получают путем фракционного разделения предварительно сжиженного воздуха и электролизом воды. Как лекарственное

средство кислород включен в ГФ. Представляет собой газ. Перед использованием с лечебной целью его подвергают очистке, пропуская через раствор щелочи, а затем через воду.

Для отличия кислорода от других газов, например азота закиси, его смешивают с оксидом азота. Смесь газов окрашивается в оранжево-красный цвет (азота закись окраски не дает).

Все способы количественного определения кислорода основаны на взаимодействии с легко окисляющимися веществами. ГФ рекомендует для этого медь (ГФ XI, с. 350), которая, окисляясь кислородом, образует оксид меди, реагирующий с содержащимися в растворе хлоридом аммония и аммиаком.

В аптеках кислород хранят в баллонах объемом 27–50 л, вмещающих 4–7,5 м<sup>3</sup> газа под давлением 10–15 Па (100–50 тм). Баллоны, содержащие кислород, окрашены в синий цвет. Резьбу редуктора баллона нельзя смазывать жиром или органическими маслами (возможна вспышка от взаимодействия струи кислорода с органическим веществом). Смазкой служит тальк. Из аптек кислород отпускают в специальных подушках. Применяют для вдыхания при болезнях, сопровождающихся кислородной недостаточностью, однако используют в виде карбогена — смесь 95% кислорода и 5% диоксида углерода.

**Вода.** В фармацевтической практике используют: воду очищенную, воду для инъекций и воду для инъекций в ампулах (рН 5,0–7,0).

*Воду очищенную* получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом и другими способами. Ее испытывают на чистоту в соответствии с требованиями ФС; рН определяют потенциометрическим методом. Сухой остаток не должен превышать 0,001%. Его устанавливают выпариванием досуха 100 мл воды. Затем высушивают при 100–150°C до постоянной массы, взвешивают и рассчитывают его массовую долю (%). Испытание на восстанавливающие вещества выполняют путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из 100 мл воды, 2 мл разведенной серной кислоты и 1 мл 0,01 М свежеприготовленного раствора перманганата калия. Должно сохраняться розовое окрашивание.

Содержание нитратов и нитритов регистрируют по отрицательной реакции с 1 мл дифениламина в концентрированной серной кислоте (не должно появляться голубое окрашивание). При проведении испытания к 5 мл воды осторожно прибавляют указанный объем реактива.

Испытания на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы проводят в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с. 165) «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Воду очищенную применяют для приготовления неинъекционных лекарственных средств. Используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, не изменяющих свойств воды и защищающих от микробного загрязнения. Согласно инструкции МЗ СССР № 96 от 03.04.1991 г. вода очищенная, простерилизованная в течение 8 мин при 120°C, имеет срок годности 30 сут. при 25°C.

*Вода для инъекций* должна выдержать испытания для воды очищенной и быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Ее подвергают испытанию на пирогенность (ГФ XI, вып. 2, с. 183) и механические включения (инструкция И 42–3–85). Срок хранения не более 24 ч.

Воду для инъекций выпускают в емкостях (ампулах) из нейтрального стекла по 1, 2, 3, 5, 10, 20 мл, которые стерилизуют при 120°C 20 мин. НТД предъявляют самые высокие требования к ее качеству. Она не должна давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы. Требования к pH среды, содержанию сухого остатка, восстанавливающих веществ, диоксида углерода, нитратов и нитритов, аммиака такие же, как для воды очищенной. Испытания на пирогенность и механические включения выполняют по аналогии с водой для инъекций. Кроме того, устанавливают стерильность и соблюдают другие требования к ампулированным инъекционным растворам (ГФ XI, вып. 2, с. 140). Используют для тех же целей, что и воду для инъекций. Срок годности 4 года.

В ряде случаев, в том числе и при получении воды очищенной, определяют не каждую из органических примесей, а используют унифицированный показатель чистоты в отношении органических растворителей, названный «общий органический углерод». Для этого применяют специальные анализаторы углерода, принцип работы которых основан на высокотемпературном каталитическом окислении пробы до диоксида углерода и последующем его восстановлении до метана, количество которого измеряют на пламенно-ионизационном детекторе (используют в Японии).

**Препараты пероксида водорода.** Различают жидкие (3% -ный раствор) и твердые (магния пероксид, гидроперит) препараты пероксида водорода. В ГФ включены: *раствор водорода пероксида и магния пероксид*, применяют и гидроперит. Магния пероксид выделяет пероксид водорода при растворении в растворах минеральных кислот:  $\text{MgO}_2 + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ; гидроперит образует водорода пероксид в воде. Производство водорода пероксида осуществляют электролизом 40–68% растворов серной кислоты при 5–8°C. Таким образом получают разбавленные растворы препарата, которые при перегонке

в вакууме при 70°C доводят до концентрации 30–60%. Мировое промышленное производство (до 80%) водорода пероксида осуществляют путем автоокисления воздухом производных алкилантрагидрохинонов — 2-этил-, 2-третбутил- и 2-пентилантрагидрохинонов. Магния пероксид получают при взаимодействии оксида магния с водорода пероксидом, а гидроперит — при взаимодействии эквимолекулярных количеств мочевины и водорода пероксида с добавлением 0,08%-ного раствора лимонной кислоты (консервант).

*Водорода пероксид* — очень слабая кислота, проявляющая как окислительные, так и восстановительные свойства. Устойчива в чистом виде в водных растворах, однако присутствие солей тяжелых металлов, диоксида марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, даже попадание пылинок и соприкосновение с шероховатой поверхностью резко ускоряют процесс ее разложения и, если растворы имеют высокую концентрацию, может произойти взрыв.

Для установления подлинности препаратов водорода пероксида используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире. Количественную оценку твердых и жидких препаратов проводят, используя либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода пероксида.

Количественное определение водорода пероксида выполняют перманганатометрическим методом в кислой среде или йодометрическим методом. Препарат должен содержать 2,7–3,3% водорода пероксида. Для количественного определения магния пероксида проводят перманганатометрическое титрование. Препарат должен содержать 25% магния пероксида. Содержание водорода пероксида в таблетках гидроперита устанавливают йодометрическим титрованием. Таблетка массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г водорода пероксида.

Хранят препараты водорода пероксида в хорошо укупоренной таре в защищенном от света месте. Раствор водорода пероксида и гидроперит используют как антисептики, а магния пероксид — при желудочно-кишечных заболеваниях.

**Натрия тиосульфат.** Источник получения натрия тиосульфата — сульфиды и полосульфиды, которые подвергают окислению диоксидом серы или кислородом. Получают и путем сплавления его кальциевой соли с сульфатом натрия.

Фармакопейный натрия тиосульфат представляет собой кристаллогидрат. Он очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле. Препарат дает характерные реакции на натрий-ион, его обнаруживают по образованию опалесценции (вследствие выде-

ления серы) и появлению запаха (диоксида серы) при добавлении к раствору препарата соляной кислоты. Для испытания подлинности и количественного определения используют окислительно-восстановительную реакцию натрия тиосульфата с йодом.

Поскольку препарат назначают, в том числе внутривенно, в высоких дозах, его тщательно проверяют на чистоту. В соответствии с требованиями ГФ и ФС устанавливают прозрачность и цветность 30%-ного раствора, щелочность 10%-ного раствора, допустимое количество примесей хлоридов, сульфидов, сульфитов и сульфатов, кальция, тяжелых металлов, железа, мышьяка и селена.

Хранят в хорошо закупоренной таре, учитывая, что в сухом тяжелом воздухе он выветривается, а во влажном слегка расплывается, при 50°C плавится в кристаллизационной воде.

Препарат используют как противотоксическое (антидотное) и десенсибилизирующее средство при отравлениях цианидами, ртутью, мышьяком, таллием, свинцом и при аллергических состояниях.

**Сера.** Встречается в свободном состоянии (самородная сера) и в виде минералов, содержащих помимо серы и другие элементы. В лечебной практике применяют *серу очищенную* и *серу осажденную*.

Серу очищенную получают из серного цвета (самородная руда) путем тщательной очистки от примесей, особенно от токсичных — сульфида мышьяка, сернистой и серной кислот. Серу осажденную получают путем тщательного размалывания очищенной серы или кипячением в присутствии гидроксидов. Сера очищенная нерастворима в воде, мало растворима в эфире, а сера осажденная нерастворима в воде, растворима в жирных маслах (при нагревании на водяной бане) и при кипячении в смеси с раствором гидроксида натрия и этанола.

Установить подлинность серы можно по запаху оксида серы, образующегося при горении, и характерной (синей) окраски пламени. Раствор серы в горячем пиридине от добавления нескольких капель раствора гидрокарбоната натрия после кипячения окрашивается в голубой или зеленый цвет. Препарат подвергают испытанию на наличие мышьяка, селена, сульфидов и др. Количественное определение серы основано на растворении навески в избытке 0,5 М спиртового раствора гидроксида калия (образуется полисульфид калия). При добавлении пергидроля последний окисляется до сульфата, который затем титруется 0,5 М раствором соляной кислоты.

Хранят в хорошо закупоренной таре в сухом месте. Используют наружно в виде мазей, присыпок при лечении различных кожных заболеваний. Действие серы основано на взаимодействии с органическими веществами. Образующиеся при этом сульфиды и пентатиновая



кислота проявляют противомикробную и противопаразитарную активность. Внутрь назначают в качестве противоглистного средства при энтеробиозе и как легкое слабительное.

**Препараты натрия и висмута. Натрия нитрит.** Промышленный способ получения натрия нитрита основан на использовании отходов азотной кислоты, а также на восстановлении расплавленного нитрата натрия свинцом.

Препарат легко растворим в воде, трудно — в этаноле. Водные растворы слабощелочной реакции (рН 9,0) проявляют как окислительные, так и восстановительные свойства. Препарат дает положительные реакции на натрий-ион, для этого используют дифениламин в кислой среде. От действия разведенной серной кислоты растворы препарата разлагаются с выделением красно-бурых паров диоксида азота.

Количественное определение основано на восстановительных свойствах препарата при взаимодействии с избытком титрованного раствора перманганата калия в кислой среде.

Препарат гигроскопичен, легко окисляется на воздухе, поэтому требует соответствующих условий хранения.

Назначают внутрь, подкожно, внутривенно как коронарорасширяющее средство при стенокардии.

**Препараты соединений висмута. Висмута нитрат** основной получают окислением свободного от примесей металлического висмута концентрированной азотной кислотой. Фармакопейный препарат практически нерастворим в воде и этаноле, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет вследствие гидролиза с образованием азотной кислоты и гидроксида висмута. Растворим в кислотах (азотной, соляной).

Подлинность препарата устанавливают прокаливанием, которое приводит к разложению с образованием желто-бурых паров (диоксида азота) и желтого остатка (оксида висмута).

Количественное определение выполняют комплексонометрическим методом в нагретой азотной кислоте, титруя 0,05 М раствором трилона Б в присутствии индикатора пирокатехинового фиолетового.

Учитывая непостоянство состава препарата, расчет содержания проводят по оксиду висмута, которого должно быть 79–82%.

Хранят в хорошо укупоренной таре, в темном месте. При доступе влаги и света он постепенно гидролизуетсся с образованием азотной кислоты и оксидов азота.

Применяют как вяжущее и частично антисептическое средство при желудочно-кишечных заболеваниях.

### **Уголь, карбонаты и гидрокарбонаты. Уголь активированный.**

Уголь получают сжиганием органических веществ при слабом доступе воздуха. При сжигании дерева получают древесный, а при сжигании животных тканей (костей и др.) — животный уголь. Первый содержит до 90% углерода, второй — 7–10% углерода и до 80% золы (в основном фосфата кальция). Для получения угля активированного, применяемого для лечения, его обрабатывают перегретым паром (при 900°C). Высокая адсорбционная способность угля активированного обусловлена наличием пор, которые классифицируют на супермикропоры (0,6–0,7 нм), микропоры (0,8–1,6 нм), мезопоры (1,7–200 нм) и макропоры (более 200 нм). В микропорах и супермикропорах, соизмеримых с размерами адсорбируемых молекул, механизм адсорбции сводится к объемному заполнению. В мезопорах происходит последовательное образование адсорбционных слоев, которое завершается заполнением пор по типу капиллярной конденсации. Макропоры служат транспортными каналами, подводящими молекулы поглощаемых веществ к адсорбционному пространству зерен угля. В целом адсорбционная поверхность 1 г угля активированного высокого качества достигает 1000 м<sup>2</sup>.

К препарату предъявляют высокие требования по чистоте. Устанавливают нейтральность водного извлечения из препарата, допустимое содержание необугливших веществ: растворимых в воде — не более 1%, растворимых в разведенной соляной кислоте — не более 3%. Не допускается содержание сульфидов и цианидов. Нормируют допустимое содержание примесей хлоридов (0,008%), сульфатов (0,02%), тяжелых металлов (0,001%), железа (0,01%), мышьяка (0,0001%), а также степень измельчения, потерю массы при высушивании (не более 10%), остаток после прокаливании (не более 4%).

Качество угля активированного обусловлено его адсорбционной способностью, которую по ГФ устанавливают с помощью 0,15%-ного раствора метиленового синего. Этот раствор (16 мл) смешивают с 0,1 г высушенного при 120°C до постоянной массы угля, взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат должен быть бесцветным или почти бесцветным.

**Карбонаты и гидрокарбонаты.** В лечебной практике нашли применение калиевые, натриевые и литиевые соли угольной кислоты.

Угольная кислота образует два ряда солей: средние (карбонаты) и кислые (гидрокарбонаты). В ГФ включен *натрия гидрокарбонат*.

Испытания этих солей на подлинность основаны на химической реакции разложения минеральной кислотой (например, соляной). Важно в условиях аптеки отличить натрия карбонат от натрия

гидрокарбоната, учитывая сходство физических и химических свойств. Для этого к раствору соли добавляют индикатор фенолфталеин. При этом 0,1 М раствор карбонатов приобретает красное окрашивание, а аналогичный раствор натрия гидрокарбоната остается бесцветным или становится слабо-розовым.

Получают гидрокарбонат при насыщении очищенного кристаллического карбоната натрия диоксидом углерода.

Подлинность натрия гидрокарбоната устанавливают по наличию иона натрия и гидрокарбонат-иона. Последний обнаруживают по реакции разложения разведенной кислотой и выделению пузырьков газа.

Количественное определение проводят титрованием (предварительно прокипяченного раствора препарата) 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Аналогичные способы используют для испытания на подлинность и для количественного определения карбонатов (калия, лития).

Натрия гидрокарбонат хранят в хорошо закупоренных банках. Во влажном воздухе он медленно теряет диоксид углерода и переходит в карбонат натрия.

Применяют как антацидное средство и наружно для полосканий и ингаляций (0,5–2% -ные растворы).

Используют и *лития карбонат*. Способы его испытаний аналогичны гидрокарбонатам.

Применяют для лечения подагры и для растворения почечных камней, а также как нейролептическое средство.

**Препараты бора.** В качестве лечебных средств из этих элементов применяют соединения бора: *кислоту борную* и *натрия тетраборат*. Источник их получения — природные минералы, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. Лекарственный препарат кислоты борной обычно получают разложением буры или борокальцита горячим раствором соляной кислоты. Натрия тетраборат получают действием раствора карбоната натрия (при нагревании) на кислоту борную или минерал борокальцит.

Оба препарата растворимы в воде, кислота борная еще и в этаноле.

Подлинность препаратов бора устанавливают по реакции образования в присутствии этанола бороэтилового эфира. Если смесь поджечь, этанол горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

Для количественного определения используют кислотные свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората, применяя методы титрования. Препараты назначают в качестве антисептических средств.

**Препараты кальция, магния, бария, цинка и ртути. Препараты соединений магния.** Применяют в лечебной практике в виде магния оксида, магния карбоната основного, магния сульфата и др.

Для получения препаратов магния используют минералы (магнезит, эпсомит, кизерит, доломит), а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния. В земной коре содержится 2,1% магния (по массе).

Магния сульфат легко растворим в воде, нерастворим в спирте, а магния оксид и магния карбонат основной практически нерастворимы в воде и в этаноле, но растворимы в разведенных кислотах.

Испытания на подлинность магния оксида и магния карбоната основного проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах (соляной) и добавления к растворам гидрофосфата натрия и раствора аммиака (выпадает белый осадок фосфата магния-аммония, растворимый в уксусной кислоте). Эта реакция одновременно подтверждает наличие карбонат-иона.

Количественное определение проводят прямым комплексонометрическим методом с использованием индикатора кислотного хром-черного специального и титранта — 0,05 М раствора трилона Б (красно-фиолетовая окраска раствора переходит в синюю).

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре, поскольку они легко взаимодействуют с влагой воздуха.

Магния окись и магния карбонат основной применяют в качестве антацидных средств (при повышенной кислотности желудка), а магния сульфат — как слабительное, желчегонное, седативное, противосудорожное и спазмолитическое средство.

**Препараты соединений кальция.** Фармакопейный *кальция хлорид* получают обработкой мела или мрамора соляной кислотой:  $\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} = \text{CaCl}_2 + \text{CO}_2\uparrow + \text{H}_2\text{O}$ . Препарат хорошо растворим в воде, растворы нейтральные; растворим в этаноле. Наличие иона кальция устанавливают по окрашиванию бесцветного пламени горелки в кирпично-красный цвет и образованию белого осадка при добавлении оксалата аммония к раствору препарата.

Количественное определение выполняют комплексонометрическим методом. В его основе — тот же процесс, что и при определении солей магния. Кроме того, препарат можно определять и по аниону аргентометрическим методом.

При хранении следует учитывать высокую гигроскопичность.

Применяют (внутри и внутривенно) в качестве противоаллергического, противовоспалительного, кровоостанавливающего, детоксицирующего, диуретического средства.

**Препараты солей бария.** В лечебной практике используют два препарата: *бария сульфат* (для рентгеноскопии) и *адсобар* (антидот). Для получения препаратов минералы (барит — тяжелый шпат) превращают в растворимую соль — хлорид бария, на который действуют сульфатом натрия или магния.

Препараты практически нерастворимы в воде и ни в одном из общеизвестных растворителей.

На подлинность испытывают путем превращения в карбонаты кипячением в растворе карбоната натрия. Осадок отфильтровывают, промывают водой, и фильтрат испытывают на наличие сульфат-ионов (используя реактив — раствор хлорида бария), обрабатывая соляной, а затем разведенной серной кислотой.

При испытании на чистоту уделяют внимание обнаружению солей бария, растворимых в воде (хлориды) или в кислотах (сульфиды, карбонаты), поскольку при всасывании они могут вызвать тяжелое отравление организма.

**Препараты соединений цинка.** В ГФ включены два неорганических препарата цинка: цинка оксид и цинка сульфат. Основным источником их получения — очищенный от примесей металлический цинк. По физическим свойствам препараты отличаются друг от друга, поскольку один является оксидом, а другой — солью.

Цинка оксид практически нерастворим в воде, растворим в растворах кислот, щелочей и аммиака. Цинка сульфат легко растворим в воде (кислая реакция раствора). Оба препарата практически не растворимы в этаноле.

Перед испытанием на подлинность цинка оксид превращают в соль, растворяя в серной кислоте. Наличие иона цинка в обоих препаратах устанавливают по образованию белого осадка сульфида цинка, не растворимого в уксусной кислоте и легко растворимого в разведенной соляной кислоте (реакцию проводят в нейтральной среде). Реакция позволяет отличать цинк от других тяжелых металлов, образующих сульфиды черного цвета.

Количественное определение препаратов проводят комплексонометрическим методом по аналогии определения магния и кальция.

Цинка оксид применяют наружно в качестве вяжущего, подсушивающего и антисептического средства. Растворы цинка сульфата (0,1–0,25%) используют в качестве вяжущего и антисептического средства в глазной, отоларингологической и урологической практике.

**Препараты соединений ртути.** Ртуть образует два ряда солей: соли ртути (I), имеющие катион  $(\text{Hg}_2)^{2+}$ , и соли ртути (II), имеющие катион  $\text{Hg}^{2+}$ . Каждая из этих форм образует оксиды. В настоящее время

сохранили свое значение три препарата ртути: *ртути оксид желтый*, *ртути амидохлорид* и *ртути дихлорид*. Ртути дихлорид получают при нагревании до 335–340°C смеси паров ртути и газообразного хлора:  $\text{Hg} + 2\text{Cl} = \text{HgCl}_2$ . Из ртути дихлорида получают другие соединения ртути. Физические свойства препаратов отличаются друг от друга.

Ртути оксид желтый и ртути амидохлорид практически не растворимы в воде, этаноле, эфире. В кислотах первый легко растворим, а второй растворим. Ртути дихлорид растворим в воде, кислотах, эфире, легко — в этаноле.

Для идентификации солей ртути можно использовать различные химические реакции. ГФ рекомендует реакции осаждения растворами йодида калия, сероводорода или сульфида натрия и раствором гидроксида натрия. Для установления подлинности и количественной оценки наиболее часто применяют реакцию с йодидом калия (образуется ярко-красный осадок дийодида ртути). Подлинность ртути оксида желтого устанавливают после растворения в разведенной соляной кислоте, а ртути амидохлорида — после растворения в разведенной азотной кислоте.

Количественное определение ртути оксида желтого и ртути амидохлорида проводят методом нейтрализации, используя основные свойства этих препаратов, которые они проявляют при растворении в йодиде калия. Выделившиеся гидроксид калия и аммиак титруют раствором соляной кислоты. Для количественного определения дихлорида ртути ГФ рекомендует реакцию восстановления. В качестве восстановителя используют формальдегид в щелочной среде. Выделившуюся ртуть определяют, окисляя избытком йода в присутствии йодида калия.

Препараты ртути хранят в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, защищенных от света: по списку А — дихлорид (сулема); по списку Б — ртути оксид желтый и ртути амидохлорид. Все исследования и манипуляции с препаратами проводят под тягой.

Нерастворимые соли ртути используют в виде мазей в глазной практике (ртути оксид желтый 1–2% -ный) и при заболеваниях кожи (ртути амидохлорид 10% -ный) как антисептические и противовоспалительные средства. Растворы сулемы, ранее использовавшиеся в разведении 1:1000 для дезинфекции белья, одежды, инструментария, в настоящее время не применяют. В то же время раствор дихлорида ртути в органических лигандах под названием «Витурид-В» проявляет выраженное противоопухолевое и умеренное противовирусное и антимикробное действие. В этих целях его испытывают в ветеринарии для лечения плотоядных.

**Препараты меди и серебра.** *Препараты соединений меди.* В ГФ включен меди сульфат (II). Его получают действием серной кислоты на металлическую медь в присутствии окислителей. Этот способ лежит в основе промышленного получения препарата.

Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя используют железную пластинку, которая при соприкосновении с растворами меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди.

Количественное определение основано на восстановлении катиона меди (II) до меди (I), или применяют комплексонометрический метод.

Меди сульфат применяют в качестве наружного антисептического вяжущего и прижигающего средства (0,25% -ный раствор) в глазной и урологической практике, а также как антигельминтное средство при мониезиозе.

*Препараты соединений серебра.* В практике используют *серебра нитрат* и коллоидные препараты: *колларгол* и *протаргол*. Применяют и *ионное серебро*.

Нитрат серебра получают воздействием на металлическое серебро избытка азотной кислоты. При этом серебро окисляется с образованием соли. Препарат легко растворяется в воде с образованием нейтральных растворов. Для испытания подлинности серебра нитрата используют те же методы, что и для меди сульфата: восстановление и способность к комплексообразованию. Серебро восстанавливается из аммиачного раствора серебра нитрата при нагревании с раствором формальдегида.

Количественно препарат определяют тиоцианатометрическим (роданометрическим) методом.

Хранят по списку А в хорошо укупоренной таре.

Назначают наружно как антисептик (1–2% -ные водные растворы).

Ионное серебро получают специальными ионаторами, например, Кульского и др., в водной среде. Препарат проявляет антимикробное, противовирусное действие. Назначают наружно или ингаляционно.

**Препараты железа и его соединений.** В клинике применяют железа сульфат (II), который получают, растворяя избыток восстановленного железа в 25–30% -ном растворе серной кислоты при нагревании до 80°C. Препарат легко растворим в воде (слабокислая реакция раствора). ГФ рекомендует для обнаружения катиона железа реакцию образования синего осадка турбулевого сини при действии гек-

сацианоферрата калия. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

Для количественного определения используют реакцию окисления ионов железа (II) в ионы железа (III) с помощью титрованного раствора перманганата калия. Простым методом определения железа (II) является периметрия. Фотометрический метод основан на образовании окрашенного комплекса железа (II) с о-фенантролином. Оптическую плотность измеряют при 508 нм. Определение общего содержания железа в лекарственных средствах и установление его примеси проводят методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии или мессбауэровской спектроскопией.

Препарат(ы) хранят в хорошо укупоренной таре в сухом месте.

Из препаратов железа известны его сочетания с сахаром — ферум-лек (железо с мальтозой) для внутривенного применения при гипохромных анемиях и целый ряд лекарственных форм, в которые входят железо (II) и железо-ионы (III): феррокомплекс (железо с аскорбиновой кислотой); таблетки феррокаль; ферроглюкин и др.

**Препараты комплексных соединений.** В медицинской практике используют некоторые комплексные соединения железа, платины, золота:

- *натрия нитропруссид* (нанипрус), представляющий собой натрия нитрозилпентоцианоферрат, проявляющий гипотензивное действие. Выпускают в ампулах (сухой порошок для растворения в воде для инъекций). Вводят внутривенно;
- *платин* — оказывает противоопухолевое действие. Хранят по списку А;
- *кризанол* — смесь из 70% ауротиопропанол сульфоната кальция и 30% глюконата кальция. Содержит 33,5% золота. Применяют внутримышечно 5% -ную взвесь в масле для инъекций при лечении ревматоидного артрита, красной волчанки.

**Препараты, содержащие радиоактивные изотопы (радиофармацевтические препараты).** Применение радиоактивных препаратов в медицине.

Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм. Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определенных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности излучения с помощью счетчика (радиометра). Из организма эти препараты выводятся



постепенно через желудочно-кишечный тракт (до 90%) или через почки до (10%), значительно реже — через слизистую оболочку рта, кожу, потовые и молочные железы. Эти свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих бета- и альфа-излучением, в качестве диагностических (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени и др.) и лечебных средств (злокачественные образования).

*Единицы измерения и константы.* Единицей измерения радиоактивности в единицах СИ является беккерель (Бк). 1 Бк равен одному распаду в секунду. В ГФ XI использованы единицы: милликюри (мкюри — мКи), составляющая 0,001 Ки, и микрокюри (мккюри — мкКи) — 0,000001 Ки; 1 Ки =  $3,7 \cdot 10^{10}$  Бк; 1 Бк =  $2,703 \cdot 10^{-11}$  Ки; 1 мКи = 37 МБк (мегабеккерель); 1 МБк =  $10^6$  Бк.

Единицей измерения энергии ионизирующих излучений в единицах СИ является джоуль (Дж). Энергию радиоактивного излучения отдельных частиц обычно измеряют в мегаэлектронвольтах (МэВ); 1 МэВ =  $1,6 \cdot 10^{-13}$  Дж = 0,16 пДж.

Для оценки качества радиофармацевтических препаратов устанавливают их подлинность и измеряют активность. С этой целью используют следующие параметры и константы: период полураспада; удельную активность — отношение активности радионуклида в препарате к массе препарата или к массе элемента; объемную активность — отношение активности радионуклида в препарате к объему препарата.

С помощью радионуклидного анализа проверяют радионуклидную чистоту — отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата (%) и радиохимическую чистоту — отношение активности радионуклида в основном химическом веществе препарата к общей активности радионуклида в этом препарате (%). Устанавливают также наличие нуклидных примесей — примесей других радионуклидов как того же, так и других элементов (%) и радиохимических примесей — примесей других химических соединений, содержащих тот же радионуклид, что и основное вещество (%).

*Особенности стандартизации радиоактивных препаратов.* Особенности качественной и количественной оценки радиоактивных препаратов заключаются в использовании не только химических и физико-химических методов, но и радиометрического анализа. Расчет содержания радиоактивных элементов весьма сложен. Поэтому для качественного и количественного анализов радиофармацевтических препаратов используют сравнительный способ расчета активности испытуемого препарата и образца источника излучения (эталоны)

в идентичных условиях. Так определяют удельную и относительную активности по сравнению с эталоном.

Для выполнения испытаний берут обычно доли миллилитра радиофармацевтического препарата, учитывая высокую их стоимость, малый объем выпуска, необходимость специальных условий для выполнения анализа (радиоактивной защиты). Поэтому методы, рекомендуемые для контроля ГФ XI и другими фармакопеями мира, должны давать возможность получения надежных результатов при проведении испытаний малых количеств и в короткие сроки вследствие непродолжительных сроков годности.

В медицинской практике применяют около 50 радиофармацевтических препаратов, на которые имеются ФС и ВФС, в которых отражены особенности, предъявленные к качеству этих средств. В ГФ XI (вып. 1, с. 55) в общей статье «Радиоактивность» приведены термины и определения, единицы активности и энергии, основные ядерно-физические характеристики радионуклидов, особенности состава и свойств радиофармацевтических препаратов, а также методы их контроля и способы защиты от облучения.

*Фармакопейные радиоактивные препараты.* В ГФ включены инъекционные растворы радиоактивных препаратов: *раствор натрия фосфата*, меченного по фосфору  $^{32}\text{P}$  ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4^{32}\text{P}$ ), и раствор натрия *о-йодгиппурата*, меченного по йоду  $^{131}\text{I}$ . Их стандартизация осуществляется в соответствии с требованиями общей статьи ГФ XI и частными ФС.

Эти и другие растворы применяют для диагностики и лечения в соответствующих дозах, соблюдая необходимую технику безопасности (в условиях, предохраняющих от излучения).

Растворы радиоактивных препаратов упаковывают и хранят согласно НТД и специальным правилам. Их выпускают не только во флаконах, закрытыми герметично, но и в специальных защитных контейнерах. Хранят такие растворы по списку А в специальных шкафах для радиоактивных веществ, строго соблюдая правила, изложенные в НТД.

## 1.2.2. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

### 1.2.2.1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛКАНЫ)

**Предельные углеводороды и их галогенопроизводные.** *Препараты предельных углеводородов.* Предельные (насыщенные) углеводороды, или алканы, представляют собой гомологический ряд соединений углерода с водородом с общей формулой  $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ . Эти соединения

входят в состав природного газа, нефти и др. Их физические свойства зависят от числа атомов углерода в молекуле. Низшие члены этого ряда — метан, этан, пропан, бутан — газообразные вещества; от пентана  $C_5H_{12}$  до гептадекана  $C_{17}H_{36}$  — жидкости при (20°C); при более высоких содержаниях углерода — твердые тела.

В лечебной практике применяют некоторые смеси жидких и твердых предельных углеводородов: *масло вазелиновое, вазелин, парафин твердый*. Источником их получения служит фракция нефти, содержащая смазочные (соляровые) масла. Перед использованием их подвергают очистке.

Свойства этих препаратов зависят от числа атомов углерода. Масло вазелиновое — бесцветная маслянистая жидкость, вазелин — мажеобразная масса белого или желтого цвета, парафин — плотная просвечивающаяся масса белого цвета. При температуре 20°C не имеют запаха и вкуса. Растворимы в эфире, хлороформе, бензине. Смешиваются с жирами и жирными кислотами.

Подлинность подтверждают, проверяя физические константы (температуру плавления, плотность и др.). При испытании чистоты устанавливают отсутствие примесей.

В отличие от животных жиров, препараты устойчивы при хранении: не окисляются, не прогорают, не омыляются щелочами, стойки к воздействию кислот.

Используют в качестве индифферентной основы для приготовления различных лекарственных форм (мазей, паст, суспензий и др.), а парафин — в физиотерапии.

*Препараты галогенопроизводных углеводородов.* Это углеводороды, в молекулах которых один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом). Наиболее широко среди них применяют *хлорэтил, фторотан, хлороформ*. Первый получают в промышленных условиях при введении галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или другого алифатического соединения. Фторотан получают путем бромирования 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана (при 465°C). Хлороформ получают электролизом хлорида натрия в присутствии этилового спирта или ацетона.

По физическим свойствам это прозрачные, бесцветные, летучие жидкости с низкой температурой кипения (хлорэтил — 12–13°C; фторотан — 49–51°C, хлороформ — 59,5–62°C). Мало растворимы в воде, но смешиваются со спиртом и эфиром, а хлороформ и фторотан — со многими эфирными и жирными маслами.

Для открытия в них хлоридов используют раствор нитрата серебра, а также реакцию, основанную на образовании окрашенного в крас-

но-фиолетовый цвет соединения после нагревания со смесью 10% -ного раствора гидроксида натрия и пиридина.

Количественное определение выполняют с помощью дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующей аргентометрией образовавшегося галогенид-иона (хлорэтил, хлороформ).

Хранят в склянках оранжевого стекла, тщательно закупоренными.

Используют для ингаляционного наркоза и местно (хлороформ).

**Спирты.** В фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт — *этиловый* и трехатомный — *глицерин*. Спирт этиловый получают брожением, а глицерин — омылением жиров.

В ГФ включены статьи на спирт этиловый 95, 90, 70, 40% -ный и глицерин.

Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой и большинством органических растворителей, глицерин — с водой и этанолом, но практически нерастворим в эфире и жирных маслах.

Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой. Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа.

Подлинность глицерина устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, калия гидросульфата).

Количественное определение спирта этилового в жидких лекарственных формах по требованиям ГФ XI (вып. 1, с. 26) устанавливают по плотности отгонов или температуре кипения водно-спиртовых примесей. Для количественного определения глицерина можно использовать реакцию образования сложного эфира.

Спирт этиловый используют наружно как антисептик, для получения лекарственных растворов и в качестве наркотического средства для крупного рогатого скота и овец.

**Альдегиды и их производные.** Препараты альдегидов. В фармацевтической практике используют 40% -ный *раствор формальдегида (формалин)* и *хлоралгидрат*. Синтезируют препараты альдегидов окислением первичных спиртов. Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха и окислением метана. Хлоралгидрат можно получить электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия.

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой

или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ГФ рекомендует использовать салициловую кислоту (красное окрашивание). Подлинность хлоралгидрата устанавливают по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия; выделившийся при этом хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или цветным реакциям.

Количественное определение формальдегида и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод при этом образует гипойодит (сильный окислитель). Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия.

При определении степени чистоты формалина устанавливают предельное содержание в нем муравьиной кислоты (метод нейтрализации). По ГФ допускается ее содержание не более 0,2%.

Раствор формальдегида используют как дезинфицирующее, а хлоралгидрат — как снотворное, противосудорожное и наркотическое средство.

**Гексаметиленetetрамин** — это гетероциклическое соединение, производное 1,3,5-триамина. Источник его получения — раствор формальдегида. По фармакопее его подвергают очистке активированным углем. Препарат хорошо растворим в воде, очень мало — в эфире. Характерное свойство — способность возгоняться без плавления. В воде имеет щелочную реакцию.

Идентифицируют препарат по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании с разведенной серной кислотой. Если затем добавить избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака. Количественно определяют йодометрическим методом — образует с йодом малорастворимый полийодид.

Хранят в хорошо закупоренной таре при температуре не выше 20°C. Нельзя стерилизовать в растворах.

Применяют внутрь и внутривенно (в форме 40%-ного раствора) как химиотерапевтическое средство.

**Карбоновые кислоты и их соли. Общая характеристика.** Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт окисления спиртов, не связанный с разрушением углеродной цепи.

**Препараты солей карбоновых кислот.** В фармации используют *калия ацетат, натрия оксibuтират, натрия цитрат для инъекций, кальция лактат, кальция глюконат.*

Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия. Источником синтеза натрия оксибутирата является  $\gamma$ -бутиролактон, который в промышленности синтезируется из 1,4-бутандиола. Для получения натрия цитрата нейтрализуют (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты (очистка от примесей — перекристаллизация из спирта). Кальциевые соли молочной и глюкуроновой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция.

Соли щелочных металлов (калия ацетат, натрия оксибутират, натрия цитрат) легко растворимы в воде; кальциевые соли медленно растворимы в холодной воде, но в кипящей воде их растворимость улучшается.

Для испытания подлинности с помощью соответствующих аналитических реакций обнаруживают в растворах препаратов наличие ионов калия, натрия и кальция.

Ацетат-ион в калия ацетате обнаруживают реакцией образования сложного эфира при взаимодействии препарата со спиртом этиловым и серной кислотой. Наличие оксибутират-иона подтверждают реакцией образования  $\gamma$ -бутиролактона под действием соляной кислоты. Лактат-ион идентифицируют разложением перманганата калия в кислой среде (образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах).

Препараты солей щелочных металлов количественно можно определить методом нейтрализации. Кальциевые соли карбоновых кислот определяют комплексометрическим методом. Методика идентична определению неорганических препаратов кальция.

Препараты карбоновых кислот хранят в хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат), натрия оксибутират — по списку Б, в банках оранжевого стекла.

Калия ацетат применяют как источник ионов калия (при гипокалиемии) и диуретическое средство, натрия оксибутират — в качестве наркотического средства, натрия цитрат — для предупреждения свертываемости крови, препараты кальция — как источник ионов кальция и в качестве антиаллергических средств.

**Простые эфиры.** Простые эфиры (этеры) представляют собой кислородсодержащие органические соединения с общей формулой  $R-O-R_1$ .

В фармации используют препараты диэтилового эфира: эфир медицинский и эфир для наркоза. Промышленный синтез диэтилового эфира проводят при нагревании до 135°C смеси спирта этилового и концентрированной серной кислоты в специальных аппаратах — эфизаторах. Для медицинских целей эфир очищают от кислот и других примесей; дополнительную очистку проводят гидросульфитом натрия и щелочным раствором перманганата калия.

Подлинность фармакопейных эфиров подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности.

Эфир для наркоза ввиду высокой степени чистоты должен иметь более узкие интервалы значений плотности и температуры кипения. Для этого проводят дополнительные испытания на пероксиды и альдегиды. Кроме того, в эфире для наркоза устанавливают наличие примеси воды, используя в качестве реактива пикриновую кислоту. Последняя растворяется в воде, содержащейся в эфире, окрашивая ее в желтый цвет.

Оба препарата относятся к списку Б. Эфир медицинский хранят в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня. Склянки закупоривают корковыми пробками с пергаментной прокладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой, не растворимой в эфире. Эфир для наркоза закупоривают еще более тщательно: под корковую пробку подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. По истечении каждые 6 месяцев хранения эфир для наркоза подвергают контролю в соответствии с требованиями НТД. В последнее время выпускают эфир для наркоза, стабилизированный антиоксидантом в количестве 0,0001%. Срок его годности 3 года.

*Препараты простых арилалифатических эфиров.* Арилалифатические соединения характеризуются наличием ароматических радикалов в молекулах алифатических соединений. К этой группе относится фармакопейный препарат димедрол, который получают из бензгидрола. Препарат очень легко растворим в воде, легко — в этаноле и хлороформе, очень мало — в эфире.

Для испытания на подлинность используют УФ-спектроскопию 0,05%-ного раствора в этаноле (область от 240 до 280 нм). Под действием концентрированной серной кислоты димедрол образует оксониевую соль, окраска которой из ярко-желтой постепенно переходит в кирпично-красную. При добавлении воды окраска исчезает. Количественное определение димедрола, подобно другим гипохлоридам органических оснований, выполняют методом неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксу-

ной кислоты после добавления ацетата ртути (II) (индикатор кристаллический фиолетовый). Кроме того, димедрол можно определять алкалиметрическим, йодхлорометрическим и аргентометрическим методом.

Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, влаги. При хранении препарат постепенно слеживается. Применяют в качестве противогистаминного (антиаллергического) средства.

**Сложные эфиры.** *Препараты сложных эфиров арилатифатических кислот.* Из многочисленных препаратов сложных эфиров этой группы лечебное значение имеют *апрофен* и *метацин*. Первый — легко, а второй — умеренно и медленно растворим в воде. Апрофен легко растворим в этаноле и хлороформе, метацин — мало в этаноле, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность препаратов устанавливают цветной реакцией с концентрированной серной кислотой. Продукты реакций апрофена — зеленовато-желтые, метацина — пурпурно-красные.

Количественно определение выполняют по УФ-спектрам поглощения, а также аргентометрическим методом по хлорид- (апрофен) или йодид-иону (метацин). ГФ рекомендует обратное аргентометрическое титрование по йодид-иону для определения метацина.

Хранят в хорошо укупоренной таре: апрофен — по списку Б, а метацин — по списку А.

Проявляют холино-, спазмолитическое и сосудорасширяющее действие. Назначаются при спастических состояниях органов брюшной полости и спазмах кровеносных сосудов (стенокардия).

*Препараты сложных эфиров азотной кислоты.* В ГФ включены *нитроглицерин* и *эринит*. Исходными продуктами их получения служат соответствующие спирты, азотная кислота и концентрированная серная кислота. При получении используют реакцию этерификации.

Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость, эринит — кристаллическое вещество. Оба препарата растворимы в этаноле и других органических растворителях. В воде нитроглицерин мало растворим, эринит практически нерастворим.

Подлинность устанавливают по нитрат-ионам, которые образуются при гидролизе. Реактив — дифениламин, дающий голубую окраску.

Спиртовой компонент молекул обоих препаратов можно обнаружить реакцией бензоилирования (образование эфиров бензойной кислоты после обработки хлористым бензолом). Количественное содержание нитроглицерина можно определить реакцией окисления в присутствии окислителя (пероксид водорода), а также фотометрически.



Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Особую осторожность соблюдают при хранении нитроглицерина, так как от удара или нагревания до 180°C он взрывается из-за образования большого количества газа.

Используют в качестве коронорасширяющих средств.

**Производные бис-(β-хлорэтил)-амин.** В онкологии широко применяют *сарколизин* и *хлорбутин*. Оба — белые порошки. Способы их синтеза основаны на введении в аминопроизводное кольцо (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) оксиэтильной группы с помощью β-хлорэтанола или этиленоксида.

Сарколизин легко растворим (при нагревании) в воде, хлорбутин — практически нерастворим.

Для испытания подлинности используют различные химические реакции, с помощью которых обнаруживают алифатическую или ароматическую части молекулы, несущие бис-(β-хлорэтил)-амин.

ГФ для испытаний на подлинность и количественное определение рекомендует использовать реакции на органически связанный хлор. Возможно и фотометрическое определение всех препаратов данной группы по окрашенному продукту реакции с диэтиламидом β-пиридинкарбоновой кислоты.

**Аминокислоты алифатического ряда.** Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. Из белковых гидролизатов получено более 20 α-аминокислот. Наиболее часто в качестве лекарств используют следующие аминокислоты, их производные или синтетические аналоги: *аминалон, кислоту аминокaproновую, фенибут, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетилцистеин, метионин*.

В промышленных условиях аминалон получают расщеплением α-пирролидона гидроксидом калия в присутствии воды при 100–110°C в течение 2–3 ч; аминокaproновую кислоту синтезируют из циклогексанона; кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ; цистеин синтезируют, восстанавливая водородом цистин (из рогов или волос), а получение ацетилцистеина основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе.

Это белые кристаллические вещества. Аминалон, кислота аминокaproновая, фенибут, ацетилцистеин легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин и кислота глутаминовая растворимы в горячей воде. В этаноле легко растворим ацетилцистеин и растворим фенибут. В других органических растворителях эти препараты практически нерастворимы или мало растворимы.

Для испытания препаратов на подлинность используют общую цветную реакцию с нингидрином. При взаимодействии с солями меди аминокислоты образуют комплексные соединения с темно-синей окраской. Подлинность аминалона устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании смеси препарата и аллоксана в среде диметилформамида на кипящей водяной бане. Кислоту аминокaproновую открывают нагреванием на водяной бане смеси раствора препарата с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола — синее окрашивание, которого не образуют аминалон, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты глутаминовой подтверждают цветной реакцией с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Образуется продукт красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовую окраску. Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине.

Количественное определение аминалона, кислоты аминокaproновой и фенибута выполняют методом неводного титрования. Кислоту глутаминовую количественно определяют методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим. Метионин определяют в водноспиртовой среде, титруя этим же титрантом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором йода.

Хранят в хорошо укупоренной таре; кислоту аминокaproновую, фенибут и ацетилцистеин — по списку Б.

Кислоту глутаминовую применяют при психических расстройствах; аминалон — при ослаблении памяти, атеросклерозе; фенибут — при неврозах; кислота аминокaproновая проявляет кровоостанавливающее действие; цистеин эффективен при начальных формах катаракты; ацетилцистеин оказывает муколитическое действие; метионин используют при заболеваниях печени. Производным метионина является витамин U (применяют при язве желудка). Диметильное производное цистеина — пеницилламин, или купренил — антидот при отравлениях железом, ртутью, свинцом, медью и кальцием (обладает высокой комплексообразующей активностью с ионами этих элементов).

**Углеводы.** Большинство углеводов представляет собой полиоксикарбонильные соединения, то есть полиоксиальдегиды или полиоксикетоны. При лечении наиболее широко используют *глюкозу, сахар молочный и сахарозу*. Сахарозу получают из сахарной свеклы или сахарного тростника; глюкозу — из крахмала путем его гидролиза;

сахар молочный — из молочной сыворотки выпариванием с последующей перекристаллизацией из воды. Препараты легко растворимы в воде, трудно — в этаноле, практически не растворимы в эфире и хлороформе. Для качественного и количественного анализа углеводов используют главным образом их восстановительные свойства и физические свойства их растворов.

Подлинность глюкозы и лактозы устанавливают, нагревая до кипения растворы препаратов с реактивом Фелинга. При этом за счет восстановления меди образуется кирпично-красный (глюкоза) или желтый, переходящий в буровато-красный (лактоза) осадок. Сахароза не восстанавливает реактив Фелинга. При испытаниях к раствору сахарозы (1:2) последовательно добавляют растворы нитрата кобальта и гидроксида натрия, появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение глюкозы, лактозы и сахарозы НТД не предусмотрено, но его можно провести различными методами: титрометрическим, поляриметрическим и др.

Хранят в хорошо закупоренной таре. В практике наиболее широко используют глюкозу как источник энергетического питания и детоксикант. В лечебной практике широко используют в форме слизей крахмал, представляющий собой смесь полисахаридов.

**Производные полиоксикарбоновых и полиамино-поликарбоновых кислот. Производные ненасыщенных полиокси- $\gamma$ -лактонов.** Основной представитель группы — *кислота аскорбиновая*, являющаяся  $\gamma$ -лактоном. Промышленный способ получения основан на синтезе из *D*-глюкозы, которую восстанавливают в *D*-сорбит каталитическим гидрированием. В небольших количествах можно получать из шиповника.

Идентифицируют фармакопейную кислоту аскорбиновую по температуре плавления, удельному вращению. Она легко растворима в воде, растворима в этаноле и практически нерастворима в эфире, бензоле, хлороформе.

Кислотные свойства препарата используют для определения подлинности. После добавления карбоната натрия в водном растворе происходит образование ионизированной формы. К полученной натриевой соли добавляют сульфат железа (II). Появляется темно-фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием аскорбината железа, исчезающее после добавления разведенной серной кислоты.

Количественно определяют, используя в качестве титранта-окислителя 0,1 М раствор йодата калия в присутствии йодида калия и крахмала. Избыток йода окрашивает крахмал в синий цвет.

Хранят в хорошо закупоренной таре. Применяют при многих патологиях инфекционной и неинфекционной природы.

**Препараты полиаминополикарбонновых кислот.** К этой группе препаратов относят некоторые комплексообразующие соединения (комплексоны). Комплексообразующий анион этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) входит в состав применяемых в лечебной практике *динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и динатриево-кальцевой соли ЭДТА*, являющейся частью *тетрацина кальция*. Этилендиаминтетрауксусную кислоту в виде тетранатриевой соли получают путем добавления цианида натрия и формальдегида к раствору этилендиамина.

В ГФ включен *раствор тетрацина кальция 10%-ный для инъекций*. Его получают, растворяя в воде для инъекций 100 г высушенной динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, 34 г кальция карбоната и 8 мл разведенной соляной кислоты (общий объем 1 л). При этом в нем должно содержаться не более 0,05% свободных ионов кальция, а pH находится в пределах 5,0–7,0.

Подлинность препарата устанавливают реакциями на ионы натрия, кальция и ЭДТА. Ион натрия обнаруживают по окраске бесцветного пламени горелки в желтый цвет; ион кальция — по реакции с оксалатом аммония после подщелачивания раствором аммиака. Для идентификации ЭДТА-иона к препарату добавляют раствор соли свинца и раствор йодида калия (не должно быть желтой окраски йодида свинца). Затем нейтрализуют раствором аммиака и устанавливают наличие иона кальция. Для этого используют реакцию с оксалатом аммония в аммиачной среде (выпадает белый осадок оксалата кальция).

Количественно тетрацин кальция определяют, титруя 0,05 М раствором нитрата свинца в присутствии гексаметилентетрамина и разведенной соляной кислоты, которые выполняют роль буферного раствора. Индикатором служит ксиленоловый оранжевый.

Применяют тетрацин-кальций в качестве детоксицирующего средства при отравлениях свинцом, ртутью, кобальтом, кадмием, иттрием, церием и др. Как и другие препараты этой группы, он взаимодействует с ионами металлов, которые довольно быстро выводятся из организма с мочой. Вводят внутрь и внутривенно.

#### 1.2.2.2. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ)

**Фенолы и их производные.** Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле (бензольное кольцо) одну или несколько гидроксильных групп (–ОН). По числу этих групп различают одноатомные, двухатомные и трех-

атомные фенолы. В лечебной практике используют *фенол чистый*, *тимол*, *резорцин*. Исходный продукт синтеза фенолов — бензол.

Фенолы — бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенол и тимол имеют характерный запах, который у резорцина выражен слабее. Фенол и резорцин хорошо, а тимол — мало растворимы в воде. Отличаются друг от друга температурой плавления.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных и осадочных реакций (цветной с хлоридом железа, образования окси-азосоединений, Либермана, окисления, конденсации, нитрозирования и нитрования). По ГФ для выявления фенола используют цветную реакцию с хлоридом железа: одноатомные фенолы (фенол) окрашиваются в синий или фиолетовый цвет, двухатомные (резорцин) — в синий цвет.

Для количественного определения применяют реакцию галогенирования, в частности бромидброматометрическое определение препаратов выполняют обратным титрованием 0,1 М раствором бромата калия в присутствии бромида калия.

Хранят в хорошо укупленной таре.

Применяют в основном в качестве антисептических средств. Фенол используют в качестве эталона при определении активности дезинфицирующих и антисептических средств (фенольный коэффициент — отношение концентрации фенола к концентрации испытуемого препарата, губительно действующего на тот или иной микроорганизм). Кроме того, фенол и крезол применяют в качестве консервантов биологических препаратов.

**Производные нафтохинона. Природные витамины группы К.** К-витаминной активностью обладают несколько веществ. Они являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона. В зависимости от химической структуры их условно делят на две группы: филлохиноны и менахиноны. Филлохинон (витамин К) содержится главным образом в зеленых частях растений — люцерне, капусте, хвое и др. Менахиноны (витамин К<sub>2</sub>) — продукты жизнедеятельности бактерий.

Синтетическим аналогом витаминов К является викасол, который получают из β-метилнафталина (продукт производства коксохимической промышленности).

Подлинность викасола по ГФ устанавливают, обнаруживая ион натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет) и оксид серы при действии концентрированной серной кислотой.

Количественное определение викасола основано на восстановлении цинковой пылью извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона в присутствии соляной кислоты. Полученный продукт титруют 0,1 М раствором сульфата церия с индикатором о-фенантролином (зеленое окрашивание).

Хранят по списку Б в хорошо укупореженной таре. Используют как кровоостанавливающее средство при капиллярных и других кровотечениях, а также в предоперационном периоде.

**Полиоксиполикарбонильные производные ароматического ряда. Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги.** Тетрациклины входят в группу полиоксиполикарбонильных соединений, основной химической структурой которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена) — четыре бензольных кольца. В лечебной практике используют *тетрациклин*, *тетрациклина гидрохлорид*, *окситетрациклина дигидрат*, *окситетрациклина гидрохлорид*, *морфоциклин*, *метациклин*, *доксциклин* и другие препараты. Их получают биосинтетическим и полусинтетическим путем. В воде растворимы соли тетрациклинов.

Подлинность тетрациклинов устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличить тетрациклины друг от друга, является концентрированная серная кислота, под действием которой образуются ангидропроизводные. При этом производные тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, а окситетрациклина — в пурпурно-красный.

Подлинность природных препаратов по НТД и МФ подтверждают, используя метод ТСХ, а полусинтетических тетрациклинов — по ИК-спектрам.

Биологическую активность тетрациклинов определяют способом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ XI, вып. 2, с. 210).

Хранят по списку Б. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к антибиотикам микрофлорой.

**Антибиотики полиоксикарбонильной и хиноидной структуры (противоопухолевые препараты).** Противоопухолевые антибиотики можно классифицировать на производные ауреловой кислоты, антрациклиновые, производные хинолин-5,8-диона, актиномицины.

Первый противоопухолевый антибиотик — *актиномицин* был выделен Ваксманом еще в 1940 г. Противоопухолевая активность его установлена в 1952 г.

*Оливомицин* — производный ауреловой кислоты; представляет собой смесь натриевых солей оливомицина А и оливомицина В, различающихся структурой одного из сахарных компонентов.

Подлинность оливомицина устанавливают по образованию красного окрашивания после прибавления нескольких капель 5%-ных растворов натрия гидроксида и водорода пероксида.

Биологическую активность определяют методом диффузии в агар с тест-микробом.

Хранят по списку А.

Из антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков в лечебной практике применяют *рубомидина гидрохлорид* и *карминомицина гидрохлорид*, из производных хинолин-5,8-диона — *стрептонигрин*, *брунеомицин* и др., а из актиномицинов — *хризомалин*, *аурантин*, *дактиномицин* и ряд других препаратов.

**Антибиотики-анзамицины.** Наибольший практический интерес из этого класса представляет группа рифамицинов, и в частности *природный рифамицин*. В практике используют *рифампицин*. Препарат мало растворим в воде и этаноле и легко — в хлороформе, растворим в метаноле.

Подлинность рифампицина устанавливают по идентичности ИК-спектров 4%-ного хлороформенного раствора антибиотика и стандартного образца в области от 4000 до 700 см<sup>-1</sup>. В этих же целях используют УФ-спектрофотометрию. Активность определяют методом диффузии в агар с тест-культурой.

Применяют для лечения всех форм туберкулеза и других инфекций легких, желудочно-кишечного тракта и при гнойных патологиях.

**Ароматические кислоты и их соли.** Ароматические кислоты — производные ароматических углеводов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами (—COOH).

В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов синтеза наибольшее значение имеют кислоты *бензойная* и *салициловая* (*фенолоксиклота*). Наличие ароматического ядра в молекуле усиливает кислые свойства вещества. В лечебной практике применяют также *натрия бензоат* и *натрия салицилат*.

Кислоту бензойную синтезируют, окисляя толуол различными окислителями (кислоты азотная или хромовая, калия дихромат, марганца диоксид), а кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе—Шмидта (механизм реакции заключается во внедрении диоксида углерода в бензольное ядро). *Натрия бензоат* и *натрия салицилат* получают, выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты.

Кислоты мало растворимы в воде (в кипящей воде растворимы), легко — в этаноле и эфире. Кислота салициловая умеренно раствори-

ма в хлороформе. Соли кислот легко растворимы в воде, натрия салицилат растворим, а бензоат натрия умеренно растворим в этаноле.

Идентифицировать кислоту бензойную можно, превращая ее в кислоту салициловую, путем нагревания раствора кислоты бензойной с избытком карбоната натрия и последующей фильтрации. К фильтрату добавляют 0,3% -ный раствор пероксида водорода и 1% -ный раствор железоммониевых квасцов. После нагревания в течение 5 мин на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание. Для испытания подлинности кислоты салициловой и натрия салицилата используют раствор хлорида железа (III). При pH 2–3 образуется окрашенный в красный цвет моносалицилат железа (III), при pH 3–8 — красного цвета дисалицилат, а при pH 8–10 — желтого цвета трисалицилат (pH раствора зависит от соотношения препарата и реактива). Кроме того, подлинность натрия бензоата и натрия салицилата устанавливают по иону натрия (окраска бесцветного пламени горелки в желтый цвет) и выделению соответствующих кислот после нейтрализации растворов препаратов разведенной азотной кислотой.

Количественное определение бензойной и салициловой кислот по ГФ основано на использовании метода нейтрализации. Препараты растворяют в этаноле и титруют (индикатор — фенолфталеин). Натрия бензоат и натрия салицилат количественно определяют методом нейтрализации титрованным раствором соляной кислоты, используя смешанный индикатор (смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего).

Хранят в хорошо укупоренной таре. Кислоты используют как антисептические средства (салициловая кислота проявляет еще противовоспалительное и анальгетическое действие), натрия бензоат назначают как отхаркивающее средство, а натрия салицилат проявляет противоревматическое, противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие.

**Производные фенолокислот.** К этой группе относят препараты сложных эфиров салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты.

**Препараты сложных эфиров салициловой кислоты.** В ГФ включены три препарата из сложных эфиров салициловой кислоты: *кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат и фенолсалицилат*. Для их получения используют общие способы синтеза сложных эфиров. Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. Сложные эфиры — метилсалицилат и фенолсалицилат образуются при взаимодействии



карбоксильной группы салициловой кислоты с метиловым спиртом и фенолом. Метилсалицилат получают нагреванием смеси салициловой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты. Фенилсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора (V).

Кислота ацетилсалициловая и фенилсалицилат — твердые кристаллические вещества, метилсалицилат — жидкость с характерным запахом. Препараты фактически не растворимы или мало растворимы в воде, но легко или растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле и других органических растворителях.

Подлинность устанавливают реакцией гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза (салициловая кислота, фенол).

Количественное определение всех трех препаратов проводят с помощью реакций щелочного гидролиза (нагревание с гидроксидом натрия и титрация с фенолфталеином).

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре. Назначают, используя их фармакологические качества: противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее. Выраженными вышеперечисленными свойствами обладает комплексный препарат ацелизин — смесь *D*-, *L*-лизина ацетилсалицилата и глицина (9:1), который обладает антитромбическим действием (как и ацетилсалициловая кислота в сублечебных дозах).

**Препараты — производные амида салициловой кислоты.** К данной группе относятся *салициламид*, *оксафенамид*, *фенасал*. Исходные продукты их синтеза — сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат, фенилсалицилат).

Подлинность устанавливают с помощью общей реакции на фенольный гидроксил, действуя раствором хлорида железа (III), учитывая их растворимость (салициламид — водный раствор, оксафенамид и фенасал — спиртовые растворы). Салициламид и оксафенамид приобретают красно-фиолетовое окрашивание, фенасал выпадает в желтый осадок.

Количественное определение двух препаратов проводят, устанавливая содержание образующегося при щелочном гидролизе аммиака (салициламид) или определяя содержание азота (оксафенамид). Фенасал определяют по содержанию органически связанного хлора методом титрования. Кроме того, для количественного определения всех трех препаратов может быть использован спектрофотометрический метод (оптимальный растворитель — 0,1 М раствор гидроксида натрия).

Хранят в хорошо укупоренной таре (фенасал по списку Б). Фенасал используют как антигельминтик, оксафенамид в качестве желчегонного средства, а салициамид в тех же случаях, что и ацетилсалициловую кислоту.

**Ацетаминопроизводные ароматического ряда.** По химической структуре и фармакологическим свойствам препараты этого ряда можно разделить на производные *n*-аминофенола и диалкиламиноацетанилида. Первые обладают жаропонижающим и болеутоляющим, а вторые — местноанестезирующим действием.

**Производные *n*-аминофенола.** Эти препараты в основе своей химической структуры содержат молекулу анилина. В лечебной практике используют *фенацетин* и *парацетамол*. Препараты представляют собой кристаллические вещества, мало растворимые в воде (парацетамол растворим несколько лучше), растворимые в этаноле. Фенацетин мало растворим, а парацетамол практически не растворим в эфире и хлороформе.

Оба препарата образуют окрашенные соединения с раствором дихромата калия и разведенной соляной кислоты. Появляется неизменяющееся фиолетовое окрашивание (парацетамол) или фиолетовое окрашивание, переходящее в вишнево-красное (фенацетин). Кроме того, подлинность парацетамола подтверждают по УФ-спектру.

Для количественного определения парацетамола используют нитритометрический метод (по продукту кислотного гидролиза *n*-аминофенолу). Фенацетин количественно определить трудно, поэтому ограничиваются испытанием на подлинность и чистоту, обнаруживая допустимое содержание примеси ацетанилида, *n*-хлорацетанилида и *n*-фенетидина.

Хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б. Применяют в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств (фенацетин более токсичен).

**Производные диалкиламиноацетанилида.** В анестезиологии применяют *тримекаин* и *лидокаин* (*ксикаин*). Представляют собой белые или с желтоватым оттенком порошки, легко растворимые в воде, этаноле и хлороформе.

Подлинность устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле. Он должен лежать в области от 4000 до 700 см<sup>-1</sup>, иметь те же полосы поглощения, что и спектр стандартного образца. Кроме того, подлинность тримекаина подтверждают цветной реакцией с раствором ацетата меди (зеленое окрашивание). Лидокаин переводят в основание, растворяют в этаноле и испытывают на подлинность с помощью цветной реакции с раствором хлорида кобальта (синевато-зеленый осадок).

Количественно препараты определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20). Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором — кристаллический фиолетовый или судан (III).

Хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б. Используют в качестве анестетиков для всех видов анестезии. Кроме того, они обладают антиаритмическим действием.

**Аминокислоты ароматического ряда и их производные.** Производные *n*-аминобензойной кислоты. Сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты — *анестезин, новокаин, дикаин* — применяют как анестетики, а *новокаинамид* — в качестве антиаритмического средства.

Исходным продуктом всех этих препаратов служит *n*-нитробензойная кислота. При производстве анестезина используют метод, основанный на ацилировании этанола с помощью *n*-нитробензойной кислоты с последующим восстановлением полученного этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты до анестезина. Способ получения новокаина основан на переэтерификации анестезина (3-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия).

Препараты представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества без запаха, легко, за исключением анестезина, растворимы в воде, все легко растворимы в этаноле.

Идентификацию производных *n*-аминобензойной кислоты можно провести с помощью общих реакций на первичные ароматические амиды. Анестезин открывают реакцией омыления в растворе гидроксида щелочного металла (например, натрия). Подлинность новокаина устанавливают реакцией с пергидролем и концентрированной серной кислотой — появляется сиреневое окрашивание. Новокаинамид открывают цветной реакцией с гексацианоферратом (II) калия. В присутствии соляной кислоты после нагревания образуется светло-зеленый осадок. Дикаин при взаимодействии с йодатом калия в фосфорнокислой среде при нагревании образует фиолетового цвета продукт.

Для количественного определения производных *n*-аминобензойной кислоты ГФ рекомендует нитритометрический метод. При этом происходит образование солей диазония. Имеются и другие методы, например спектрометрический, неводного титрования, броматометрический и др.

Хранят в хорошо укупоренной таре, дикаин по списку А, остальные — по списку Б. Используют как анестетики, за исключением новокаинамида (антиаритмическое средство).

**Производные о-аминобензойной (антраниловой) кислоты.** К числу этих соединений относятся *кислота мефенаминовая* и *мефенаминонатриевая соль*. Первая практически не растворима в воде, мало растворима в этаноле, ацетоне и хлороформе, растворима в диметилформамиде. Соль легко растворима в воде, растворима в этаноле и дает положительную реакцию на ион натрия.

Подлинность препаратов подтверждают по характеру УФ-спектров растворов в смеси этанола и 1 М раствора соляной кислоты (99:1). Максимумы поглощения у обоих препаратов должны быть в области 279 и 350 нм.

Количественное определение выполняют методом нейтрализации, титруя раствор кислоты мефенаминовой в диметилформамиде 0,1 М раствором гидроксида натрия и смеси метанола и бензола до синего окрашивания (индикатор — тимоловый синий). Натриевую соль кислоты мефенаминовой количественно определяют гравиметрическим методом. Можно использовать и потенциометрию.

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Назначают в качестве анальгезирующих, противовоспалительных и жаропонижающих средств.

Из других лекарственных средств, содержащих в молекуле остаток дифениламина (как кислота мефенаминовая), следует отметить *ортофен* (вольтарен), обладающий выраженным анальгетическим, противовоспалительным, антиревматическим и жаропонижающим действием.

**Производные п-аминосалициловой кислоты.** *п-аминосалициловая кислота* (ПАСК) и ее производные обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

В ГФ включены два производных ПАСК: *натрия пара-аминосалицилат* и *бепаск*, исходным продуктом синтеза которых может служить м-нитрофенол. Представляют собой белые порошки, иногда с желтым, розовым или кремовым оттенком. Натриевая соль ПАСК легко растворима в воде, а бепаск, являющийся кальциевой солью, практически нерастворим. В этаноле препараты трудно растворимы.

При установлении подлинности препаратов обнаруживают наличие иона натрия у натрия пара-аминосалицилата и иона кальция у бепаска (после предварительного нагревания препарата в разведенной соляной кислоте). Присутствие в молекулах препаратов фенольных гидроксильных групп позволяет применять для их идентификации реакции на фенолы.

Для количественного определения натрия пара-аминосалицилата ГФ рекомендует нитритометрию с внешним индикатором (йодкрахмальной

бумагой). Определение можно также выполнить броматометрическим и йодхлорометрическим методами подобно определению *n*-аминобензойной кислоты. Имеются и другие способы. Бепаск количественно определяют по иону кальция трилонометрическим методом. Препарат предварительно сжигают и прокаливают в муфеле.

Хранят в хорошо закупоренной таре. Используют в качестве противотуберкулезных средств.

**Амидированные производные сульфокислот.** Для синтеза амидированных производных сульфокислот (а также сульфаниламидов) используют общий принцип, основанный на взаимодействии ароматических углеводов с хлорангидридом серной кислоты. Полученное производное амида бензолсульфокислоты — промежуточный продукт синтеза всех амидированных производных сульфокислот.

**Препараты хлорпроизводных амидов сульфокислот.** К данной группе относятся моно- и дихлорзамещенные препараты амидов сульфокислот: *хлорамин Б* и *дихлорамин Б*. Они обладают способностью легко отщеплять атомы активного хлора, который проявляет окислительные свойства. Буквенные обозначения указывают на то, что для их получения используют бензол. Различают их по содержанию активного хлора.

В практике используют *хлорамин Б* и *пантоцид* (производное дихлорамина Б). Для их синтеза используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия.

Хлорамин Б растворим в воде, очень мало — в эфире и хлороформе. Пантоцид очень мало растворим в воде и разделенных кислотах, но легко — в растворах щелочей ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы.

При испытании на подлинность используют способность растворов препаратов изменять окраску индикаторов, а затем постепенно обесцвечивать их. Водный раствор хлорамина Б окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе). Пантоцид окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора препарата).

Наличие активного хлора в препаратах устанавливают по реакции с йодидом калия в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет. На этой же реакции основано количественное определение препаратов йодометрическим методом. Выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия.

Хлорамин Б должен содержать 25–29, а пантоцид не менее 50% активного хлора.

Хранят в хорошо укупоренной таре. Используют в качестве антисептиков и дезинфицирующих средств (хлорамин В).

**Производные алкилуреидов сульфокислот.** Из многочисленных производных алкилуреидов сульфокислот используют: *бутамид, хлорпропамид, букарбан, глибенкламид*.

Подлинность препаратов можно установить методом спектрофотометрии в УФ-области по расположению максимумов поглощения или по удельному показателю поглощения. Так, 0,001 %-ный раствор бутамида в 0,01 М растворе гидроксида натрия имеет максимум поглощения при 227 нм. Удельный показатель поглощения в этой области должен быть от 405 до 435.

Количественное определение бутамида, хлорпропамида и глибенкламида выполняют методом кислотно-основного титрования, используя кислые свойства препаратов, обусловленные наличием сульфамидной группы. Количественное определение букарбана проводят по функциональной группе (первичная ароматическая группа) нитритометрическим методом, устанавливая точку эквивалентности с помощью потенциометра.

Хранят по списку В в сухом, защищенном от света месте. Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих  $\beta$ -клетки поджелудочной железы.

**Производные амидов сульфаниловой кислоты.** Сульфанилами́ды являются производными *n*-амидобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты). Их классифицируют по характеру радикалов. Первый амид сульфаниловой кислоты был синтезирован в 1908 г. (Гельмо), но только в 1935 г. Домагк установил антимикробные свойства прontosила (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты). Сульфанилами́ды обладают не только структурным, но и геометрическим сходством с *n*-аминобензойной кислотой (рис. 1).

Синтез сульфаниламидных препаратов осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. На последнем этапе синтеза ацилированный амин гидролизуют, получая первичный амин. Наиболее рациональным и экономичным

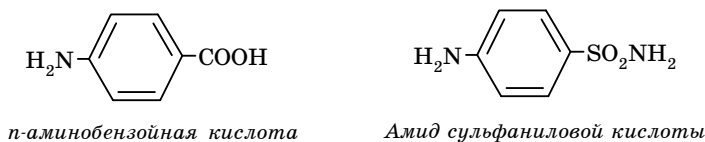


Рис. 1

является синтез сульфаниламидных препаратов из *N*-карбометокси-сульфанилхлорида (фенилуретилансульфохлорида), который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на *N*-фенилметилуретан. При последующем синтезе сульфаниламидов действуют аммиаком (при получении стрептоцида) либо замещают атом хлора алифатическим или гетероциклическим амином, после чего уретановую группировку подвергают гидролизу. Так получают большинство сульфаниламидов.

Сульфаниламиды — белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключения: сульфацилнатрий (желтая окраска), салазопиридазин (оранжевый цвет), салазодиметоксин (буровато-оранжевый порошок). Они мало или практически не растворимы в воде, этаноле, эфире, хлороформе. Некоторые из них растворимы в ацетоне, а уросульфам — легко растворим. Натриевые соли (сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий, сульфацилпиридазин-натрий и др.) легко растворимы в воде и практически не растворимы в органических растворителях. Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные, за счет наличия в молекуле группы  $\text{—SO}_2\text{—NH—}$ , содержащей подвижный атом водорода, благодаря чему они образуют с щелочами соли. Поэтому почти все сульфаниламиды растворяются в растворах щелочей (исключение — сульгин) с образованием натриевых солей.

Для испытаний на подлинность используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекулах препаратов. Например, образование азокрасителя является общей реакцией не только на сульфаниламиды, но и на все соединения, содержащие в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу. Химизм реакции основан на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрата натрия и разведенной соляной кислотой. Последующее сочетание хлорида диазония с фенолами приводит к образованию азокрасителя. ГФ рекомендует для выполнения этой реакции щелочной раствор  $\beta$ -нафтола (появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета). Кроме того, в этих целях можно использовать реакции конденсации, галогенирования, обнаружения серы, лигниновую пробу, пиролиз сульфаниламидных препаратов, реакцию с растворами солей тяжелых металлов, реакции с нитропруссидом, окисления, а также ряд частных реакций — образования аммиака при пиролизе уросульфана и сульгина, сероводорода при пиролизе норсульфазола и его натриевой соли, обнаружение (по запаху) уксусной кислоты при гидролизе сульфацил-натрия, выделение при гидролизе

фталазола и фтазина фталевой кислоты, которую затем идентифицируют по реакции образования флуоресцеина. Некоторые из этих реакций используют и для количественного определения.

При испытании на чистоту определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, контролируют кислотность (или щелочность), цветность растворов. Для некоторых сульфаниламидов ГФ рекомендует дополнительные тесты.

Для количественного определения применяют ряд методов, из которых ГФ рекомендует нитритометрию для препаратов, являющихся производными первичных ароматических аминов. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения. В качестве титранта используют нитрит натрия (0,1 М раствор). Метод нейтрализации также можно использовать для количественного определения сульфаниламидов и их солей. Он основан на способности сульфаниламидов образовывать с щелочами соли. Метод броматометрии основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титруют растворами бромата калия в кислой среде в присутствии бромида. Конец титрования устанавливают либо по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, либо йодометрически.

На подобной реакции основан и метод йодохлорометрии. Йодирование осуществляют с помощью титрованного хлористоводородного раствора хлорида йода, избыток которого устанавливают йодометрически. Метод аргентометрии может быть применен для количественного определения препаратов, образующих серебряные соли, например норсульфазола (индикатор — хромат калия). Реакцию проводят в присутствии буры (для снижения концентрации водородных ионов). Метод окисления и определения по сульфат-иону основан на реакции озонения сульфаниламидов при осторожном нагревании с не содержащим примеси сульфатов 30%-ным раствором пероксида водорода в присутствии следов хлорида железа (III). Получается светлая, совершенно прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное препарату количество сульфат-ионов, которые определяют либо гравиметрическим, либо титрическим методом, используя в обоих случаях раствор хлорида бария.

Для идентификации и количественного определения сульфаниламидов используют физико-химические методы. В НТД включены методы идентификации сульфаниламидов по УФ-спектрам поглощения с использованием растворов гидроксида натрия и соляной кислоты, устанавливая максимумы и минимумы поглощения. В этих целях



можно использовать и ИК-спектроскопию с растворителем диметилсульфоксидом. Весьма информативной является спектроскопия ПМВ для сульфаниламидов, имеющих гетероциклическую и ароматическую структуру. Для сульфаниламидов, имеющих в молекуле первичную ароматическую аминогруппу, приемлем потенциометрический метод. Титрантом служит 0,1 М раствор сульфата церия (IV) в присутствии серной кислоты (рН 1,5). Эквивалентный объем титранта находят графически по способу тангенсов; титруют с каломельным и платиновым электродами. Количественное определение препаратов, являющихся азосоединениями (салазопиридазин и салазодиметоксин), можно выполнить полярографическим методом. Полярографируют растворы в диметилформамиде, снимая полярограмму в токе азота в интервале 0,2–0,4 В относительно насыщенного каломельного электрода. Расчет ведут по калибровочному графику.

Все сульфаниламиды хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре (стеклянных банках с притертыми крышками). При хранении препаратов происходит их разложение под действием света и кислорода воздуха.

Назначают в качестве химиотерапевтических средств при бактериальных инфекциях, вызываемых чувствительными к сульфаниламидам микроорганизмами.

**Арилалкиламины и их производные. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов.** К производным алкиламинов относятся как природные БАВ (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и их синтетические аналоги. Из алкалоидов фенилалкиламинной природы лечебное значение имеют *эфедрин* (содержится в забайкальской эфедре) и *дэфедрин*, содержащийся в эфедре хвощовой (горной).

Эфедрина гидрохлорид и дэфедрин (фармакопейные препараты) — белые или бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в воде, умеренно (эфедрина гидрохлорид) и легко (дэфедрин) — в этаноле и практически не растворимые в эфире. Отличаются по температуре плавления. Дают положительную реакцию на хлориды.

Обнаружить основание эфедрина можно с помощью двух испытаний (по ГФ). Одно заключается в разрушении препарата до образования бензальдегида при нагревании гексацианоферратом (III) калия. Бензальдегид имеет запах горького миндаля. Другой способ основан на образовании соединения синего цвета при взаимодействии препарата с раствором сульфата меди. При взбалтывании реакционной смеси с эфиром последний приобретает фиолетово-красный цвет, а водный слой сохраняет синее окрашивание. Этой же реакцией можно установить подлинность дэфедрина, у которого в тех же

условиях появляется сине-фиолетовое окрашивание. Кроме того, подлинность обоих препаратов можно определить спектрофотометрическим методом.

НТД рекомендует определение препаратов в неводной среде, которое основано на использовании в качестве растворителей муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Титрантом служит хлорная кислота. Количественное определение препаратов можно также выполнить методом нейтрализации (по связанной соляной кислоте) или аргентометрически (по хлорид-иону). Для количественного определения эфедрина гидрохлорида в лекарственных формах используют УФ-спектрометрию или фотоколориметрию.

Хранят препараты по списку В в хорошо укупоренной таре. Применяют в качестве адреномиметических средств.

**Гормоны надпочечников, производные фенилалкиламинов и их синтетические аналоги.** Мозговой слой надпочечников вырабатывает гормон адреналин, а корковый — около 40 различных гормонов, известных под названием кортикостероиды. Получают эти препараты из надпочечников скота. Применяют *адреналина гидротартрат*, *норадреналина гидротартрат* и их синтетические аналоги — *мезатон* и *изадрин*.

Препараты представляют собой белые кристаллические вещества. Иногда с сероватым или желтоватым оттенком. Легко растворимы в воде и практически не растворимы в эфире. В этаноле адреналина и норадреналина тартраты мало растворимы, изадрин — умеренно, а мезатон — легко растворим.

Имеется много цветных реакций на адреналин и его аналоги. НТД рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Адреналин, норадреналин, изадрин образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Раствор мезатона приобретает фиолетовый цвет.

Основное испытание на чистоту — обнаружение допустимых пределов примесей промежуточных продуктов синтеза. В адреналине обнаруживают адреналон, а в норадреналине — норадреналон, используя различия в УФ-спектрах поглощения этих веществ.

Количественное определение адреналина и норадреналина гидротартратов по ГФ выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый). Мезатон определяют броматометрическим методом. Изадрин, а также мезатон количественно определяют методом неводного

титрования, но в присутствии ацетата ртути (II) с индикатором кристаллическим фиолетовым.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре из оранжевого стекла. К инъекционным растворам адреналина и норадреналина для стабилизации добавляют 0,1% натрия метабисульфита (пентаоксодисульфата натрия), обладающего восстановительными свойствами. Применяют препараты в качестве адреномиметических средств.

**Производные оксифенилалифатических аминокислот.** Эта группа веществ, относящихся к катехоламинам, очень сходна с адреналином и норадреналином. В качестве лекарственных веществ используют *леводопу* и *метилдопу*. Леводопа растворима в воде (1:300) и мало — в этаноле, вторая — мало растворима в воде и этаноле. Отличить препараты друг от друга можно по величине удельного оптического вращения. Подлинность препаратов можно подтвердить ИК-спектром с соответствующим стандартным образцом или спектром сравнения. Количественно определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь ледяной уксусной кислоты и диоксана.

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупоренной таре. Используют в медицине. Леводопу применяют при болезни Паркинсона, а метилдопу — в качестве гипотензивного средства.

**Антибиотики, производные нитрофенилалкиламинов.** К этой группе соединений относят *хлорамфеникол*, или *левомицетин* (отечественное название), — производное нитробензола, который был первым синтезирован в промышленном масштабе. В лечебной практике используют левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат (растворимый). Это белые с желтовато-зеленым оттенком кристаллические вещества без запаха. Левомицетина стеарат отличается от левомицетина отсутствием горького вкуса. Подлинность препарата можно установить по удельному вращению растворов.

Левомицетин мало растворим в воде, эфире, хлороформе, легко — в этаноле, в котором его эфиры трудно растворимы. Левомицетина сукцинат практически не растворим в хлороформе, а левомицетина стеарат — легко (растворы мутные).

Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. По ГФ подлинность левомицетина устанавливают по удельному показателю поглощения 0,002%-ного водного раствора при длине волны 278 нм. Левомицетина стеарат определяют этим же методом в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51–55% левомицетина. Левомицетина сукцинат определяют этим же методом, изме-

рая оптическую плотность 0,002%-ного раствора при длине волны 275 нм. Содержание левомицетина в препарате должно быть не менее 67%. Кроме того, количественное определение левомицетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. В этих целях можно использовать и броматометрический метод с предварительным гидрированием нитрогруппы в аминогруппу с помощью цинковой пыли и соляной кислоты при нагревании на кипящей водяной бане.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Назначают при инфекционных заболеваниях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой. Левомицетина сукцинат, кроме орального применения, вводят внутримышечно, подкожно и внутривенно.

**Производные арилоксипропаноламинов.** Представитель этой группы анаприлин растворим в воде и этаноле, мало — в хлороформе, практически не растворим в эфире. Растворы в воде дают опалесценцию, исчезающую при подкислении 2–3 каплями минеральной кислоты.

Подлинность анаприлина подтверждают путем сравнения ИК-спектра со спектром стандартного образца. Спектр поглощения раствора препарата в метаноле (20 мкг/мл) имеет в УФ-области максимум при 209, 306 и 319 нм.

Количественное определение проводят при помощи неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты раствора ацетата ртути в том же растворителе. Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором — кристаллический фиолетовый.

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре.

Используют как антиаритмическое средство, а также при стенокардии и гипертонии.

**Йодированные производные ариалифатических и ароматических аминокислот.** К этой группе относится гормон тироксин, выделенный из щитовидной железы животных. Фармакопейный препарат *тиреоидин* получают измельчением обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота. Препарат содержит в основном гормоны 1-тироксини, 1–3,5,3-трийодтиронин (активнее в 3–5 раз).

Для установления подлинности тиреоидин по ФС сжигают в колбе с кислородом и в качестве поглощающей смеси используют раствор крахмала, содержащего 0,2% сульфаминовой кислоты. Затем содержимое колбы охлаждают (энергично встряхивая); поглощающий слой окрашивается в синий цвет.

Из примесей определяют жир (не более 2%) и йодиды. Содержание йода определяют, как и при испытании подлинности, методом

сжигания в кислороде (ГФ XI, вып. 1, с. 181). Препарат должен содержать 0,17–0,23% органически связанного йода.

Препарат хранят по списку Б в хорошо укупоренных банках темного стекла.

Используют для лечения гипофункции щитовидной железы.

### 1.2.2.3. АЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ)

**Терпены** — углеводороды и их кислородсодержащие производные, входящие в состав эфирных масел и смол хвойных растений. Общая суммарная формула всех терпенов является кратной от  $C_5H_8$ , то есть  $(C_5H_8)_n$ . Они имеют ациклическую и циклическую структуру, которые могут, в свою очередь, иметь моно- и бициклы. В лечебной практике используют моноциклические и бициклические терпены (так классифицируют лекарственные вещества этого класса).

**Препараты моноциклических терпенов.** К данной группе препаратов относятся *ментол*, *валидол* и *терпингидрат*, которые по химическому строению представляют производные гидроароматического углеводорода — ментана.

Ментол получают из мятного масла и синтетически. Валидол — это 25%-ный раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты. Терпингидрат получают из скипидара, основным компонентом которого является пинен.

Ментол и терпингидрат — бесцветные кристаллические вещества, валидол — жидкость. Ментол и терпингидрат мало растворимы в воде, валидол — нерастворим. В этаноле ментол и валидол легко растворимы, терпингидрат растворим. В отличие от терпингидрата, ментол легко растворим в эфире, жирных маслах, вазелиновом масле.

Для идентификации ментола и валидола НТД рекомендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Появляется желтое окрашивание, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное. Терпингидрат при добавлении концентрированной серной кислоты образует мутный осадок и приобретает характерный запах. Он может образовывать окрашенные продукты после выпаривания его смеси со спиртовым раствором хлорида железа (III). При растворении остатка в бензоле он окрашивается в синий цвет.

Количественное определение ментола основано на ацетилировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфталеин).

В валидоле количественно определяют содержание метилового эфира изовалериановой кислоты, омыляя его 1 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5 М раствором соляной кислоты (индикатор — фенолфталеин). Для определения терпингидрата в таблетках рекомендован гравиметрический метод, основанный на извлечении его этанолом, удалении последнего при нагревании на водяной бане, высушивании остатка до постоянной массы в эксикаторе и взвешивании.

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре при температуре не выше 15°C.

Ментол применяют наружно и внутрь при воспалении верхних дыхательных путей, терпингидрат — как отхаркивающее, а валидол — как спазмолитическое средство.

**Препараты бициклических терпенов.** Природный бициклический терпен — *камфору* и ее производные — *бромкамфору* и *кислоту сульфокамфорную* применяют в лечебной практике. Вещества представляют собой производные углеводорода камфана (борнилана). Камфора — кетопроизводное камфана. Ввиду наличия в молекуле двух асимметрических атомов углерода существует *d*-камфора (правовращающийся изомер), *l*-камфора (левовращающийся изомер) и рацемическая камфора. Природную *d*-камфору получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае (в основном на Тайване), путем отгонки водяным паром из измельченной древесины. Затем подвергают очистке возгонкой и отжимают на прессах. Синтетическую *l*-камфору получают из пихтового масла, а рацемическую — из пинена, содержащегося в скипидаре. Бромкамфору получают действием брома на камфору.

Камфора почти нерастворима, а бромкамфора мало растворима в воде, обе легко растворимы в этаноле, эфире, хлороформе, жирных маслах. Кислота сульфокамфорная легко растворима в воде и этаноле, но мало — в эфире.

Для идентификации препаратов применяют реакции образования оксимов, фенилгидразонов, семикарбазонов благодаря наличию кетогруппы. Подлинность камфоры можно подтвердить по температурам плавления производных: *n*-нитрофенилгидразона (244°C), 2,4-динитрофенилгидразона (162°C), оксима (129°C), семикарбазона (236°C). Имеются способы идентификации спиртовых растворов камфоры и бромкамфоры методом УФ-спектрометрии. Камфора имеет максимум поглощения при 290 нм с незначительным удельным показателем поглощения (около 2), бромкамфора — при 306 нм (удельный

показатель поглощения 4,34). Испытание на подлинность и количественное определение бромкамфоры основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы. Подлинность кислоты сульфокамфорной подтверждают наличием сулфо- и кетогрупп. Испытание на подлинность и количественное определение камфоры рацемической для инъекций по ФС выполняют методом ГЖХ. Кроме того, для количественного определения используют метод нейтрализации в водной среде (индикатор фенолфталеин). Способ количественного определения камфоры основан на ее взаимодействии с определенным количеством гидроксилamina.

Препараты хранят в хорошо укупоренных банках в прохладном месте (учитывая их летучесть). Применяют в качестве стимуляторов ЦНС (аналептики) и кардиотонических средств.

**Производные циклогексана. Циклогексенизопреноидные витамины (ретинолы).** Содержат триметилциклогексеновый цикл, связанный с тетраенольной цепью, которая имеет спиртовую или альдегидную группы. Основной представитель — *ретинол* (аксерофтол, витамин А). Природный ретинол — транс-изомер; известны также цис-изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

Основной источник получения витаминов комплекса А — печень рыб, которую после измельчения обрабатывают 25%-ным раствором натрия гидроксида при 82–85°C и pH 9,0–10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный концентрат очищают хроматографическим методом и извлекают ретинол дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации. В ГФ включен препарат *ретинола ацетат*, который практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях и жидких маслах. Это белые или бледно-желтые кристаллы с температурой плавления 53–57°C.

Подлинность ретинола ацетата устанавливают цветной реакцией с хлоридом сурьмы (III) в хлороформном растворе. Образуется межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно-синий цвет с максимумом светопоглощения в области 620 нм. С помощью этой реакции проводят и его количественное определение спектрофотометрическим или фотоколориметрическим методом в абсолютном спирте.

Препарат хранят в запаянных ампулах, в темном месте, при температуре не выше 5°C (ввиду легкой окисляемости). Растворы ретинола в масле хранят по списку Б в заполненных доверху, хорошо укупоренных склянках оранжевого цвета, при температуре не выше 10°C. Применяют при гипо- и авитаминозах.

**Циклогексаноэтилениндринаовые витамины (кальциферолы).** Имеется несколько витаминов группы D: D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub>. Природные витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, как и ретинолы, содержатся в печени и жировой ткани рыб и в небольшом количестве в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке.

Провитамин эргокальциферола служит эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей. При УФ-облучении эргостерина получают ряд препаратов, в том числе эргокальциферол. В лечебной практике получают производные эргокальциферолов: эргокальциферол, дигидротахистерол, оксидевит.

Эти препараты практически не растворимы в воде, легко растворимы или растворимы (дигидротахистерол) в этаноле. Трудно и медленно (эргокальциферол умеренно) — в растительных маслах.

Испытание на подлинность препаратов по МФ и ФС выполняют, измеряя спектр УФ-поглощения этанольных растворов в области 240–280 нм. Эргокальциферол и оксидевит имеют максимумы поглощения при 265 нм, а дигидротахистерол — при 242,5; 251 и 260,5 нм. УФ-спектрофотометрию используют для количественного определения эргокальциферола и оксидевита (при 265 нм), дигидротахистерола (251 нм). Растворитель — этанол. Расчет содержания препаратов выполняют относительно ГСО.

Реактивом для определения эргокальциферола, как и ретинола, служит раствор хлорида сурьмы (III), но образуется не синее (у ретинола), а оранжево-желтое окрашивание. ГФ рекомендует при выполнении реакции на эргокальциферол добавлять к реактиву 2% ацетилхлорида (появляется оранжево-желтое окрашивание).

Препараты хранят по списку Б в герметически укупоренных, доверху заполненных склянках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10°C. Используют при нарушении D-витаминого обмена.

**Стероидные гормоны и их полусинтетические аналоги. Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги.** По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды. Первая группа активно регулирует минеральный обмен и слабо — углеводный и белковый обмены. Вторая группа активно регулирует углеводный и белковый обмены и слабо — минеральный. Наиболее широко из минералокортикостероидов применяют *дезоксикортикостерона ацетат*, а из глюкокортикостероидов — *кортизона ацетат*, *гидрокортизона ацетат*, его полусинтетический аналог *преднизолон* и *галогенопроизводные преднизолон*. Источники получения препаратов — либо надпочечники убойного



скота, либо природные вещества стероидной структуры, например холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Структурная основа стероидных гормонов — гидрированный скелет углеводорода циклопентанофенантрена.

Кортикостероидные препараты представляют собой белые кристаллические вещества с желтоватым или кремоватым оттенком, без запаха, практически не растворимые в воде, трудно или мало — в большинстве органических растворителей. Дезоксикортикостерона ацетат и кортизона ацетат легко растворимы в хлороформе. Кортикостероиды и их аналоги — правовращающиеся оптические изомеры.

В испытаниях (ГФ) кортикостероидов имеется много общего. При нагревании на водяной бане смеси спиртового раствора препаратов и реактива Фелинга выпадает красно-оранжевый осадок. Реакция обусловлена восстановительными свойствами  $\alpha$ -кетольной группировки, которая легко окисляется до карбоксильной. Кортикостероиды можно отличить друг от друга по реакции с концентрированной серной кислотой по окраске продукта. Дезоксикортикостерона ацетат дает красную окраску (после нагревания до 80–90°C), кортизона ацетат — вначале бесцветную, переходящую в желтую, гидрокортизон — желтую и преднизолон — зеленую, переходящую в красную. Имеются и другие реакции, отличающие препараты.

Для качественного и количественного анализа препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. Для установления подлинности и проведения испытаний на посторонние примеси МФ рекомендована также ИК-спектроскопия и метод ТСХ. Имеются и другие методики.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняя от света. Используют при многих патологиях, особенно воспалительного характера.

Получен ряд галогенокортикостероидов, обладающих большой противовоспалительной активностью. Например, дексаметазон (с фтором) в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз — кортизона.

**Гестагенные гормоны и их полусинтетические аналоги.** В ГФ включены препараты естественного гормона — *прогестерон* и его полусинтетического аналога — *прегнин*, оба являются производными прегнана. Прогестерон можно получить из гормонов желтого тела яичников свиней и полусинтетическим способом из соласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона.

Это белые кристаллические вещества (у прегнина ГФ допускается желтоватый оттенок), в воде практически не растворимы, в этаноле и

эфире прогестерон растворим, а прегнин очень мало растворим. В хлороформе прогестерон очень мало, а прегнин мало растворим.

Для испытания подлинности и отличия препаратов НТД рекомендуется цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. Образуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (прегнин) цвета флуоресцирующие растворы. Спиртовой раствор прогестерона образует с м-динитробензолом в щелочной среде окрашенное в красный цвет соединение. Подлинность можно установить с помощью ИК-спектров, сравнивая их со спектром стандарта. По НТД прогестерон идентифицируют с помощью ИК-спектра, снятого в вазелиновом масле в области  $3700\text{--}400\text{ см}^{-1}$ .

Прегнин можно количественно определять методом косвенной нейтрализации, при растворении препарата в тетрагидрофуране с добавлением избытка (10 мл) 10%-ного раствора нитрата серебра и потенциометрического титрования выделившейся азотной кислоты титрованным раствором гидроксида натрия.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Используют в качестве гестагенных средств.

**Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические препараты.** Эти гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости. В химическом отношении они являются производными андростана. В 1936 г. было установлено, что действие тестостерона становится более длительным после этерификации жирными кислотами. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого они постепенно всасываются. На основании этих исследований был разработан *тестостерона пропионат*, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении. Его получают этерификацией тестостерона пропионовым ангидридом при  $110\text{--}114^\circ\text{C}$ . Полусинтетическим аналогом тестостерона является *метилтестостерон*, который можно синтезировать из дегидроэпиандростерона. Промежуточным продуктом синтеза метилтестостерона является метиландростендиол, проявляющий слабую андрогенную и высокую анаболическую (синтез белков в организме) активность. Анаболическим действием обладает и *метандростенолон*.

Препараты представляют собой белые кристаллические вещества, некоторые со слабым желтоватым оттенком, практически не растворимы в воде, легко растворимы или растворимы (метиландростендиол) в этаноле, очень легко (тестостерона пропионат) или легко растворимы в хлороформе, умеренно (метандростенолон, метилтестостерон) или легко (тестостерона пропионат) растворимы в эфире.

Наиболее достоверно подлинность препаратов можно подтвердить рекомендуемым ФС- и МФ-методом ИК-спектроскопии. Одновременно имеется много цветных и физико-химических реакций для идентификации препаратов (НТД, ГФ). Например, метод УФ-спектрофотометрии рекомендован для испытания подлинности и количественного определения андрогенных и анаболических препаратов. Растворы препаратов в этаноле имеют максимумы поглощения: у тестостерона пропионата при длине волны — 240 нм, метилтестостерона — при 241 нм, метандростенолона — при 245 нм. В 1% и 5% -ных масляных растворах тестостерона пропионат определяют фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветной реакции с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты). Образуется изоникотиноилгидразон, имеющий желтое окрашивание.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупореженной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве андрогенных и анаболических средств.

Достаточно активным анаболиком является препарат стероидной структуры — *феноболин*, который практически не растворим в воде, трудно — в спирте, легко — в хлороформе и ацетоне.

**Препараты эстрогенных гормонов.** Эстрогенные гормоны, являясь производными эстрона, вырабатываются в фолликулах яичников. Известны три природных гормона: *эстрон*, *эстрадиол* и *эстриол*. Эти гормоны содержатся в моче беременных женщин, жеребцов и беременных кобыл. Содержание эстрона в моче жеребцов и беременных кобыл — 10–25 мг в 1 л. Это позволяет использовать мочу в качестве источника получения эстрогенных гормонов. Эфиры эстрогенов, содержащиеся в моче, гидролизуют соляной кислотой, а затем свободные эстрогены извлекают органическими растворителями. При дальнейшей очистке используют способность эстрогенов растворяться в щелочах с образованием фенолятов (феноксидов). Синтез эстрадиола и эстрадиола пропионата осуществляют из эстрона путем гидрирования кетогруппы в положении 17 до эстрадиола с последующим ацилированием 3- и 17 β-оксигрупп.

Из полусинтетических аналогов эстрадиола применяют *этинилэстрадиол*, *местранол* и *эстрадиола дипропионат*.

Препараты представляют собой белые или со слабым кремоватым оттенком кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, легко — в хлороформе, умеренно, трудно или растворимы (этинилэстрадиол) — в этаноле.

Для установления подлинности используют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. В присутствии этинилэстрадио-

ла появляется оранжево-красная окраска с желтовато-зеленой флуоресценцией; в присутствии местранола — кроваво-красная; эстрадиола дипропионат гидролизуетсЯ с образованием пропионовой кислоты, при последующем нагревании с этанолом образуется этиловый эфир пропионовой кислоты, имеющий характерный запах. Подлинность этинилэстрадиола, местранола и эстрадиола дипропионата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле в области от 4000 до 200 см<sup>-1</sup>.

Этинилэстрадиол количественно определяют методом косвенной нейтрализации, так же как и прегнин. По МФ определение этинилэстрадиола выполняют спектрофотометрическим методом в среде безводного этанола при длине волны 281 нм. Для количественного определения эстрадиола дипропионата применяют реакцию омыления 0,1 М спиртового раствора гидроксида калия, избыток которого титруют 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор — фенолфталеин).

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренных банках (этинилэстрадиол — в склянках оранжевого стекла). Назначают в качестве эстрогенных средств. Местранол — один из компонентов таблеток инфекундина, а этинилэстрадиол входит в состав противозачаточных средств — марвелона, ноновлона, овидона.

**Синтетические препараты эстрогенного действия.** Вещества эстрогенного действия имеются не только среди стероидных, но и в ряду ароматических соединений, например производных фенантрена, дифенильных и др. Так были синтезированы *синэстрол* (производное дифенилэтана) и *диэтилстильбэстрол* (производное стильбена).

Это белые кристаллические порошки (синэстрол иногда с желтоватым оттенком), без запаха, практически не растворимы или очень мало растворимы в воде. Синэстрол легко растворим в этаноле, а диэтилстильбэстрол мало растворим в хлороформе, что можно использовать для их отличия друг от друга.

Для испытания подлинности ГФ рекомендует ряд цветных реакций, например с концентрированной серной кислотой. При действии концентрированной серной кислоты на хлороформенный раствор синэстрола (в присутствии формалина) слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет, а раствор диэтилстильбэстрола приобретает оранжевое окрашивание, постепенно исчезающее после разбавления водой. При действии бромной воды на раствор синэстрола в ледяной уксусной кислоте появляется осадок желтого цвета. Диэтилстильбэстрол при той же реакции в присутствии жидкого фенола образует появляющееся при нагревании изумрудно-зеленое окрашивание.

Для идентификации и количественного определения используют УФ-спектрофотометрию. Растворы препаратов в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеют максимумы светопоглощения в области 241 (синэстрол) и 260 нм (диэтилстильбэстрол), в этаноле раствор синэстрола имеет два максимума (229 и 778 нм), а диэтилстильбэстрол — один (242 нм).

Кроме того, количественное определение препаратов основано на получении сложных эфиров (диацетильных производных) при нагревании с точно отмеренным количеством уксусного ангидрида, избыток которого, превратившийся в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 М раствором гидроксида натрия. Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупореженной таре, предохраняя от действия света. По фармакологическому действию близки к природным гормонам. При пероральном применении не разрушаются в пищеварительном тракте и быстро всасываются.

**Гликозиды.** Гликозиды широко распространены в растительном мире. Это вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром (*агликон*, или *генин*). По природе сахарной части гликозиды делят на две группы: *пиранозиды* (гликозиды с шестичленным циклом сахарного компонента) и *фуранозиды* (гликозиды с пятичленным циклом сахарного компонента). Агликон связан в молекуле гликозида с сахарным компонентом по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил. Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов — глюкозидаз, а также под влиянием кислот, щелочей и при нагревании.

Имеется несколько классификаций гликозидов — ботаническая, фармакологическая и др. Исходя из химического строения, гликозиды делят на три группы в зависимости от атома, связывающего сахар и агликон. Различают О-, S- (тиогликозиды) и N-гликозиды. Каждую из этих групп классифицируют по химической группе агликона.

Стероидные, или сердечные, гликозиды — это О-гликозиды, агликоны которых имеют стероидную структуру и отличаются выраженным действием на сердечную мышцу.

**Строение сердечных гликозидов.** Источники получения сердечных гликозидов — различные виды наперстянки (крупноцветковая, пурпурная, ржавая, шерстистая), горицвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвойник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения, в которых обычно содержатся первич-

ные (генуинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под действием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов, которые также легко могут гидролизироваться на агликоны и остатки моно-, ди-, три- или тетрасахаридов. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксегексозы или их 3-о-метилвые эфиры. Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются: *D*-глюкоза, *L*-рамноза, *D*-дигитоксоза, *D*-цимароза и *L*-олеандроза.

Агликоны сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, являются производными циклопентанофенантрена. По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лактонного цикла. Пятичленный лактонный цикл входит в структуру агликонов карденолидов, а шестичленный — буфадиенолидов. Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горицвета весеннего и др. Буфадиенолиды входят в состав морозника, морского лука, а также найдены у жаб.

Носителем биологической активности является агликон, сахарный компонент влияет на скорость всасывания и продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует.

Специфическое действие гликозида на сердце обусловлено наличием в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и гидроксила — в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу. Окисление альдегидной группы до карбоксильной значительно снижает активность препарата. К потере фармакологической активности приводит и замена стероидного цикла агликона различными производными (бензола, нафалина и др.).

Наиболее сложная химическая структура у гликозидов наперстянки. При гидролитическом расщеплении, а также при хранении и высушивании сырья первичные гликозиды превращаются во вторичные и другие продукты. К вторичным гликозидам наперстянки относятся дигитоксин, гитоксин (наперстянка пурпурная). Эти же вторичные гликозиды выделены и из наперстянки шерстистой (в ней содержится также дигоксин).

Первичный гликозид наперстянки шерстистой — *дигиланид* С под названием *целанид* и вторичный гликозид наперстянки пурпурной — *дигитоксин* включены в ГФ. В ГФ включен также *строфантин* К (получают из семян строфанта Комбе).

В растении обычно содержится несколько сердечных гликозидов и целый ряд сопутствующих веществ. Общая схема получения сердечных гликозидов заключается в предварительном обезжиривании растительного сырья эфиром или лигроином. Затем сырье настаивают в 70%-ном этаноле, который отгоняют под вакуумом и из остатка извлекают первичные гликозиды теплой водой, настаивая несколько дней. Из полученной смеси эфиром удаляют смолы и раствором ацетата свинца — сапонины. Гликозиды осаждают, насыщая смесь водным раствором сульфата аммония. Разделение смеси гликозидов основано на различии их растворимости в органических растворителях, для чего используют хроматографические методы.

*Свойства и испытания препаратов сердечных гликозидов.* Целанид, дигитоксин, дигоксин и строфантин К представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества, мало или практически не растворимые в воде и в органических растворителях.

Для установления их подлинности могут быть использованы общие реакции. Первая группа цветных реакций позволяет обнаружить наличие стероидного цикла в молекуле, например реакция Либермана–Бурхардта, основанная на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате чего слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности строфантина К. Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла в молекуле карденолидов — например, реакция Легала, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии препарата с раствором нитропрусида натрия в щелочной среде. Эту реакцию используют для испытания подлинности всех фармакопейных препаратов сердечных гликозидов. Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в препаратах сердечных гликозидов. Для этого используют свойственные сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакция с реактивом Фелинга, реакция «серебряного зеркала» и др.). Чаще используют специфическую на 2-дезоксахара (содержащиеся в молекулах большинства сердечных гликозидов) реакцию Келлера–Жилиани, заключающуюся в предварительном растворении 1–2 мг препарата в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05% хлорида железа (III). Раствор

осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя (синий или сине-зеленый цвет) и на границе двух слоев (лилово-красный или бурый цвет). Этим способом устанавливают подлинность целанида и дигитоксина.

При испытании на чистоту используют метод ТСХ.

Качественную и количественную оценку сердечных гликозидов определяют методами спектрофотометрии, в ЭЖХ и некоторыми другими.

Биологическим методом устанавливают активность препаратов, сравнивая с препаратами-стандартами. Ее выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия. 1 ЕД — наименьшее количество препарата, которое вызывает систолическую остановку сердца подопытного животного.

Препараты хранят по списку А в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве кардиотонических средств.

**Антибиотики-гликозиды. Стрептомицины.** В 1944 г. Ваксман получил стрептомицин, являющийся гликозидом. Его агликон представляет собой спирт инозит, в котором две оксигруппы заменены остатками гуанидина. Сахарная часть представляет дисахарид стрептобиозамин. Промышленным продуцентом антибиотика является штамм актиномицета.

Препарат легко образует соли. В ГФ включен *стрептомицина сульфат* — белое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях.

Стрептомицин можно идентифицировать по образованию пикрата стрептидина сульфата (температура плавления 283–284°C). Для установления подлинности препарата, примененного в качестве стандарта при биологическом контроле, используют ПМР-спектроскопию.

Количественно определяют фотоколориметрическим методом, используя реакцию образования мальтола. Светопоглощение его измеряют в максимуме при 525 нм относительно смеси реактивов. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом. Препарат должен содержать не менее 730 мкг/мл (ЕД/мл) в пересчете на сухое вещество (1 мкг = 1 ЕД).

Хранят препарат по списку Б, во флаконах с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. Применяют как химиотерапевтическое средство, в том числе при туберкулезе.

**Антибиотики-аминогликозиды.** Близкими по химической структуре со стрептомицином являются *канамицин*, *неомицин*, *мономицин* и их соли — сульфаты, в молекулы которых дополнительно входят



аминогруппы. К этим антибиотикам относят еще *гентамицина сульфат*, *амикацина сульфат*, *сизомицина сульфат*, *тобрамицин*. Характерный структурный элемент антибиотиков-аминогликозидов — 2-дезоксид-*D*-стрептамин.

Препараты легко растворимы в воде, практически не растворимы или очень мало — в этаноле и других органических растворителях.

Подлинность канамицина моносульфата и неомицина сульфата определяют цветной реакцией со спиртовым раствором орцина и концентрированной соляной кислотой в присутствии хлорида железа (III). Образуются окрашенные в зеленый цвет вещества при нагревании в кипящей водяной бане. Амикацина сульфат можно обнаружить в реакции с антроном (голубовато-фиолетовое окрашивание). Подлинность мономицина и гентамицина сульфатов определяют методом ТСХ.

ПМР-спектроскопию применяют для идентификации неомицина В, мономицина А, канамицина А, тобрамицина, гентамицина и сизомицина. Препараты дают положительную реакцию на сульфат-ион. Спектроскопию ЯМР  $^{13}\text{C}$  используют для идентификации стрептомицина, неомицина, мономицина, тобрамицина, канамицина А и его полусинтетического аналога — амикацина. Количественное определение гентамицина сульфата можно провести нингидриновым и поляриметрическим методом, а также фотометрически. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-культурами. 1 мкг антибиотиков соответствует 1 ЕД.

Препараты хранят по списку Б. Применяют при многих бактериальных инфекциях, так как они обладают широким спектром антимикробного действия.

#### 1.2.2.4. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

К гетероциклическим относят органические соединения, циклы которых, кроме атомов углерода, включают другие элементы, чаще всего кислород, азот и серу. Эти соединения широко распространены в природе, многие из них являются БАВ (алкалоиды, витамины, ферменты, антибиотики). Источниками получения лекарственных веществ этой группы служат продукты растительного и животного происхождения. По химическому строению эти соединения весьма разнообразны, различаются числом атомов в цикле, природой гетероатомов и их количеством в цикле. По размерам циклов их делят на трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленные, а по характеру гетероатомов — на азот-, кислород- и серосодержащие. Наличие гетероатомов в молекуле обеспечивает значительную их лабильность по сравнению с други-

ми органическими соединениями. Это особенно проявляется у гетероциклов с несколькими гетероатомами и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие соединения имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различного рода таутомерным превращениям. Некоторые гетероциклические соединения характеризуются наличием двух видов таутометрии — кетонольной и лактамлактимной (производные урацила, барбитуровой кислоты и др.). Это имеет важное значение для синтеза и анализа. Предполагают, что с этим связана и биологическая активность этих соединений (возможность перемещения электронов в широких пределах).

Большинство методов синтеза этих веществ основано на так называемой гетероциклизации, то есть на образовании гетероцикла в результате замыкания в цикл одного или двух алифатических соединений. Такие реакции основаны главным образом на конденсации дикарбонильных соединений (альдегидов, карбоновых кислот) с аммиаком или алифатическими и ароматическими соединениями, содержащими в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Так получают различные азотсодержащие гетероциклы, являющиеся структурной основой многих синтетических и природных лекарственных веществ.

**Производные этиленимина.** Предпосылкой для использования этих препаратов в медицине является цитостатическое (угнетающее рост клеток) действие. Этот эффект объясняется алкилирующим действием этиленимина на клеточные элементы злокачественной ткани, вследствие чего приостанавливается ее развитие. Наибольшее число применяемых препаратов этой группы — производные фосфорной или тиофосфорной кислот. В практике используют *тиофосфамид*, *бензотэф*, *имифос* и др.

Это белые кристаллические вещества. Бензотэф растворим, тиофосфамид легко растворим, а имифос очень легко растворим в воде, этаноле, хлороформе. Имифос умеренно растворим в эфире, а бензотэф — в ацетоне.

Для испытания подлинности используют реакции на иминную группировку, фосфор, серу и соответствующее ароматическое или гетероциклическое ядро. Общая реакция основана на окислении этилениминной группы дихроматом калия в присутствии серной кислоты до ацетальдегида. Последний возгоняется и взаимодействует с нитропруссидом натрия (в присутствии пиперидина), образуя окрашенное в синий цвет соединение. Этилениминную группу можно определить и по изменению окраски метилового оранжевого (из красной

в желтую) после добавления йодита калия к водному раствору тиофосфамида, подкисленному серной кислотой. Подтверждение иминогруппы в имифосе основано на обнаружении аммиака (по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги) при нагревании смеси препарата с раствором гидроксида натрия. Бензотэф дает положительную реакцию с реактивом Драгендорфа (светло-коричневый осадок) за счет наличия в молекуле имидных групп.

Количественное определение проводят методом неводного титрования. В зависимости от химических свойств препарата его титруют либо хлорной кислотой, либо раствором гидроксида натрия (бензотэф). Применяют также косвенное кислотно-основное титрование, основанное на выделении гидроксида натрия при взаимодействии с тиосульфатом натрия или тиоцианатом калия.

Препараты хранят по списку А в сухом, защищенном от света месте; бензотэф и имифос — при температуре не выше 5°C, тиофосфамид — 10°C. Используют в качестве противоопухолевых средств.

**Производные фурана.** В лечебной практике применяют производные 5-нитрофурана: *фурацилин*, *фурадонин*, *фуразолидон*. Исходный продукт синтеза — фурфурол (*α*-фурилальдегид), который получают из отходов деревообрабатывающей промышленности, а также смол, шелухи подсолнечника путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки водяным паром. Из фурфурола получают *5-нитрофурфурол*.

Препараты представляют собой желтые кристаллические вещества, без запаха, мало растворимые или практически нерастворимые в воде и этаноле (фурацилин очень мало растворим), мало растворимые в диметилформамиде. Из-за наличия нитро- и амидной групп фурацилин проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других препаратов растворяется в щелочах.

Подлинность препаратов устанавливают по цветной реакции с водным раствором гидроксида натрия. Фурацилин образует соль, окрашенную в оранжево-красный цвет, фурадонин — темно-красного, фуразолидон — красно-бурого цвета. Для отличия препаратов друг от друга используют спиртовой раствор гидроксида калия в сочетании с ацетоном: фурацилин приобретает темно-красное окрашивание, фурадонин — зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением белого осадка, фуразолидон — постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое. При испытании на чистоту фурацилина ГФ рекомендует устанавливать отсутствие примеси семикарбазида с помощью реактива Фелинга.

Количественное определение фурацилина (по ГФ) выполняют йодометрическим методом, основанном на окислении препарата йодом

в щелочной среде (для улучшения растворимости к навеске добавляют хлорид натрия и смесь нагревают), после окончания процесса окисления раствор подкисляют и смесь титруют тиосульфатом натрия. Фурадонин количественно определяют методом неводного титрования, 0,1 М раствором метилата натрия в смеси диметилформамида и диоксана (индикатор тимоловый синий). Количественное определение фуразолидона, как и других нитрофуранов, можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций препаратов с едкой щелочью. Существуют и другие методы идентификации и количественного определения нитрофуранов.

Кроме перечисленных препаратов, в практике применяют *фурагин* и его растворимую калиевую соль, способы испытания которых аналогичны другим препаратам этой группы.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупореженной таре, предохраняя от действия света и влаги. Применяют при различных бактериальных инфекциях (фурацилин чаще используют как антисептик).

**Производные пирролидина.** Препарат пиррацетам. В результате поиска структурных аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), обладающих психотропным действием, получен препарат пиррацетам (ноотропил), являющийся циклическим аналогом ГАМК-2-оксо-1-пирролидинилацетамида и родоначальником новой группы психотропных средств.

Подлинность препарата подтверждают по отсутствию выраженных максимумов поглощения в УФ-спектре 1%-ного водного раствора (легко растворим в воде) в интервале 230–350 нм. При нагревании препарата с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги. Эта же химическая реакция лежит в основе количественного определения пиррацетама по методу Кьельдаля.

Применяют препарат при различных расстройствах нервной системы.

**Лекарственные средства, содержащие поливинилпирролидон.** Поливинилпирролидон (ПВП) — полимер *N*-винилпирролидона. Вначале получают из  $\gamma$ -бутиролактона и аммиака пирролидон, который винилируют ацетиленом до ПВП. В практике используют ПВП (среднемолекулярный  $35\,000 \pm 5000$ ), гемодез (6%-ный ПВП с натрия, калия и кальция хлоридом) и энтеродез (для внутреннего применения), представляющие низкомолекулярные ( $12\,600 \pm 2700$ ) соединения ПВП.

Наличие ПВП устанавливают с помощью 0,1 М раствора йода, который с растворами этих трех препаратов образует осадки красно-коричневого цвета.

Количественное определение ПВП в препаратах можно установить рефрактометрическим или йодометрическим методами.

Хранят препараты в зависимости от форм выпуска. Лекарственную форму 15% -ного ПВП для инъекций выпускают в ампулах и хранят по списку Б, при температуре не выше 20°C. В таких же условиях хранят гемодез, который выпускают в стеклянных флаконах. Энтеродез выпускают в полиэтиленовых пакетах.

Применяют препараты как кровезаменители и заменители синовиальной жидкости (ПВП), в качестве дезинтоксигирующих средств внутривенно (гемодез) и внутрь (энтеродез).

**Производные пиразола.** Применяют препараты *антипирин*, *амидопирин* и *анальгин*, структура которых содержит молекулу пиразолона-5, а также *бутадиион* — производное пиразолидиндиола.

Антипирин синтезируют из дикетена, который является продуктом пиролиза ацетона (при 500–600°C над оксидом аммония). Дикетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся продукт метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты, который увеличивает выход антипирина (до 90%). Антипирин является исходным продуктом для получения амидопирина, который отличается наличием в молекуле диметиламиновой группировки. Синтез аналгина осуществляют из монометиламиноантипирина и формальдегид-гидросульфита натрия.

Это белые или бесцветные кристаллические вещества (анальгин и бутадиион могут иметь желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса. Антипирин очень легко, аналгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (медленно), а бутадиион не растворим в воде. В этаноле амидопирин и антипирин легко растворимы, а аналгин и бутадиион трудно растворимы. Анальгин практически не растворим в эфире и хлороформе, остальные препараты растворимы в хлороформе (амидопирин — очень легко).

Подлинность амидопирина подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — феррипирина. Анальгин дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые регистрируют по запаху. Бутадиион можно идентифицировать реакциями осаждения солями меди (осадок бледно-голубого цвета), серебра (белого цвета) и др. Для выполнения реакций сначала получают натриевую соль бутадииона, действуя раствором гидроксида натрия. Амидопирин и аналгин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции с осадительными (общее алкалоидными) реактивами на органические основания. При нагревании аналгина с

реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.

Количественное определение антипирина проводят йодометрическим методом, основанным на его способности вступать с йодом в реакцию замещения. Образующийся осадок 4-йодопирина может адсорбировать некоторые количества йода, поэтому его растворяют в хлороформе. Образование 4-йодопирина лежит в основе йодхлорометрического определения антипирина при титровании 0,1 М раствором йодмоноклорида (индикатор — крахмал). Выделившийся при этом йод титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал). Эту же реакцию можно использовать для определения бутадиона.

Амидопирин определяют перманганатометрическим методом, а анальгин можно определить по сульфат-иону, который образуется в результате окисления препарата 3% -ным раствором пероксида водорода. Затем титруют раствором хлорида бария. Имеются также методики косвенного комплексометрического и ацидометрического определения анальгина. Существуют и другие реакции выявления этих препаратов (см. ГФ).

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре по списку Б, предохраняя от действия света и влаги. Применяют в качестве болеутоляющих (ненаркотические анальгетики), жаропонижающих и противовоспалительных средств.

**Производные имидазола.** Производные имидазола и имидазолина. К этой группе относят *мерказолил*, *метронидазол*, *этимизол*, *клофелин*. Мерказолил синтезируют из этанола, исходный продукт синтеза метронидазола — этилендиамин. Это белые кристаллические вещества, которые могут иметь зеленовато-желтый оттенок, а мерказолил и метронидазол — желтоватую окраску.

Мерказолил легко растворим в воде, этаноле, хлороформе, мало — в эфире. Метронидазол мало растворим в воде, трудно — в этаноле, очень мало — в хлороформе. Этимизол мало растворим в воде, растворим в этаноле и ацетоне, легко растворим в хлороформе. Клофелин растворим в воде, этаноле, практически не растворим в хлороформе и эфире.

Для испытания подлинности используют УФ-спектрофотометрию, а также химические реакции на различные функциональные группы. Меркаптогруппу в молекуле мерказолила устанавливают по образованию меркаптидов с солями тяжелых металлов. Карбамидную группу в молекуле этимизола определяют путем образования комплексов с ионами тяжелых металлов (меди, кобальта, реактивом Несслера и др.). Клофелин положительно реагирует на хлориды.

Нитрогруппу в метронидазоле можно обнаружить (после восстановления до аминогруппы) с помощью реакции азосочетания.

Содержание метронидазола, этимизола и клофелина определяют методом неводного титрования (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый). Клофелин можно определить и меркуриметрическим методом.

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте, мерказолил, этимизол — по списку Б, клофелин — по списку А.

Мерказолил применяют как антитиреотическое средство; метронидазол — как противоалкогольное и трихомонацидное средство; этимизол — аналептик, а клофелин — гипотензивное средство.

**Производное бензимидазола.** Фармакопейным препаратом является *дибазол*. Получают из о-фенилендиамина, фенилуксусной кислоты и ее производных.

Препарат умеренно растворим в воде, легко — в этаноле, трудно и практически не растворим в других растворителях.

Подлинность по ГФ устанавливают, действуя на слабокислый раствор препарата 0,1 М раствором йода; образуется красновато-серебристый осадок.

Количественно по ГФ определяют методом неводного титрования. Метод аргентометрии позволяет определить препарат по хлорид-иону. Имеются и другие методы идентификации и определения.

Дибазол хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, учитывая его гигроскопичность. Используют в качестве спазмолитика (синтетический аналог папаверина) при спазмах кровеносных сосудов и гладких мышц. Кроме того, дибазол проявляет адаптогенные свойства.

**Алкалоиды, производные имидазола.** К этой группе относится алкалоид пилокарпин, содержащийся в листьях африканского растения. Содержит в молекуле имидазольный и фурановый циклы. Фармакопейный препарат — *пилокарпина гидрохлорид*.

Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. На первой стадии получают пилоловую кислоту, на второй стадии — гомопилоловую кислоту и на третьей — пилокарпин.

Препарат легко растворим в воде, этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность по ГФ устанавливают по хлорид-иону. Более специфична цветная реакция с нитропруссидом натрия. Количественно определяют методом титрования в неводных растворителях или методом УФ-спектрометрии.

Хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. Применяют в качестве холиномиметического средства.

**Производные пиридина.** В лечебной практике применяют синтетические препараты — производные никотиновой ( $\beta$ -пиридинкарбоновой) и изоникотиновой ( $\gamma$ -пиридинкарбоновой) кислот, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина). Основу их химической структуры составляет пиридин. Исходные продукты синтеза пиридинкарбоновых кислот — содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества — пиколины. Окислением  $\beta$ -пиколина получают никотиновую, а  $\gamma$ -пиколина — изоникотиновую кислоты.

**Препараты, производные никотиновой кислоты.** В эту группу входят *кислота никотиновая, никотинамид, никодин, диэтиламид никотиновой кислоты*.

Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропускании газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180–185°C. Из этой же смеси можно получить никодин, действуя на никотинамид параформом. Диэтиламид никотиновой кислоты получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии трихлороксида фосфора (V).

Кислота никотиновая, ее амид и никодин — белые кристаллические вещества, а диэтиламид никотиновой кислоты — жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом. Никотинамид легко растворим в воде и умеренно — в этаноле. Кислота никотиновая трудно растворима в воде, мало — в этаноле. В эфире и хлороформе эти препараты практически не растворимы или очень мало растворимы.

Для испытания подлинности препаратов НТД рекомендуются реакции разложения и цветные реакции. Реакция разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходит при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия. Образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху. К этой же группе относятся реакции разложения препаратов при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов. Никотинамид и никодин разлагаются с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги. Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием диэтиламина, который имеет характерный запах. По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных. Кислота никотиновая ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли. Например, с ионами меди (II) — осадок синего цвета (никотинат меди).



Соли пиридиновых оснований образуются при использовании таких реагентов, как тиоцианат брома (бромродан), тиоцианат хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Тиоцианат брома получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания. В присутствии указанных реагентов при нагревании в щелочной среде происходит размыкание пиридиниевого цикла. При последующем добавлении первичных ароматических аминов (анилин, новокаин, сульфацил-натрий) происходит их конденсация с образовавшимся глутаконовым альдегидом и получают шиффовы основания, окрашенные в желтый, оранжевый или красный цвет. Эта цветная реакция может быть использована для идентификации кислоты никотиновой, никотинамида, никодина и других производных пиридина. Общей на производные пиридина (и другие третичные амины) является реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом — при нагревании появляется красное или фиолетовое окрашивание. Для отличия препаратов друг от друга рекомендуют специальные цветные реакции.

При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения препаратов: гидразина (не более 0,02%) — в изониазиде, гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина — в фтивазиде, формальдегида — в метазида.

Для количественного определения кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. После растворения в горячей воде титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования натриевой соли (индикатор — фенолфталеин). Ее можно определить и йодометрическим методом после осаждения никотината меди. Количественную оценку никотинамида и диэтиламида никотиновой кислоты проводят определением азота в органических соединениях двумя методами:

- реакцией разложения (как и при испытании подлинности препаратов) с отгонкой аммиака в приемник с борной кислотой. Образуется смесь метабората и тетрабората аммония, которую титруют 0,1 М раствором соляной кислоты;
- после разложения препаратов кипячением в 50%-ном растворе серной кислоты. На образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют образовавшийся аммиак в приемник с борной кислотой и т. д.

Существуют методы неводного титрования с использованием безводной уксусной кислоты, 0,1 М раствора хлорной кислоты (титрант) и индикатора кристаллического фиолетового (никотинамид и нико-

дин). Никотин можно определять и йодометрическим методом. Хранят препараты в хорошо укупоренной таре, предохраняя от света. Используют как витаминные препараты (кислоту никотиновую и никотинамид); как желчегонные и антисептические (никотин), в качестве стимулятора ЦНС (диэтиламид никотиновой кислоты в форме 25%-ного водного раствора — *кордиамин*).

На основе никотинамида получены внутрикомплексные соединения и антианимические средства — *коамид, ферамид, препарат никамилон* (комплекс из ГАМК и кислоты никотиновой) — вазоактивное и ноотропное средство.

**Производные изоникотиновой кислоты.** У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Из многих синтезированных веществ (взаимодействие гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами)) используют *изониазид, фтивазид, метазид* и др.

Это кристаллические порошки белого цвета или с желтовато-кремовым оттенком. Фтивазид отличается выраженной желтой окраской и запахом ванилина. Изониазид легко растворим в воде, умеренно — в этаноле. Метазид, фтивазид мало растворимы или практически не растворимы в воде и этаноле. В эфире и хлороформе все препараты практически не растворимы или очень мало растворимы. Метазид и фтивазид обладают основными свойствами, поэтому растворимы в минеральных кислотах. Производные изоникотиновой кислоты обладают способностью к таутомерным превращениям, при этом могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации.

НТД рекомендует способы идентификации по УФ-спектрам поглощения. Раствор изониазида в 0,01 М соляной кислоте имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения — при 234 нм, раствор метазида в 1 М соляной кислоте — один максимум поглощения при 267 нм. Кроме того, подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных реакций.

Применяемые методы количественного определения препаратов основаны на окислении продуктов гидролиза, для чего используют различные окислительно-восстановительные методы, например йодометрию. Окисление йодом проводят в слабощелочной среде. Изониазид определяют также броматометрическим методом в солянокислой среде. Избыток брома устанавливают йодометрией. Определение метазида основано на окислении йодом гидразида изоникотиновой кислоты и формальдегида, выделяющихся при гидролизе препарата в щелочной среде. Фтивазид находят йодометрическим методом

после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Из других химических методов для количественного определения изониазида используют нитритометрию. Фотометрические методы установления препаратов основаны на образовании окрашенных продуктов с ванадатом аммония, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом натрия.

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупореженной таре, в защищенном от света месте. Применяют в качестве противотуберкулезных средств.

**Карбамоилпроизводные гидразида изоникотиновой кислоты.** Карбамоилпроизводное гидразида — *ниаламид* — не обладает противотуберкулезным действием, а является ингибитором моноаминоксидазы. Препарат мало и медленно растворим в воде, трудно — в этаноле, очень мало — в хлороформе, легко растворим в разведенной соляной кислоте.

Подлинность устанавливают по УФ-спектру 0,002%-ного раствора в 0,01 М растворе соляной кислоты, который должен иметь максимум поглощения в области 267 нм. Наличие гидразиновой группировки подтверждают реактивом Фелинга.

Количественно препарат определяют нитритометрическим методом, используя внутренний индикатор — смесь тропеолина оо и метилового синего.

Хранят по списку Б в защищенном от света месте. Используют в психиатрической практике при депрессиях.

**Производные 2,6-диметилпиридина.** К этой группе относится пармидин со структурной основой 2,6-бисоксиметилпиридина. Антиатеросклеротическое средство. По химическому строению — двойной эфир метилкарбаминовой кислоты. Препарат мало растворим в воде, растворим в метиловом спирте и хлороформе. Трудно растворим в этаноле.

Наиболее объективно его подлинность подтверждают методами ИК- и УФ-спектрометрии, хотя существуют и цветные реакции.

Количественно определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с использованием в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят в защищенном от света месте. Применяют для лечения атеросклероза.

**Производное дигидропиридина** — *фенигид* или *коринфар*. Применяют как антиангинальное, гипотензивное средство и антагонист ионов кальция.

К этой же группе по химическому строению может быть отнесен *эмоксипин*, являющийся антиоксидантом. Его используют в основном в глазной практике, а также при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией.

**Оксиметилпиридиновые витамины и их производные.** К производным пиридина относится группа витаминов  $B_6$ , основной из которых — *пиридоксина гидрохлорид*, синтезируемый из алифатических соединений. Из пиридоксина гидрохлорида синтезированы *пиридитол* и *пиридоксальфосфат*.

Пиридоксина гидрохлорид и пиридитол легко растворимы в воде, пиридоксальфосфат — мало растворим. В органических растворителях препараты не растворимы или трудно растворимы. Пиридитол мало растворим в этаноле.

Подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата подтверждают по УФ-спектрам. Растворы препаратов в фосфатном буферном растворе (рН 7,0) имеют максимум поглощения у первого — при 254 и 324 нм, у второго — при 330 и 388 нм.

Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами, один из которых основан на использовании неводного титрования, а второй заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — бромтимоловый синий). Содержание пиридоксальфосфата и пиридитола определяют также методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути. При определении первого используют растворитель — смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты (индикатор — раствор судана (III)), для второго растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:30). Перед титрованием смесь нагревают до кипения, охлаждают и титруют (индикатор — кристаллический фиолетовый). Для пиридитола НТД рекомендует меркуриметрический метод, позволяющий установить количество хлора, которого в препарате должно быть 15,75–16,2% (титрант — 0,1 М раствор нитрата ртути (II), индикатор — дифенилкарбазон).

Препараты хранят в хорошо укупленной таре. Назначают при недостатке витаминов  $B_6$  (токсикоз у беременных, хорея, пеллагра, острые и хронические гепатиты и т. д.).

**Производные пиперидина и пиперазина.** Производные пиперидина. Пиперидин (гидрированный пиридин) — структурная основа многих лекарственных веществ, отличающихся по фармакологическому действию. Наиболее широко применяют *промедол* и *циклодол*. Это белые кристаллические вещества. Промедол легко растворим

в воде, растворим в этаноле. Циклодол мало растворим в воде и медленно — в этаноле.

Подлинность препаратов подтверждают путем осаждения в виде пикратов (желтый осадок). Циклодол из водного раствора можно осадить хлорной кислотой. Температура плавления перекристаллизованного осадка 173–176°C. Препараты могут быть идентифицированы и другими осадительными (общееалкалоидными) реактивами. Для идентификации могут быть применены цветные реакции.

Количественное определение препаратов выполняют методом неводного титрования, используя общий принцип определения гидрохлоридов органических оснований. Для определения препаратов в лекарственных формах рекомендована унифицированная экстракционно-фотометрическая методика (реактив — метиловый оранжевый).

Промедол и циклодол хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. Промедол используют как заменитель морфина, циклодол применяют для лечения паркинсонизма.

**Производные пиперазина.** Пиперазин в виде гексагидрата используют для получения *уродана*, а *пиперазина адипинат* и *дитразина цитрат* — в качестве антигельминтиков.

Это белые кристаллические вещества без запаха. Пиперазина адипинат растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

Дитразина цитрат очень легко растворим в воде и трудно — в этаноле. В других органических растворителях препараты практически не растворимы.

Подлинность пиперазина адипината устанавливают, идентифицируя наличие адипиновой кислоты и пиперазина. Адипиновая кислота выпадает в осадок после действия на 5%-ный раствор препарата концентрированной соляной кислотой. Температура плавления осадка 151–154°C. Пиперазин обнаруживают, действуя на аналогичный раствор разведенной соляной кислоты и 30%-ным раствором нитрита натрия. При нагревании до удаления оксидов азота образовавшийся осадок (после промывания и высушивания) должен иметь температуру плавления 157–159°C. Подлинность дитразина цитрата устанавливают по ИК-спектру предварительно выделенного основания, а также по температуре плавления полученного из основания дитразина (около 152°C).

Количественное определение пиперазина адипината выполняют гравиметрическим методом. Оно основано на осаждении его хромовой кислотой при охлаждении льдом. Дитразина цитрат определяют методом неводного титрования, растворяя ледяной уксусной кисло-

той (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят препараты в хорошо укупореженной таре, дитразина цитрат — по списку Б. Применяют в качестве антигельминтиков.

**Производные пириимидина. Производные барбитуровой кислоты.** Пириимидин (шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота) — составная часть структуры молекул синтетических и биологически активных природных веществ (алкалоидов, витаминов). Из его синтетических соединений широко применяют производные барбитуровой кислоты или циклические уреиды. В отличие от ациклических уреидов, они представляют собой продукты конденсации полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты. Применяемые в лечебной практике производные барбитуровой кислоты можно разделить на две группы: барбитураты (лактамина форма) и натриевые соли барбитуратов (лактимина форма).

Барбитураты (*барбитал, фенобарбитал, бензонал*) и их натриевые соли (*барбитал-натрий, этаминал-натрий, гексенал, тиопентал-натрий*) различаются по характеру радикалов.

Синтез этих препаратов состоит из двух этапов: вначале получают соответствующий эфир малоновой кислоты, затем осуществляют его конденсацию с мочевиной (в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта).

Барбитураты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха, практически не растворимы или очень мало растворимы (барбитал) в воде, растворимы или трудно растворимы в этаноле и эфире (фенобарбитал легко растворим в этаноле). Водные и спиртовые растворы имеют кислую реакцию. Барбитал и фенобарбитал трудно растворимы в хлороформе, а бензонал — легко. Натриевые соли — мелкокристаллические порошки или сухая пористая масса (тиопентал-натрий — желтоватого цвета со слабым запахом серы). Они гигроскопичны, растворимы или очень легко растворимы в воде и этаноле (за исключением барбитал-натрия, который мало растворим в этаноле), практически не растворимы в эфире. Водные растворы имеют щелочную реакцию.

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы образования моно- и дизамещенных комплексов с солями меди (II) в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску. Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет (в присутствии хлорида кальция). Цветная реакция с раствором сульфата меди (II) позволяет отличать препараты друг от друга: барбитал дает

синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета; фенобарбитал — осадок бледно-сиреневого цвета; бензонал — серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое; барбитал-натрий — синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета; этаминал-натрий — осадок голубого цвета; гексенал — голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок; тиопентал-натрий — желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком. Барбитураты могут быть обнаружены и с помощью общих цветных реакций.

Для натриевых солей ГФ рекомендует выполнять испытание, основанное на нейтрализации препаратов разведенной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и определяют его температуру плавления. Кроме того, обнаруживают ион натрия (по окраске натрия). Для отличия препаратов друг от друга можно использовать и реакции на функциональные группы.

Количественно по ГФ барбитураты определяют методом нейтрализации в среде неводных растворителей: растворяют в диметилформамиде или смеси диметилформамида и бензола и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола, индикатор — тимоловый синий). Количественно определение барбитуратов и их солей можно выполнить и аргентометрическим методом, а также спектрофотометрией.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре — в банках из темного стекла, в защищенном от света месте (фенобарбитал и бензонал). Применяют в качестве снотворных и наркотических средств, а бензонал — как противоэпилептическое средство.

**Производные гексагидропиримидиндиона.** К этой группе относится *гексамидин*, сходный по химической структуре с фенобарбиталом. Его синтезируют путем взаимодействия диамида фенилэтилмалоновой кислоты с муравьиной кислотой при нагревании. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле и ацетоне.

Подлинность гексамидина устанавливают по УФ-спектру раствора в этаноле (растворяя при нагревании). Имеет три максимума поглощения — при 252, 258 и 264 нм. При его нагревании в пробирке с кристаллическим гидроксидом натрия образуется аммиак, карбонат натрия, натриевая соль фенилэтилуксусной кислоты и, в отличие от барбитуратов, формальдегид. Количественно препарат определяют методом Кьельдаля, устанавливая его содержание по азоту.

Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Применяют, подобно бензоналу, в качестве противосудорожного препарата. Выраженным снотворным действием не обладает.

**Производные урацила.** Из урацила (1,2,3,4-тетрагидропиримидин) синтезируют *фторурацил*, *фторафур*, *калия оротат*, *метилурацил*. Синтез основан на циклизации алифатических соединений. Это белые (фторурацил с желтоватым оттенком) кристаллические вещества без запаха, мало растворимы в воде и органических растворителях.

Объективными константами, подтверждающими подлинность препаратов, являются максимумы светопоглощения и значения удельных показателей поглощения в растворах кислот и щелочей при длине волны 285 нм (калия оротат), 265 нм (фторурацил), 270 нм (фторафур) и 275 нм (метилурацил).

Производные урацила в тех условиях, что и барбитураты, образуют окрашенные в фиолетовый цвет соединения с солями кобальта, а также белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Наличие урацила обнаруживают различными химическими реакциями: по обесцвечиванию бромной воды (метилурацил, фторурацил), образованию красно-оранжевого осадка под действием раствора *n*-нитродиазобензола (метилурацил).

Для испытания подлинности фторафура применяют реакцию щелочного гидролиза. Фторид-ионы во фторурациле обнаруживают после предварительной минерализации со смесью для спекания, после чего осадок растворяют и при pH 4,0–5,0 действуют раствором хлорида кальция (появляется белая опалесценция). Калия оротат подобно пуриновым соединениям дает положительную мурексидную пробу. Ее выполняют, выпаривая на водяной бане смесь препарата с пергидролем и соляной кислотой до образования малиново-красного окрашивания. Отличить калия оротат от пуринов можно по цветной реакции с хлоридом железа (III) — появляется красновато-коричневое окрашивание.

Существует ряд методов для количественного определения препаратов. Фторурацил можно определить косвенно титриметрическим методом, действуя 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — феноловый красный). Количественное определение фторафура выполняют бромидброматометрическим методом, основанным на способности производных урацила вступать в реакции галогенирования.

Калия оротат определяют после предварительного прокаливания точной навески в платиновом тигле при 600°C до получения белого осадка карбоната калия, который растворяют в воде и титруют 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор — бромфеноловый синий). Метилурацил, как и фторурацил, определяют подобно барбитуратам,



используя в качестве растворителя диметилформамид (титрант — 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола, индикатор — раствор тимолового синего в диметилформамиде). Кроме того, для определения производных урацила используют спектрофотометрию, ТСХ, ВЭЖХ и другие методы.

Фторурацил и фторафур хранят по списку А в защищенном от света месте, калия оротат — в обычных условиях, а метилурацил — по списку Б в сухом месте. Фторурацил и фторафур применяют как противоопухолевые средства, калия оротат — как анаболический препарат, а метилурацил — как стимулятор лейкопоэза.

**Витамины пириимидинотиазолового ряда и их производные. Препараты тиамин.** Основу химической структуры тиамин составляют два гетероцикла — пириимидин и тиазол, которые связаны между собой метиленовой группой, поэтому тиамин и относят к этой группе витаминов. В лечебной практике используют *тиамин бромид* и *тиамин хлорид*. Синтез тиамин состоит из трех этапов: синтез пириимидиновой части молекулы, синтез тиазолового цикла и связывание их между собой. Связывание циклов в одну молекулу осуществляют сплавлением при 100–120°C либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте.

Это белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества со слабым характерным запахом, легко растворимы в воде, мало — в этиловом спирте, практически не растворимы в других органических растворителях.

Подлинность препаратов можно подтвердить по УФ-спектрам. Так, 0,0015% -ный раствор тиамин бромид в 0,1 М растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения в области 246 нм. Идентифицируют препараты с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде (реакция тиохромной пробы). Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Эти растворы при УФ-облучении имеют характерную синюю флуоресценцию, исчезающую при подкислении и вновь возникающую при подщелачивании. Реакцию образования тиохрома используют и для количественного флуориметрического определения тиамин. Препараты тиамин из растворов количественно осаждаются некоторыми осадительными (общее алкалоидными) реактивами (кремневоольфрамовой, фосфорновольфрамовой, пикролоновой кислотами и др.). Реакция с кремневоольфрамовой кислотой рекомендуется для гравиметрического и фотонейфелометрического определения препаратов тиамин. Тиамин хлорид количественно определяют методом неводного титрования. Растворитель — безводная уксусная кислота, титрант —

0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Тиамин бромид количественно определяют способом, основанным на нейтрализации гидробромидов с последующим argentометрическим титрованием суммы бромид-ионов. Имеются и другие методы.

Препараты хранят в герметически закрытой таре без контакта с металлами, предохраняют от действия света и влаги. Назначают при нарушении функции нервной системы и других проявлениях гиповитаминоза.

**Фосфорные эфиры тиамина и его производные.** Наличие спиртового гидроксидов в молекуле тиамина позволяет синтезировать его моно- и трифосфорные эфиры. В лечебной практике применяют *фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций и бенфотиамин*.

Бенфотиамин практически не растворим в воде и этаноле, растворим в 1%-ном растворе гидроксида натрия. Фосфотиамин и кокарбоксилазы гидрохлорид легко растворимы в воде, практически не растворимы в этаноле.

Наиболее объективная идентификация, позволяющая не только дать групповую оценку, но и отличить их друг от друга, может быть достигнута с помощью ИК-спектроскопии. ИК-спектры препаратов характеризуются наличием семи основных полос в области  $3500\text{--}2500\text{ см}^{-1}$ , причем у тиамина хлорида и тиамина бромидов они существенно различаются по интенсивности, а фосфорные эфиры имеют свои четкие характерные полосы. Общее испытание подлинности препаратов основано на обнаружении фосфора, содержащегося в их молекулах. Подлинность кокарбоксилазы гидрохлоридов и фосфотиамина подтверждают также, обнаруживая тиамин по реакции образования тиохрома. Этой же реакцией подтверждают бенфотиамин, но выполняют после предварительного нагревания препаратов в течение 20 мин на кипящей водяной бане.

Количественное определение бенфотиамина и фосфотиамина выполняют спектрофотометрическим методом. Содержание кокарбоксилазы гидрохлоридов устанавливают путем нейтрализации навески препарата 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — тимолфталеин).

Хранят препараты в сухом, защищенном от света месте. Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций хранят в ампулах при температуре не выше  $5^{\circ}\text{C}$ . Применяют препараты как аналоги препаратов тиамина, а кокарбоксилазу — для инъекций при нарушениях сердечно-сосудистой деятельности и коронарного кровообращения.

**Производные бензофурана и бензопирана.** Фуран и  $\gamma$ -пиран способны образовывать конденсированные системы с ядрами бензола, например бензофуран (кумарон) и 1,4-бензопиран. Ядра бензола  $\alpha$ -пирана образуют конденсированную гетероциклическую систему — 1,2-бензопиран. Производные 1,4- и 1,2-бензопирана, содержащие кетонные группы, называют соответственно  $\gamma$ -хромон и кумарин.

**Производные 4-оксикумарина.** Препараты содержат в молекуле одну или две гетероциклические системы кумарина с оксигруппой в положении 4. К ним относятся *фепромарон* и *неодикумарин*. Исходным продуктом синтеза неоидкумарина служит 4-оксикумарин и этиловый эфир глиоксалево́й кислоты, который получают из щавелевой кислоты. Это белые или с кремовым оттенком кристаллические вещества. Очень мало (неодикумарин) или практически не растворимы (фепромарон) в воде, мало растворимы в этаноле, растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов (поскольку являются фенолами). Различаются по растворимости в ацетоне, в котором неоидкумарин умеренно растворим, а фепромарон — растворим.

Подлинность препаратов можно установить по ИК-спектрам, а также с помощью УФ-спектрометрии. Испытание на подлинность и количественное определение основаны на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксильного, лактонного цикла, этоксильной и кетонной групп), а также деструкцией молекул. При сплавлении препаратов щелочью происходит разрыв лактонного кольца с образованием салицилат-иона, который обнаруживают по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильтрата соляной кислотой или цветной реакцией с хлоридом железа (III) (сине-фиолетовое окрашивание).

Для идентификации и количественного определения препаратов используют способность входящих в молекулы фенольных гидроксильных групп к этерификации.

Препараты хранят по списку А в хорошо укупованной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Применяют в качестве антикоагулянтов непрямого действия (антивитаминов группы К).

**Препарат карбокромен.** *Карбокромен* легко растворим в воде, этаноле и хлороформе. Подлинность устанавливают по УФ-спектру 0,001 %-ного раствора в этаноле, который имеет максимум поглощения при 322 нм и оптическую плотность  $0,41 \pm 0,02$ . Количественное определение выполняют в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II), используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Применяют при ишемической болезни сердца.

**Производные хромана.** Токоферолы (витамины группы Е). Источник получения их — масло зародышей пшеницы или кукурузы, которое подвергают гидролизу, а неомыляемый осадок (около 5%) растворяют в спирте, хлороформе или дихлорэтаноле. Затем растворитель удаляют, остаток растворяют в ацетоне и метиленовом спирте и при  $-10^{\circ}\text{C}$  выкристаллизовывают стерины. Остаток стерина осаждают дигитонином. Смесь токоферолов осаждают и разделяют хроматографическим методом.

Выделены из природных источников или получены синтетически семь различных веществ, обладающих Е-витаминной активностью (токоферолов). По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо- $\gamma$ -дигидропирана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром  $\gamma$ -пирана. Основой химической структуры всех семи токоферолов является токол. Отличаются токоферолы числом метильных групп, существенно влияющих на биологическую активность.

Фармакопейным препаратом является  *$\alpha$ -токоферола ацетат*. Это маслянистая жидкость (в отличие от ретинола, кальциферола), практически не растворима в воде, легко растворима в этаноле и очень легко — в других органических растворителях и растительных маслах.

Подлинность токоферола ацетата подтверждают УФ-спектрофотометрией. УФ-спектр раствора препарата в этаноле имеет максимум поглощения в области 285 нм и минимум поглощения при 254 нм. Наличие ацетильного радикала подтверждают образованием этилацетата, имеющего характерный запах. Для идентификации и фотоколориметрического анализа используют реакцию окисления, сопровождающуюся образованием окрашенных веществ, зависящих от окислителя. Например, реакция с концентрированной азотной кислотой дает красно-оранжевый цвет. Эта реакция рекомендована ГФ для испытания подлинности. При окислении гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде образуется окрашенный ди- $\alpha$ -токоферол. Под действием солей церия (IV), железа (III) токоферол окисляется до  $\alpha$ -,  $n$ -токоферилхинона (желтое окрашивание). Эту химическую реакцию используют для количественного определения препарата по ГФ. Определение основано на кислотном гидролизе (кипячением с обратным холодильником в присутствии серной кислоты). Затем выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (индикатор — дифениламин) до появления сине-фиолетового окрашивания. Этот метод используют и для определения примеси.

Хранят препарат в герметически закрытых банках темного стекла. Назначают при Е-витаминной недостаточности и других патологиях.

**Флавоноиды (витамины группы Р).** К группе витаминов Р относится большое количество веществ — флавоноидов, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов, главным образом в плодах шиповника, цитрусовых, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябины и др. По химическому строению — производные флавана (2-фенилхромана), содержащего в молекуле конденсированную систему хроман (дигидро-бензо-γ-пиран) и связанное с ним бензольное ядро (в положении 2). Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, используют препарат *рутин*, относящийся по химической структуре к гликозидам.

Препарат растворим в разбавленных растворах едких щелочей. Наличие в молекуле фенольных гидроксильных групп легко установить цветной реакцией с хлоридом железа (III) — темно-зеленое окрашивание. ГФ рекомендует для испытания подлинности цветную реакцию с раствором гидроксида натрия (желто-оранжевое окрашивание). Подлинность рутина подтверждают и другими реакциями, например кислотным гидролизом с серной кислотой и др. Кроме того, используют УФ-спектрофотометрию (два максимума поглощения при длине волн  $259 \pm 1$  и  $262,5 \pm 1$ ). Этот метод используют для количественного определения, а также для определения чистоты.

Хранят препарат в хорошо укупоренной таре, предохраняя от света. Назначают при заболеваниях, связанных с нарушением проницаемости сосудов и поражением капилляров.

Сходен по свойствам с рутином препарат *кверцетин*, назначаемый в тех же случаях, что и рутин.

**Производные индола.** Молекула индола (бензипиррола) представляет собой конденсированную систему, состоящую из бензольного и пирролового циклов. Индол — структурная основа многих алкалоидов, в том числе физостигмина, резерпина и др.

**Препараты физостигмина и его синтетических аналогов.** Физостигмин (эзерин) был впервые выделен из калабарских бобов (1864 г.). Растительное сырье содержит около 0,1% алкалоидов. Фармакопейный препарат *физостигмина салицилат* трудно растворим в воде, растворим в этаноле, мало — в эфире, легко — в хлороформе.

Для идентификации может быть использована цветная реакция при выпаривании препарата с аммиаком (осадок синего цвета, рекомендация ГФ). Используют и другие реакции: гидролиза в щелочной

среде, с концентрированной серной кислотой, растворами хлорида железа (III). Количественно препарат определяют по ГФ методом нейтрализации в смеси, состоящей из этанола и хлороформа (индикатор — фенолфталеин).

Хранят препарат по списку А в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте. Назначают в качестве антихолинэстеразного, миотического средства.

Из большого количества синтетических аналогов физостигмина в лечебной практике применяют *прозерин*. Препарат очень легко растворим в воде и хлороформе. Подлинность подтверждают по УФ-спектру 0,04%-ного раствора — имеет максимум поглощения при 260 и 266 нм. Количественное определение основано на реакции гидролиза. Выполняют ее в колбе Кьельдаля, отгоняя выделившийся диметиламин в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Образующиеся метаборат и тетраборат диметиламина титруют 0,1 М раствором соляной кислоты. Кроме того, для определения можно использовать йодометрию (титрант — 0,1 М раствор йода).

Хранят прозерин по списку А. Применяют как синтетический аналог физостигмина.

*Резерпин* содержится вместе с другими алкалоидами в корнях индийского растения раувольфии. От других алкалоидов его выделяют с помощью адсорбционной хроматографии. Основу химической структуры резерпина составляют индол, дегидрохинолизидин или гидрированный карболин.

Фармакопейный препарат *резерпин* представляет собой левовращающий оптический изомер основания резерпина. Препарат очень мало растворим в воде и этаноле, но легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте. Подлинность по ГФ устанавливают с помощью спектрофотометрии. Величина оптической плотности 0,002%-ного спиртового раствора в максимуме поглощения 268 нм и в интервале длин волн 288–295 нм. Препарат дает окрашенные реакции с концентрированной серной кислотой (желтое), азотной (желтое, переходящее в кирпично-красное), со смесью этих кислот (желто-зеленое), с реактивом Фреде (синее, переходящее в зеленое). Ряд цветных реакций резерпин дает с концентрированной серной кислотой в присутствии других реактивов. При добавлении реактива из хлорида железа (III) и фосфорной кислоты желтая окраска переходит в ярко-синюю.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования в ледяной уксусной кислоте. Препарат можно также оттитровать в спиртовой среде с помощью 0,1 М соляной кислоты (индикатор — метиловый красный).

Хранят препарат по списку А в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Назначают в качестве нейролептического и гипотензивного средства.

К числу производных индола можно отнести препарат *адроксон*. По химическому строению это семикарбазон. Вещество оранжевого цвета, очень мало и медленно растворимое в воде и этаноле. Оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях.

**Производные хинолина.** Хинолин — конденсированная система, образованная ароматическим бензольным ядром и пиримидиновым циклом. Содержится в молекуле хинина. Разнообразными по действию оказались алкалоиды (хинин, хинидин) и синтетические производные 8-оксихинолина и 4-аминохинолина.

**Производные 8-оксихинолина.** В качестве антисептических средств применяют *хинозол* и *хиниофон*.

Синтез хинозола осуществляют из фенола. Производные 8-оксихинолина — кристаллические вещества желтого (лимонно-желтого — хинозол) цвета. Хинозол легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, а хиниофон растворим в воде с выделением диоксида углерода. Оба практически не растворимы в эфире и хлороформе.

Для испытания подлинности ГФ рекомендует общую реакцию, основанную на наличии фенольных гидроксильных групп. При действии раствором хлорида железа (III) растворы препаратов приобретают зеленое или зеленовато-зеленое окрашивание.

Количественно хинозол определяют комплексонометрическим методом (после перевода в основание). Основание растворяют в этаноле при 60°C, осаждают избытком 0,1 М раствора сульфата цинка и добавляют буферный раствор (рН 10,0). Осадок растворяют в хлороформе, прибавляют воду и оттитровывают избыток сульфата цинка 0,1 М раствором трилона Б (индикатор — эриохром черный Т). Можно хинозол определить и обратным броматометрическим методом.

При количественном определении хиниофона последовательно устанавливают содержание в препарате йода и гидрокарбоната натрия. Препарат должен содержать 24,5–27,0% йода и 24–26% гидрокарбоната натрия.

Препараты хранят в хорошо укупореженной таре — в банках оранжевого стекла, хиниофон — по списку Б. Используют в качестве антимикробных средств.

Хинозол входит в состав противозачаточных средств (контрацептин Т и химоцептин). К этой группе препаратов относится также *энтетеросептол*, 5-НОК (*нитроксолин*).

**Производные 4-аминохинолина.** Из этой группы применяют *хингамин* и *трихомонацид*. Принцип их синтеза основан на предварительном получении ядра хинолина, содержащего метоксигруппу или атом хлора. Затем к этому ядру присоединяют радикал диэтиламино-алкиламин и превращают основание препарата в соль.

Трихомонацид — желтого, а хингамин — белого цвета. Хорошо растворимы в воде и очень мало или практически не растворимы в органических растворителях. Для идентификации используют спектрофотометрию в УФ-области. Подлинность подтверждают реакциями осаждения (при действии растворами гидроксидов выпадают осадки оснований препаратов). ГФ при установлении подлинности рекомендует обнаруживать фосфат-ионы. Для этого используют реакцию с молибдатом аммония.

Количественно препараты определяют методом нейтрализации (растворы имеют кислую реакцию). ГФ рекомендует для этого метод неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят препараты по списку Б в хорошо укупоренной таре из оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Трихомонацид применяют при трихомонозе, а хингамин — для лечения и профилактики малярии.

**Алкалоиды, производные хинолина.** Важный природный источник получения производных хинолина — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды (2–15%). В 1814 г. из нее выделен хинин, а затем и другие 26 алкалоидов. Структурной основой большинства алкалоидов служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система из двух пиперидиновых циклов).

В ГФ включены три препарата: *хинина дигидрохлорид*, *хинина гидрохлорид* и *хинина сульфат*. Это бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Являются левовращающими оптическими изомерами. Дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим в воде. Хинина гидрохлорид лучше, чем сульфат и дигидрохлорид, растворим в спирте и хлороформе.

Общей реакцией на хинин является талейохинная проба, которая заключается в окислении хинина бромной водой до образования о-хинона. Действие аммиака приводит к образованию дииминопроизводных о-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый



цвет. Другие алкалоиды, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают. Характерная особенность хинина — наличие флуоресценции в растворе серной кислоты.

Для идентификации препаратов хинина можно использовать осадительные (общееалкалоидные) реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамовую кислоту.

Количественное определение препаратов хинина по ГФ выполняют гравиметрическим методом. Он основан на осаждении основания хинина из препаратов (раствором гидроксида натрия), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании его остатка, полученного после отгонки хлороформа. Международная фармакопея (3-е издание) рекомендует для определения препаратов хинина метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (5:2).

При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида приготавливают раствор ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Есть и другие методы.

Препараты хранят в хорошо укупоренной таре. Применяют в качестве противомаларийных средств.

Правовращающим оптическим изомером хинина является алкалоид хинидин, также содержащийся в хинной коре. В практике используют *хинидина сульфат*. Для идентификации препарата используют те же реакции, что и для оценки препаратов хинина. Назначают хинидин сульфат в качестве антиаритмического средства.

**Производные изохинолина.** Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе: у хинолина — в положении 1, у изохинолина — в положении 2. Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в лечебной практике применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Источник получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина и морфинана, — опий (млечный сок незрелых плодов мака снотворного — *Papaver somniferum*). В опии содержится 25 различных алкалоидов. Они составляют 20–25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой, молочной и серной кислот. Алкалоиды из опия извлекают теплой водой (50–55°C), затем фильтрат концентрируют в вакууме при 60–70°C. Смесь алкалоидов разделяют различными методами.

**Алкалоиды, производные бензилизохинолина.** Фармакопейным препаратом папаверина является *папаверина гидрохлорид* (выделен

из опия еще в 1884 г.). Он медленно растворим в воде, мало — в этаноле, растворим в хлороформе.

Подлинность препарата устанавливают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру-сравнению, а также по УФ-спектрам растворов препарата в этаноле (280, 315, 325, 238 нм) и в 0,01 М растворе соляной кислоты (284 и 309 нм). Идентифицировать препарат (в 0,0025% -ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения. Кроме того, используют специальные реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Под действием концентрированной азотной кислоты препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании препарата в смеси с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.

Окрашенные продукты образуются и при действии реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной и ее используют при фотоколориметрическом определении папаверина.

Существуют и другие цветные реакции, а также некоторые осадочные реакции с использованием бромной воды (желтый осадок), спиртового раствора йода (темно-красные кристаллы), пикриновой кислоты (желтый пикрат) и др. По ГФ подлинность препарата устанавливают по хлорид-иону и выделению под действием ацетата натрия осадка основания папаверина, после очистки и высушивания которого температура плавления должна быть 145–147°C.

Количественно препарат определяют (подобно другим солям алкалоидов) методом неводного титрования или методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин).

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре, чтобы не допустить его окисления. Применяют при спазмах кровеносных сосудов, гладких мышц органов грудной полости, бронхиальной астме и т. д.

Очень сходен с папаверина гидрохлоридом по химическому строению и действию препарат *дротаверина гидрохлорид*, или *но-шпа*. Применяют в тех же случаях, что и папаверин.

Производным изохинолина является препарат изодибут, применяемый при сахарном диабете.

**Алкалоиды, производные морфинана (фенантренизохинолина) и их синтетические аналоги.** *N*-метилпроизводные морфинана — алкалоиды морфин и кодеин. Кроме ядра морфинана, они имеют фурановый цикл. Содержание кодеина в опиоиде невелико (0,2–2%), поэтому его получают методом метилирования морфина. Полусинтетический аналог морфина — этилморфин получают также из морфина, действуя на него этилирующими агентами (диэтилсульфатом или этилбромидом). Фармакопейные препараты — *морфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат* — белые кристаллические вещества без запаха, с горьким вкусом. Производные морфина и их синтетические аналоги могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. За исключением кодеина (медленно и мало растворимого в воде) препараты легко или растворимы в воде, морфина гидрохлорид медленно растворим. В этаноле и хлороформе легко растворимо только основание кодеина, остальные — трудно и мало растворимы. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ГФ рекомендует устанавливать удельное вращение в растворах.

Для идентификации препаратов, а также для количественного определения широко используют спектрофотометрию: для морфина гидрохлорида — растворитель вода или 0,1 М раствор соляной кислоты при 285 нм, а также 0,1 М раствор гидроксида натрия при 297 нм; для кодеина — растворитель этанол при 284 нм или 0,01 М раствор соляной кислоты при 285 нм; для кодеина фосфата — растворитель этанол при 284 нм и вода при 285 нм; для этилморфина — растворитель вода при 285 нм и этанол при 284 нм.

Для идентификации производных морфинана применяют реакцию образования апоморфина, происходящую в результате воздействия на них концентрированных серной или соляной кислот. Кроме того, для идентификации препаратов используют различные цветные реакции и осадительные (общее алкалоидные) реактивы.

Количественное определение препаратов по ГФ выполняют методом неводного титрования. Гидрохлориды титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора — кристаллического фиолетового. Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты. Определять препараты можно также методом нейтрализации в водно-спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин) с добавлением хлороформа. Существует способ обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Морфина и этилморфина гидрохлориды хранят по списку А, а кодеин и его фосфат — по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Морфина гидрохлорид применяют как анальгетик, а кодеин, его фосфат и этилморфина гидрохлорид — в качестве средств, успокаивающих кашель.

Пролонгированной формой морфина является морфилонг, состоящий из морфина гидрохлорида (5,5 г) и поливинилпирролидона (330 г).

Препараты относятся к наркотическим средствам, поэтому их хранят и отпускают в строгом соответствии с существующими правилами.

**Алкалоиды, производные апорфина и их синтетические аналоги.** Из производных апорфина в лечебной практике применяют *апоморфина гидрохлорид* и *глауцина гидрохлорид*. Апоморфин — синтетическое вещество, производное морфина, которое получают путем нагревания (140–150°C) с концентрированной соляной кислотой для расщепления фуранового цикла. Глауцин выделяют из травы мачка желтого (семейство маковых). Это кристаллические вещества, на воздухе и свету окисляются. Апоморфина гидрохлорид трудно растворим в воде, а глауцина гидрохлорид — медленно растворим, с образованием слегка мутных растворов.

Подлинность апоморфина устанавливают реакциями окисления. Из окислителей используют, например, азотную кислоту, от одной капли которой кристаллы препарата окрашиваются в кроваво-красный цвет. При действии 0,1 М раствора йода в присутствии эфира и 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия водный слой раствора препарата приобретает зеленое окрашивание, а эфирный — красно-фиолетовое. При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое. Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида используют осадительные реактивы. При растворении 0,002 г препарата на часовом стекле в трех каплях воды и добавлении двух капель реактива Драгендорфа образуется оранжево-красный осадок. Водный раствор препарата с реактивом Майера образует белый осадок. Выделенное из препарата основание глауцина должно иметь температуру плавления 115–119°C. Препараты дают положительные реакции на хлориды.

Для испытания подлинности и количественного определения препарата используют метод УФ-спектрофотометрии. Апоморфина гидрохлорид идентифицируют по максимуму поглощения при 275 нм (растворитель — 0,1 М раствор соляной кислоты), а определяют при

длине волны 272 нм (растворитель — вода или 0,01 М раствор соляной кислоты). Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель — вода). Фотометрическое определение глауцина выполняют, используя реакции с фосфорномолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.

Количественное определение препаратов проводят методом неводного титрования (индикатор — кристаллический фиолетовый), используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Титруют в присутствии ацетата ртути (II). Можно титровать и без ацетата ртути, но тогда в качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10). Количественное определение препаратов можно выполнять и другими методами.

Апоморфина гидрохлорид хранят по списку А, а глауцина гидрохлорид — по списку Б, в сухом, защищенном от света месте. Апоморфина гидрохлорид применяют как рвотное средство, а глауцина гидрохлорид — в качестве противокашлевого средства.

**Производные хинуклидина.** Хинуклидин представляет собой гетероциклическую систему, включающую два пиперидиновых цикла. Его производные оказались весьма активными по отношению к холино- и гистаминоэргическим системам организма. В лечебной практике используют *ацеклидин*, *оксилидин*, *фенкарол*, *темехин*, *имехин*, *квалидил*. Исходными продуктами синтеза этих производных являются хинуклидон-3 и 3-оксихинуклидин. Препараты представляют собой соли соляной (оксилидин, фенкарол), бромводородной (темехин), салициловой (ацеклидин) кислот. Это белые кристаллические вещества без запаха, легко (темехин — очень легко) растворимы в воде, растворимы или легко растворимы в этаноле, за исключением фенкарола, который мало растворим в воде и этаноле. Ацеклидин, оксилидин и темехин практически не растворимы в эфире, а фенкарол — в хлороформе. Имехин и ацеклидин легко растворимы в хлороформе.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных или осадочных реакций на соответствующие циклы, функциональные группы или анионы связанных кислот. В качестве реактива, образующего окрашенное соединение с хинуклидиновым циклом, можно использовать 2,6-дихлорхинонхлоримин. Он образует продукты конденсации, которые представляют собой извлекаемые хлороформом индофенольные красители. Наличие сложноэфирной группы в ацеклидине и оксилидине подтверждают с помощью гидроксамовой реакции.

Ацеклидин образует окрашенные продукты взаимодействия с нитритом натрия в уксуснокислой среде при нагревании. При этом происходит окисление как 3-ацетоксихинуклидина, так и связанной с ним салициловой кислоты. На основе этой цветной реакции разработаны способы идентификации и определения ацеклидина. Фенкарол обнаруживают с помощью раствора рейнеката аммония, образующего розовый творожистый осадок, растворимый в ацетоне. При испытании имехина устанавливают наличие четвертичного аммониевого катиона по образованию желтовато-коричневого осадка с раствором натриевой соли 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты.

Для идентификации производных хинуклидина используют реакцию образования ионных ассоциантов с сульфоталеиновыми красителями при определенном значении pH. Ряд красителей дает избирательные цветные реакции. По окраске ионных ассоциантов, образующихся с бромфеноловым синим при различных значениях pH, можно отличить друг от друга оксилидин, квалидил, фенкарол.

Количественное определение препаратов выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Ацеклидин можно также определить путем нейтрализации связанной салициловой кислоты 0,1 М водным раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфталеин) в присутствии хлороформа; фенкарол — методом экстракционного титрования в кислой среде, используя в качестве титранта 0,01 М раствор лаурилсульфата натрия.

Ацеклидин хранят по списку А, остальные препараты — по списку Б, в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла. Ацеклидин назначают при атониях желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря; оксилидин проявляет успокаивающее и гипотензивное действие, которое оказывает и темехин с имехиноном; фенкарол — про- тивогистаминное (противоаллергическое) действие.

**Производные тропана.** Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных цикла: пирролидин и пиперидин. Он является основой ряда алкалоидов и их синтетических аналогов. По химическому строению они могут быть разделены на производные спирта тропина и производные оксикислоты экгони- на (тропин-2-карбоновой кислоты).

**Препараты алкалоидов, производные тропана и их синтетические аналоги.** К этой группе относятся соли алкалоидов: *атропина сульфат*, *скополамина гидробромид* и их синтетические аналоги: *го- матропина гидробромид*, *тропацин* и *тропафен*.

Атропин получают из корней скополии (семейство пасленовых), а также синтетически. Потребность в скополамина гидробромиде удовлетворяется получением его из семян дурмана индийского (семейство пасленовых). Синтез аналогов тропановых алкалоидов осуществляют из тропина по общей схеме синтеза сложных эфиров. Для синтеза гоматропина, тропацина и тропафена берут соответственно миндальную, дифенилуксусную и  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -(*n*-ацетоксифенил)-пропионовую кислоту или хлорангидриды этих кислот.

Это белые кристаллические вещества, у тропацина и тропафена допускается слабый кремовый оттенок. Препараты легко растворимы в воде. По растворимости препаратов в хлороформе можно отличить препараты природных алкалоидов от синтетических аналогов.

Для испытания подлинности препаратов используют реакцию Витали–Морена, основанную на их гидролизе и нитровании выделившихся кислот (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры. Общая реакция на препараты заключается в осаждении оснований из растворов действием гидроксидов щелочных металлов. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности атропина сульфата и гоматропина гидробромида, основания которых имеют характерную температуру плавления. Кроме того, используют осадительные реактивы: раствор пикриновой кислоты, раствор йода, реактивы Марки, Драгендорфа и др.

Количественное определение всех препаратов выполняют методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый). Титрование препаратов (за исключением атропина сульфата) проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию галогенид-ионов. Атропина сульфат определяют без ацетата ртути, так как серная кислота ведет себя как основная кислота. Имеются также способы определения препаратов методом нейтрализации в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа, который извлекает образующееся в процессе титрования основание (индикатор — фенолфталеин).

Препараты хранят по списку А, тропafen — по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняя от света и влаги. Большинство препаратов используется в качестве холинолитиков.

**Препараты алкалоидов, производных экгонина.** Основу химической структуры этих препаратов составляет оксикислота эрго-

нин. Основным алкалоидом группы является кокаин, выделенный в 1860 г. из южноамериканского растения эритроксилона кока. Синтетический кокаин представляет собой рацемат, из которого выделяют левовращающийся оптический изомер и кристаллизуют в виде гидрохлорида.

*Кокаина гидрохлорид* — белое вещество, очень легко растворимое в воде и легко в этаноле, растворимо в хлороформе и практически не растворимо в эфире.

ГФ рекомендует для установления подлинности кокаина капельную реакцию с 1%-ным раствором перманганата калия. Образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина. Препарат можно идентифицировать с помощью общеалкалоидных реактивов (пикриновой кислоты, раствора йода). Едкие щелочи осаждают из растворов препарата основание кокаина. Реакцию Витали–Морена (в отличие от атропина, скополамина и тропafenа) кокаин не дает. Хлорид-ион открывают по образованию хлорида серебра.

Количественное определение по ГФ выполняют методом неводного титрования, подобно другим гидрохлоридам слабых оснований. Определить препарат можно также нейтрализацией 0,1 М раствором гидроксида натрия его спиртовых растворов в присутствии хлороформа (индикатор — фенолфталеин) или обратным йодометрическим методом после осаждения полийодида кокаина.

Препарат хранят по списку А в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла. Применяют в качестве местного анестетика. К кокаину возникает болезненное пристрастие.

**Производные пурина. Пуриновые алкалоиды.** Пурин — конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола. В лечебной практике наиболее широко применяют пуриновые алкалоиды *кофеин*, *теобромин*, *теофиллин* (включены в ГФ). Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрезки листьев и т. д.), содержащие 1–3% кофеина, и бобы какао. В них содержится также 1,5–2% теобромина. Разработано несколько способов получения этих алкалоидов. Синтетически пуриновые алкалоиды получают из мочевой кислоты. Вначале получают ксантин, а из него — кофеин и теобромин. В ГФ включены также препараты двойных солей пуриновых оснований: *кофеин-бензоат натрия* и *эуфиллин*. Кофеин-бензоат натрия получают смешением водных растворов, содержащих 40% кофеина и 60% натрия бензоата. Аналогичный способ лежит в основе получения эуфиллина (соль теофиллина с 1,2-этилендиамином).



Производные пурина — белые кристаллические вещества без запаха, плохо растворимые в воде: кофеин плохо растворим в холодной воде (1:60), теofilлин мало растворим, теобромин практически не растворим. В горячей воде кофеин и теofilлин легко растворимы, теобромин мало растворим. В этаноле алкалоиды плохо растворимы. Кофеин, в отличие от теofilлина и теобромина, легко растворим в хлороформе. Теofilлин и теобромин растворимы в разведенных растворах кислот и щелочей. Кофеин-бензоат натрия легко растворим, эуфиллин растворим в воде. Кофеин-бензоат натрия трудно растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Общей реакцией для испытания подлинности препаратов является мурексидная проба, основанная на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и др.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя друг с другом, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Общей реакцией является и действие хлорида ртути (II). При этом образуется белый кристаллический осадок. Подлинность подтверждают и спектрофотометрическим способом.

Идентифицировать препараты можно с помощью осадительных реактивов. Кофеин с 0,1%-ным раствором танина образует белый осадок таната кофеина, растворимый в избытке реактива. Раствор кофеина в горячей воде при добавлении 0,1 М раствора йода остается прозрачным, но при добавлении нескольких капель соляной кислоты образуется бурый осадок. Теofilлин образует в этих условиях темно-коричневый осадок. В отличие от кофеина, теofilлин и теобромин обладают кислыми свойствами, что используется для их выявления и количественного определения. Препараты вначале превращают в натриевые соли раствором гидроксида натрия. В качестве реактива, позволяющего отличить препараты (кофеин, теofilлин и теобромин), используют раствор хлорида кобальта. Теобромин образует осадок серовато-голубого цвета, который выпадает после появления быстро исчезающего фиолетового окрашивания. Теofilлин в тех же условиях образует белый с розоватым оттенком осадок. Кофеин, не обладающий кислотными свойствами, не дает положительной реакции ни с ионом кобальта, ни с ионом серебра. Серебряная соль теобромина при нагревании на водяной бане (до 60°C) образует коричневую желатинообразную массу. Серебряная соль теofilлина представляет собой полупрозрачный студенистый осадок, разжижающийся при нагрева-

нии и вновь застывающий при охлаждении. Теофиллин, в отличие от других пуриновых алкалоидов, образует с щелочным раствором нитропруссид натрия характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты. Имеются и другие общие и идентифицирующие реакции.

Чистоту препаратов по ГФ проверяют, устанавливая допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов, используя различные реактивы, например Майера (для кофеина).

Количественное определение препаратов основано на использовании их химических свойств. Кофеин можно оттитровать в неводной среде (хлороформ, уксусный ангидрид, бензол) хлорной кислотой (индикатор — кристаллический фиолетовый). При количественном определении теобромина в качестве неводного растворителя используют муравьиную кислоту и уксусный ангидрид (1:10), индикатором служит раствор судана (III). Для количественного определения теобромина и теофиллина ГФ рекомендует использовать сочетание аргентометрии и косвенной нейтрализации, основанное на образовании солей серебра и выделении эквивалентных количеств азотной кислоты. Ее титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — феноловый красный). Количественное определение теофиллина в эуфиллине выполняют после высушивания в течение 2,5 ч при 125–130°C, используя сочетание методов аргентометрии и косвенной нейтрализации. Теофиллин в эуфиллине можно определить аргентометрическим методом с использованием в качестве индикатора амидопирина. Спектрофотометрическое определение кофеина и кофеин-бензоата натрия выполняют, используя в качестве растворителя воду (272 нм), а теобромина и теофиллина — 0,1 М раствор гидроксида натрия (272 нм). Предложены также фотоколориметрические и фототурбидиметрические методики определения пуриновых алкалоидов в лекарственных формах.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре.

Кофеин и его соль применяют в качестве стимуляторов ЦНС, а теобромин, теофиллин и эуфиллин — как спазмолитические и диуретические средства.

Производные эуфиллина *дипрофиллин* и *ксантинола никотинат* используют для улучшения периферического и церебрального кровообращения, при спазмах коронарных сосудов, гипертонической болезни.

**Синтетические 6,9-замещенные пурина.** Наиболее широко в лечебной практике используют *меркаптопурин*, *азатиоприн*, *рибоксин*, *натрия аденозинтрифосфат двузамещенный*.

Синтез меркаптопурина осуществляют из гипоксантина, действуя на него пентасульфидом дифосфора в среде безводного пиридина. Рибоксин получают микробиологическим синтезом. Источник получения натрия аденозинтрифосфата двузамещенного — дрожжи. Это кристаллические вещества желтого (меркаптопурин), светло-желтого (азатиоприн), белого с желтоватым оттенком (рибоксин) или белого (натрия аденозинтрифосфат двузамещенный) цвета. В воде меркаптопурин и азатиоприн практически не растворимы, рибоксин медленно и трудно растворим, натрия аденозинтрифосфат двузамещенный легко растворим. В этаноле рибоксин очень мало растворим, меркаптопурин и азатиоприн практически не растворимы. Два последних растворимы в растворах щелочей и мало растворимы в разведенных кислотах. Натрия аденозинтрифосфат двузамещенный практически не растворим в этаноле, хлороформе и эфире. Азатиоприн и рибоксин практически не растворимы в хлороформе, а рибоксин — в эфире.

Подлинность рибоксина подтверждают с помощью ИК-спектра. Используют и УФ-спектры поглощения. Раствор 0,005%-ного меркаптопурина в 0,1 М растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения около 325 нм. Азатиоприн в виде 0,01%-ного раствора в этом же растворителе — около 280 нм. Водный 0,001%-ный раствор рибоксина имеет максимум поглощения при 249 нм, в щелочной среде — 253 нм. Отношение оптических плотностей водного раствора при 250 и 260 нм должно быть 1,60 и 1,80. Подлинность меркаптопурина можно подтвердить цветными реакциями. С раствором нитропруссид-а натрия в щелочном растворе препарата появляется желто-зеленое окрашивание, переходящее при подкислении в темно-зеленое. При действии на препарат в растворе аммиака хлорида меди (III) и гидроксиламина гидрохлорида выпадает оранжево-желтый осадок.

При испытании на чистоту в препаратах обнаруживают наличие примесей других производных пурина, являющихся источником их получения или продуктами разложения.

Количественное определение меркаптопурина основано на образовании двузамещенной соли серебра. Определение выполняют обратным аргентометрическим методом при растворении препарата в растворе аммиака. Определение можно выполнить и методом обратного меркуриметрического титрования. Количественное определение азатиоприна может быть выполнено методом неводного титрования (подобно барбитуратам), используя растворитель диметилформамид. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом. Содержание азатиоприна и рибоксина в препаратах определяют спектрофотометрическим методом. Растворитель для азатиопри-

на — 0,1 М раствор соляной кислоты, для рибоксина — вода. Количественное определение натрия аденозинтрифосфата двузамещенного основано на одновременном использовании трех методов анализа: потенциометрии, ионообменной хроматографии и спектрофотометрии в УФ-области.

Меркаптопурин и азатиоприн хранят по списку А, остальные препараты — по списку Б в хорошо укупоренной таре, сухом, защищенном от света месте. Меркаптопурин применяют для лечения злокачественных опухолей, азатиоприн — как иммунодепрессант после пересадки органов; рибоксин и натрия аденозинтрифосфат — для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Антиметаболитом пурина является противоопухолевый препарат *фопурин*, который применяют подобно меркаптопурину.

**Производные пиразолопиримидина.** Пиразолопиримидин — гетероциклическая система, очень близкая по химическому строению с 9Н-пурином. Исследования в этом ряду привели к созданию препарата *амопуринола*.

Препарат практически не растворим в воде, этаноле, хлороформе, эфире, трудно растворим в диметилсульфоксиде, легко — в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Подлинность препаратов устанавливают по ИК-спектру, сравнивая его со спектром сравнения, а также УФ-спектрофотометрией.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования (растворители — диметилсульфоксид или диметилформамид), титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола (индикатор — тимоловый синий). Конечную точку устанавливают потенциометрическим методом.

Хранят аллопуринол по списку Б в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте. Назначают при подагре.

**Производные птерина. Витамины, производные птерина.** Производное птеридина — 2-амино-4-оксипиридин — известно под названием птерин, который является составной частью молекулы кислоты фолиевой (Вс), поэтому эта группа витаминов названа птериновой. В ГФ включена *кислота фолиевая*, представляющая собой кристаллическое вещество желтого или желто-оранжевого цвета, практически не растворимое в воде и органических растворителях, трудно растворимое в разведенных минеральных кислотах (лучше при нагревании) и легко — в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Качественную и количественную оценку витамина можно проводить УФ-спектрофотометрией. ГФ рекомендует устанавливать подлинность по наличию трех характерных максимумов в УФ-спектре

поглощения препарата в 0,1 М растворе гидроксида натрия (256, 283 и 365 нм). Способ фотоколориметрического определения основан на предварительном окислении препарата перманганатом калия до птериновой и *n*-аминобензоилглутаминовой кислот, с использованием азокрасителя.

Препарат хранят в хорошо укупореженной таре, в сухом, темном месте. Назначают для лечения и профилактики различных анемий.

**Производные фолиевой кислоты.** Структурный аналог и антагонист кислоты фолиевой — препарат метотрексат, представляющий собой смесь 4-дезоксид-4-амино-ЛМ0-метилфолиевой кислоты и других птериновок соединений.

Препарат практически не растворим в воде, этаноле, дихлорэтане, эфире, но легко растворим в растворах щелочей и карбонатов.

Подлинность устанавливают по УФ- и ИК-спектрам поглощения. ИК-спектр должен соответствовать спектру сравнения, а УФ-спектр 0,001% -ного раствора препарата в 0,1 М растворе гидроксида натрия должен иметь три максимума поглощения (при 258, 303 и 370 нм). Подобно кислоте фолиевой, он окисляется перманганатом калия, образуя голубую флуоресценцию в УФ-свете. Можно использовать и бумажную хроматографию.

Количественное определение выполняют, сочетая бумажную хроматографию с УФ-спектрофотометрией. Это же определение можно выполнить методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Хранят препарат по списку Б в плотно укупореженной таре, предохраняющей от света, при температуре 5–10°С. Используют при лечении опухолевых заболеваний.

**Производные изоаллоксазина.** Гетероциклическая система изоаллоксазина, подобно птеридину, включает два гетероцикла: пиазин и пиаимидин, но содержит еще бензольный цикл, то есть представляет собой бензоптеридин. К препаратам, относящимся к витаминам комплекса В, принадлежат так называемые флавиновые препараты. В лечебной практике применяют *рибофлавин* и *рибофлавина моноклеотид*. Они сходны по внешнему виду, но различаются по удельному вращению. Рибофлавин мало растворим, а рибофлавина моноклеотид растворим в воде; и тот и другой практически не растворимы в этаноле и хлороформе; рибофлавин растворим в растворах кислот и щелочей.

Подлинность рибофлавина устанавливают по характерной яркой зеленовато-желтой окраске и интенсивной зеленой флуоресценции водного раствора в УФ-излучении. Флуоресценция исчезает при добавлении растворов соляной кислоты или щелочей. Рибофлавина мо-

нонуклеотид, в отличие от рибофлавина, дает положительную реакцию на ион натрия и на фосфаты, которые образуются после кипячения препарата в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте. Кроме того, определяют (без разрушения) содержание примеси фосфорной кислоты (не более 0,7%) спектрофотометрическим способом, используя в качестве реактива молибдат аммония. В качестве реактива на рибофлавин применяют также концентрированную серную кислоту, от которой при смачивании крупинка препарата приобретает вишнево-красное окрашивание. С солями металлов рибофлавин образует нерастворимые окрашенные комплексоны: с раствором нитрата серебра — оранжево-красного, переходящего в красный, с солями ртути (II) — оранжевого цвета. Эти реакции используют для фотоколориметрического определения рибофлавина в лекарственных формах.

Для качественного и количественного анализа применяют спектрофотометрию в УФ-области, используя в качестве растворителя воду с добавлением уксусной кислоты и ацетата натрия. Выполняют определение при длине волны 267 нм. Из химических методов для количественного определения рибофлавина применяют алкалиметрическое определение после окисления перйодатом калия или после взаимодействия с 0,1 М раствором нитрата серебра, а также периметрию с йодометрическим окончанием и метод Кьельдаля (содержание азота 14,5–15,2%). Имеются и другие методы определения, основанные на окислении, этерификации и пр.

Хранят препараты в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. Назначают при недостатке данного витамина в организме.

**Производные бензотиадиазина и амида хлорбензолсульфоновой кислоты. Производные бензотиадиазина.** Конденсированная система бензотиадиазина включает ядро бензо-1,3-диазина (бензопиримидина). Из многочисленных его производных в лечебной практике применяют *дихлотиазид* и *циклометиазид*. Дихлотиазид мало растворим в воде и этаноле. Циклометиазид практически не растворим в воде, хлороформе, эфире; растворим в этаноле и легко — в ацетоне. Растворяясь в растворах щелочей, они образуют соли.

Подлинность препаратов устанавливают по функциональным группам в их молекуле. Сульфамидную группу обнаруживают по образованию окрашенных солей, которые выпадают в осадок при взаимодействии щелочных растворов препаратов с растворами солей тяжелых металлов. Так, при взаимодействии дихлотиазида с хлоридом кобальта выпадает зеленовато-голубой осадок. Циклометиазид с хлоридом кобальта образует осадок голубовато-серого цвета, а с сульфатом меди (II) — белый. Наличие атомов серы в молекулах устанавливают,

окисляя препараты при кипячении с концентрированной азотной кислотой. Образовавшийся сульфат-ион открывают затем с помощью раствора хлорида бария.

Количественно дихлотиазид определяют титрованием в среде неводных растворителей или цериметрическим методом. Цериметрическое определение основано на окислении сульфатом церия до хлортиазида. Избыток сульфата церия определяют йодометрически. Количественное определение циклометиазида основано на гидролизе препарата и взаимодействии в спиртовой среде с эквивалентным количеством гидроксиламина гидрохлорида в присутствии 0,1 М раствора соляной кислоты.

Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренных банках, предохраняя от воздействия света. Используют в качестве диуретических средств.

**Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты.** По химической структуре с производными бензотиадиазина сходны вещества, содержащие в молекулах амид о-хлорбензолсульфоновой кислоты. Из этой группы применяют *фуросемид* и *оксодолин (хлорталидон)*. Это белые кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, трудно или мало — в этаноле, легко (фуросемид) или практически не растворимые (оксодолин) в эфире, но легко растворимые в растворах гидроксида натрия.

Подлинность препаратов устанавливают по ИК-спектрам (сравнение со стандартными образцами). УФ-спектр 0,0005%-ного раствора фуросемида в 0,01 М растворе гидроксида натрия имеет два максимума поглощения — при 228 и 271 нм, а 0,05%-ный раствор оксодолина в том же растворителе — один максимум при 335 нм. Используют и цветные реакции: раствор фуросемида в этаноле после добавления *n*-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное; раствор оксодолина в серной кислоте имеет интенсивное желтое окрашивание, которое после нагревания на водяной бане и добавления 1-нафтола переходит в красно-фиолетовое.

Количественное определение фуросемида основано на кислотно-основном титровании в среде диметилформамида. Оксодолин можно определить методом неводного титрования, используя в качестве растворителя пиридин и титрант — гидроксид тетрабутиламмония. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом.

Хранят препараты по списку Б в защищенном от света месте. Применяют в качестве диуретических и гипотензивных средств.

К препаратам, обладающим диуретическим действием и сходным по химической структуре, относится *буфенокс* — производное *m*-аминобензойной кислоты.

**Производные фенотиазина.** Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина и двух ядер бензола. Производные фенотиазина можно разделить на две группы: к первой относятся 10-алкилпроизводные фенотиазина — *пропазин*, *дипразин*, *аминазин*, *трифтазин*, обладающие нейролептическим и противогистаминным действием, ко второй — 10-ацилпроизводные фенотиазина — *этаперазин*, *нонахлазин*, *этмозин*, *этацизин*, которые используют при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Синтез производных фенотиазина состоит из трех стадий: получения фенотиазинового ядра, синтеза алкильного или ацильного радикала, присоединения радикала к фенотиазиновому ядру.

Это белые или со слабым желтоватым, сероватым, кремовым оттенком кристаллические вещества. Препараты легко окисляются, на свету темнеют (аминазин, трифтазин, этаперазин, этмозин) или приобретают красное (хлорацизин), сине-зеленое (пропазин) окрашивание.

Особенно легко окисляются растворы препаратов. Они легко или очень легко растворимы в воде, легко или растворимы в этаноле, практически не растворимы в эфире. Нонахлазин, этацизин и этмозин растворимы или мало растворимы в воде и этаноле, чем отличаются от других производных фенотиазина.

Для испытания подлинности препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. ГФ рекомендует устанавливать удельный показатель поглощения при испытании трифтазина (0,001% -ный раствор препарата в 0,01 М растворе соляной кислоты при длине волны 256 нм), раствора пропазина — два максимума поглощения (при 252 и 302 нм), 0,0005% -ного раствора этаперазина — тоже два максимума поглощения (в области 254 и 306 нм). Перспективной для контроля качества этих соединений оказалась ВЭЖХ, которую можно использовать для идентификации, контроля чистоты и количественного определения. Кроме того, для испытания подлинности используют способность препаратов легко окисляться с образованием окрашенных продуктов. Используют бромную воду, азотную кислоту, хлорид железа (III), пероксид водорода, концентрированную серную кислоту. Эти реакции мало специфичны, и все препараты образуют продукты окисления, имеющие красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание.



Для идентификации препаратов можно использовать реакцию с концентрированной серной кислотой. В отличие от других производных, с трифтазином кислота дает не окрашенный продукт, а желеобразный осадок. Под действием азотной кислоты образуются окрашенные в красный цвет продукты взаимодействия с дипразином и аминазином. Раствор аминазина при этом мутнеет. Нонахлазин, в отличие от других препаратов, не дает окрашенных продуктов с азотной кислотой. Растворы этмозина и этацизина в разведенной соляной кислоте после кипячения окрашиваются в сиреневый цвет, который у этмозина от добавления нитрита натрия переходит в зеленый, а затем в желтый (реакция на морфолиновый цикл). В качестве реактивов для идентификации используют и красители: наонахлазин образует с бромфеноловым синим комплексное соединение, которое экстрагируется бензолом, окрашивая его в желтый цвет; аминазин и этаперазин с 0,1%-ным раствором метиленового синего в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает пурпурное окрашивание; пропазин — светло-коричневое; дипразин — пурпурно-коричневое; трифтазин — серовато-зеленое; наонахлазин — красно-коричневое. Для качественного анализа используют также реакции комплексообразования и осаждения. Дифференцировать препараты можно и с помощью ТСХ.

Количественное определение препаратов выполняют различными вариантами метода титрования в неводных средах с титрантом — хлорной кислотой. Для аминазина, дипразиона и пропазина растворителем служит ацетон, индикатором — метиловый оранжевый. Для трифтазина растворитель — ледяная уксусная кислота, индикатор — кристаллический фиолетовый. Указанные условия титрования возможны в присутствии ацетата ртути (III). Определить содержание препаратов можно методом нейтрализации 0,1 М водным раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфталеин). Для извлечения выделяющегося органического основания добавляют хлороформ. Кроме того, используют цери-, йодо- и йодхлорометрическое определение. Для фотоколориметрического определения широко используют цветные реакции, основанные на окислении и комплексообразовании.

Препараты хранят по списку Б в плотно закрытых банках из темного стекла, с залитыми парафином пробками. Используют в качестве нейролептиков и сердечно-сосудистых средств.

**Конденсированные производные азепина и оксазина.** Производные дибензоазепина. Азепин — семичленный гетероцикл с одним атомом азота, бензоазепин и его дигидропроизводные (иминодибензил) —

гетероциклические системы, включающие по два бензольных ядра. У этих соединений была установлена антидепрессивная активность, и они получили название трициклических (в молекулах по три цикла) антидепрессантов. Одним из представителей является *карбамазепин* — кристаллическое вещество, практически не растворимое в воде и эфире, растворимое в этаноле и хлороформе. Подлинность устанавливают по цветной реакции его смеси с азотной кислотой, нагревание которой на водяной бане приводит к появлению оранжево-красной окраски. Воздействие УФ-излучения (с длиной волны 365 нм) на кристаллы препарата вызывает интенсивное синее свечение. Подтвердить подлинность препарата можно также по ИК-спектру, который сравнивают со спектром образца.

Количественно препарат определяют методом УФ-спектрофотометрии в максимуме поглощения (285 нм), используя в качестве растворителя этанол. Расчеты ведут путем сравнения результатов измерения со стандартным образцом.

Хранят по списку Б в плотно укупореженной таре. Применяют как противосудорожное и противоэпилептическое средство.

Используют и другие трициклические антидепрессанты — *имизин* и *амитриптилин*.

**Производные бензодиазепина.** Бензодиазепин — гетероциклическая система, включающая ядро и семичленный гетероцикл — 1,4-диазепин, содержащий два атома азота. Интерес к этим препаратам был вызван их транквилизирующим действием. Осуществлен синтез ряда этих средств, из которых нашли применение *нозепам* (*оксазепам*), *феназепам*, *нитразепам*, *сибазон* (*дiazепам*).

Это белые кристаллические вещества (нитразепам имеет светло-желтую окраску с зеленоватым оттенком), практически не растворимы в воде, мало или трудно — в этаноле. Различаются по растворимости в других растворителях: легко (сибазон), мало (нозепам) или умеренно (нитразепам, феназепам) растворимы в хлороформе, практически не растворимы (феназепам) или мало растворимы в эфире. При нагревании в растворах минеральных кислот они гидролизуются.

Подлинность препаратов устанавливают по характерным особенностям УФ-спектров поглощения. Растворы (0,005–0,0005%-ные) в этаноле имеют максимумы поглощения у нозепама при 229 и 318 нм, у феназепама — при 231 и 320 нм. УФ-спектр 0,0005%-ного раствора нитразепама в смеси с 1 М раствора соляной кислоты и метанола (1:9) имеет максимум поглощения при 280 нм, минимум — при 240 и плечо — в области 343–347 нм. В УФ-спектре сибазона три максимума поглощения: 240, 284 и 360 нм (растворитель — смесь этанола и 0,1 М

раствора соляной кислоты). Различия в УФ-спектрах позволяют идентифицировать препараты.

Существуют и другие реакции для идентификации. Реакцию диазотирования и азосочетания после гидролиза дают только нозепам, нитразепам, феназепам, а сибазон после гидролиза превращается в окрашенное (желтого цвета) производное бензофенона. Используют реакцию пиролиза, воздействуют щелочами в жестких условиях. Органически связанные атомы хлора (нозепам, сибазон) и брома (феназепам) обнаруживают с помощью пробы Бейльштейна (препарат, внесенный на медной проволоке в бесцветное пламя горелки, окрашивает его в зеленый цвет, благодаря образованию летучих галогенидов меди). Атомы галогенов можно обнаружить также путем сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Идентифицировать эти препараты можно по образованию окрашенных флуоресцирующих продуктов в результате воздействия хлорной, серной и другими кислотами. Имеются и другие методы идентификации.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителей муравьиную кислоту (нозепам) или хлороформ (феназепам) в сочетании с уксусным ангидридом; уксусный ангидрид (нитразепам), ледяную уксусную кислоту (сибазон).

Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Эквивалентную точку устанавливают с помощью индикатора кристаллического фиолетового или потенциометрическим методом. Количественное содержание препаратов в лекарственных формах определяют спектрофотометрией по собственному поглощению растворов препаратов в различных растворителях, а также фотоколориметрическим методом с использованием реакции азосочетания (после предварительного гидролиза и диазотирования) или других цветных реакций.

Хранят препараты по списку Б в защищенном от света месте. Применяют в качестве транквилизаторов.

Первым транквилизатором этой группы был *хлорзепид*, который не потерял еще своего значения.

**Производные диазафеноксазина.** Одним из производных оксазина является антидепрессант трициклического строения *азафен* — кристаллическое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях. Его подлинность подтверждают УФ-спектром раствора в 0,01 М растворе соляной кислоты, который может иметь три максимума поглощения (в области 244, 285 и 364 нм).

Количественно азафен определяют неводным титрованием в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Препарат хранят по списку Б в защищенном от света месте. Применяют как антидепрессантное средство.

**Конденсированные производные β-лактамидов тиазолидина и дигидротиазина (пенициллины и цефалоспорины). Пенициллины.** Структурной основой природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая включает конденсированные тиазолидиновый и лактамный циклы, обуславливающие биологическую активность этих антибиотиков. Расщепление одного из них приводит к полной потере активности.

Пенициллины получают биосинтетическим (из плесени пенициллиум) и полусинтетическим (из 6-аминопенициллановой кислоты — 6-АПК) путями. Получают 6-АПК из бензилпенициллина (или пенициллинов), воздействуя ферментом пенициллинацилазой, продуцируемым бактериями. Реже используют химические методы расщепления пенициллинов до 6-АПК. Из биосинтетических пенициллинов применяют *натриевую, калиевую, новокаиновую соли бензилпенициллина и феноксиметилпенициллин*. Полусинтетические пенициллины характеризуются наличием в молекуле ароматического или гетероциклического радикалов. Из них наиболее широко используют *ампициллин, оксациллин, карбенициллина динатриевую соль, карфециллина натриевую соль*.

Это белые или почти белые кристаллические порошки без запаха. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина слегка гигроскопичны, карбенициллина динатриевая соль гигроскопична, феноксиметилпенициллин негигроскопичен. Натриевые и динатриевые соли пенициллинов очень легко или легко растворимы в воде. Новокаиновая соль бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин и ампициллин мало и очень мало растворимы в воде. Большинство препаратов мало растворимы в этиловом и метиловом спиртах (динатриевая соль карбенициллина медленно растворима), хлороформе и эфире, феноксиметилпенициллин умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность препаратов подтверждают с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии. Используют и цветную реакцию, основанную на разрыве (3-лактамного цикла и образовании медной соли гидроксамовой кислоты (осадок зеленого цвета). В препаратах можно обнаружить органически связанную серу после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами. По ГФ соли бензилпенициллина испытывают на ион натрия или калия с помощью соответствующих

реакций или подвергают испытанию на первичные амины (для новокаиновой соли).

Препараты пенициллина отличают друг от друга по разной окраске продуктов реакции с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты. Для идентификации и фотокolorиметрического определения солей бензилпенициллина, феноксиметилпенициллина, натриевой соли оксациллина используют реакцию, основанную на образовании полиметиновых красителей.

По требованиям НТД препараты испытывают на токсичность, пирогенность, стерильность (ГФ XI, вып. 2, с. 182, 183, 187), а натриевую и калиевую соли бензилпенициллина — на термостабильность.

Количественное определение по ГФ состоит из двух этапов: определения суммы пенициллинов и установления содержания соответствующего препарата. При анализе природных пенициллинов их сумму определяют йодометрическим методом. Сущность способа — продукт инактивации пенициллина (1 М раствором гидроксида натрия натриевую соль пенициллиновой кислоты окисляют йодом (в ацетатном буфере, pH 4,5)). Используют и обратный йодометрический метод: количественное определение солей бензилпенициллина выполняют гравиметрическим методом. В новокаиновой соли бензилпенициллина определяют содержание новокаина, который извлекают хлороформом (новокаина должно быть не менее 37,5 и не более 40,5%). Кроме перечисленных, используют и другие реакции количественного определения.

Биологическую активность устанавливают по антибактериальному действию на тест-микроб (золотистый стафилококк). 1 ЕД должна соответствовать 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина (1670 ЕД в 1 мг).

Хранят препараты по списку Б в герметически закрытых флаконах. Применяют с учетом чувствительности патогенной микрофлоры.

**Цефалоспорины.** Цефалоспорины, сходные по строению с пеницилинами, представляют собой производные 7-аминоцефалоспороновой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспороновой кислоты (7-АДЦК). Биосинтез этих препаратов сходен. Источник полусинтетических цефалоспоринов — природный цефалоспорин С. Применяют *цефалексин* и *цефалотина натриевую соль*. Это белые порошки, практически не растворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль легко растворима в воде и мало — в этаноле, цефалексин трудно растворим в воде и практически не растворим в этаноле.

Для испытания подлинности используют УФ- и ИК-спектрометрию. Подлинность препаратов можно установить, действуя смесью

80%-ного раствора серной кислоты и 1%-ного раствора азотной кислоты. Цефалексин приобретает желтое окрашивание, а цефалотина натриевая соль — оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое. Открывают также ион натрия в натриевой соли цефалотина.

Количественное определение основано на предварительном щелочном гидролизе до образования производных цефалоспориновой кислоты (7-АДЦК и 7-АЦК), которые окисляют титрованным раствором йода (параллельно анализируют стандартные образцы). Определение может быть выполнено методом неводного титрования (растворители — муравьиная и ледяная уксусная кислоты в смеси с ацетоном). Можно использовать и меркуриметрический метод.

Хранят препараты по списку Б. Используют при инфекциях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой.

В последнее время получено несколько поколений новых цефалоспоринов, отличающихся более высокой эффективностью.

**Конденсированные производные коррина и нуклеотида бензимидазола (кобаламины).** Цианокобаламин получают при производстве стрептомицина (при биосинтезе антибиотика из побочного продукта). Молекула витамина состоит из двух частей: кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы, которая включает шесть амидных групп (три ацетамидные и три пропионамидные), а также восемь метильных групп. В ГФ включен цианокобаламин. Он умеренно и медленно растворим в воде, растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Идентифицируют препарат по атому кобальта после минерализации азотной кислотой. Полученный нитрат кобальта образует окрашенный продукт с азокрасителем пиридоксина в водно-ацетоновой среде при pH 7, с максимумом поглощения при 515–520 нм. Кобальт можно обнаружить и после сплавления с гидросульфатом калия. Для испытания подлинности и чистоты, а также количественного определения используют УФ-спектрофотометрию. Количественно препарат определяют в водных растворах при длине волны 361 нм, параллельно измеряя образец. Содержание витамина должно быть не менее 95%. Существует биологический метод определения (очень длительный) и атомно-абсорбционный. Препарат хранят в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте. Применяют при различного рода анемиях.

Кроме того, выпускают препараты *оксикобаламин* и *кобамамид*, очень сходные по химической структуре и действию с цианокобаламином.

Препараты назначают при анемиях различного генеза, а кобамамид и в качестве анаболического средства.

## 2. ОСНОВЫ ФАРМАКОГНОЗИИ

---

### 2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОГНОЗИИ

**Фармакогнозия** (от *греч.* *pharmakon* — лекарство, *яд*; *gnosis* — знания) — наука, изучающая лекарственные растения и лекарственное сырье растительного происхождения. Как наука развивается с середины XIX в.

Лекарственное растительное сырье — это высушенные, реже свежеобработанные части лекарственных растений, используемые для получения лекарственных средств.

Биологически активные вещества (БАВ) — это соединения различной химической структуры, содержащиеся в лекарственных растениях и определяющие основной терапевтический эффект.

В лекарственном сырье наряду с действующими веществами содержатся и так называемые сопутствующие вещества, которые также могут обладать фармакологической активностью. Довольно часто сопутствующие вещества влияют на действие БАВ, потенцируя или ингибируя их фармакологический эффект.

Задачи фармакогнозии:

- изучать лекарственные растения как источник биологически активных веществ;
- изучать химический состав растения;
- изучать динамику накопления БАВ растениями, их биосинтез по фазам вегетации и локализацию в растительном организме;
- определять влияние факторов окружающей среды на накопление БАВ у дикорастущих растений и направленного воздействия на их содержание при выращивании лекарственных растений;
- проводить стандартизацию лекарственного сырья для обеспечения его высокого качества;

- изучать ресурсы лекарственных растений для выяснения естественных запасов их в природе и определения сырьевой базы;
- охранять лекарственные растительные ресурсы страны;
- совершенствовать методы определения подлинности и доброкачественности лекарственного растительного сырья.

## 2.2. ЛЕЧЕБНЫЕ КОМПОНЕНТЫ РАСТЕНИЙ

Лекарственные растения содержат комплекс БАВ, которые и оказывают фармакологическое действие. Ценность лекарственного растения зависит от количественного и качественного состава БАВ, состав которых может изменяться в процессе вегетации растений. Наряду с действующими веществами в растениях имеются и сопутствующие вещества, которые могут влиять на действие основных веществ.

В лекарственных растениях содержатся следующие биологически активные вещества.

**Алкалоиды** — сложные органические основания, содержащие (кроме углерода и водорода) азот. Биологическое значение их для растительного организма не установлено. Растения содержат их в виде оснований или солей с органическими кислотами (щавелевой, лимонной, яблочной). Растения преимущественно содержат несколько алкалоидов, из которых, как правило, преобладают один, два или три алкалоида, а другие содержатся в минимальных количествах. Наиболее богаты алкалоидами высшие цветковые растения. Например, в спорынье обнаружено более 30 различных алкалоидов, в маке — 26, в раувольфии змеиной — 50. Содержание алкалоидов измеряется в сотых и десятых долях процента. В воде большинство алкалоидов не растворимы, но их соли растворимы. Имеют щелочную реакцию.

Спектр фармакологического действия алкалоидов многогранен. Их применяют для возбуждения и угнетения нервной системы, повышения и понижения кровяного давления, коррекции сердечной деятельности и дыхания, изменения тонуса гладких мышц, а также в качестве успокаивающих, болеутоляющих, спазмолитических, желчегонных, отхаркивающих, антимикробных и других средств.

К алкалоидам относятся *атропин, кодеин, кокаин, кофеин, никотин, морфин, стрихнин, хинин, эфедрин* и др. Это сильнодействующие препараты и их применяют только по назначению врача.

**Антраценпроизводные (антрагликозиды)** — преимущественно гликозиды. Они малотоксичны, стойки при хранении, желтого,



оранжевого или красного цвета. В больших количествах содержатся в коре крушины, корнях конского щавеля, ревения и марены красильной. Под действием кислорода воздуха окисляются, поэтому сырье, содержащее их, в процессе хранения темнеет. Оказывают специфическое слабительное действие.

**Витамины** — органические вещества различного химического состава и строения. В организме прямо или косвенно взаимодействуют с гормонами, ферментами, аминокислотами и микроэлементами. Участвуют в обмене белков, жиров, углеводов и минеральных веществ. Потребность организма животных в витаминах удовлетворяется в основном за счет природных источников. Известно более 30 витаминов, из них около 20 поступают в организм из растений и животных отходов. Терапевтический эффект растительного сырья, содержащего сбалансированный комплекс витаминов, в ряде случаев более высок, чем при приеме синтетических витаминов. Растения содержат водорастворимые (С, Р, В, и др.), являющиеся коферментами ферментативных систем, и жирорастворимые (А, Е, К и др.) витамины, оказывающие сложное гормоноподобное действие.

**Гликозиды** — безазотистые вещества разнообразной химической структуры. В чистом виде они обычно кристаллические. Содержат сахаристую (гликон) и несахаристую (агликон) части. Агликон оказывает терапевтическое действие, а гликон влияет на растворимость и всасываемость гликозидов. Под влиянием воды и энзимов гликозиды легко распадаются на гликон и агликон. Поэтому растения, содержащие гликозиды, при заготовке необходимо сушить быстро и хранить в абсолютно сухом месте.

Гликозиды имеют горький вкус, легко растворимы в воде и с трудом — в спирте. В ветеринарии наиболее широко используют сердечные гликозиды. Они не имеют синтетических заменителей, поэтому растения — единственный источник их получения. Растения содержат до 30 сердечных гликозидов, близких по химическому строению.

Сердечные гликозиды — сильнодействующие препараты, их применяют только по назначению врача.

**Гликоалкалоиды** — вещества, обладающие свойствами и гликозидов, и алкалоидов. Состоят из гликона и алкалоида агликона, который содержит азот и с кислотами образует соли. Многие гликоалкалоиды обладают выраженным токсическим действием. К ним относится *соланин*, содержащийся в ботве картофеля, траве черного и сладко-горького пасленов, и *томатин* — в ботве помидоров.

**Горечи (горькие гликозиды)** — безазотистые соединения очень горького вкуса. Рефлекторно усиливают секрецию желез желудочно-

кишечного тракта и способствуют повышению аппетита. Различают простые и ароматические горечи.

**Дубильные вещества (таниды)** — безазотистые ароматические соединения, производные многоатомных фенолов (галлонтанины, эллаготанины). Хорошо растворимы в воде и спирте. Обладают свойством образовывать химические связи с белками. Образовавшиеся при этом соединения устойчивы к действию ферментов и влаги. Такое свойство отдельных растительных экстрактов (коры дуба) используют при выделке кожи.

Дубильные вещества присутствуют практически во всех растениях. Образуют нерастворимые соединения с солями тяжелых металлов и алкалоидами, поэтому их можно использовать в качестве противоядия. В ветеринарии применяют как противовоспалительные, кровоостанавливающие и бактерицидные средства. Действие их основано на взаимодействии с белками, в результате чего на поверхности ткани образуется пленка.

**Кумарины и фурукумарины** — сложные производные бензоальфапирона, вещества, являющиеся лактонами дважды ненасыщенной ароматической оксикоричной кислоты. Они чувствительны к действию света, быстро разрушаются, мало растворимы в воде. Повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, обладают спазмолитическим, сосудорасширяющим и противоопухолевым действием. Сбор и сушку сырья, содержащего кумарины, следует проводить в перчатках, так как они обладают раздражающим действием и могут вызывать дерматиты.

**Липиды** — жиры и жирные масла, которые являются запасными питательными веществами растений и накапливаются в больших количествах в плодах и семенах. Жирные масла — это сложные смеси эфиров глицерина и жирных кислот. Природные жирные кислоты можно разделить на три группы: насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные. Жирные кислоты, входящие в состав липидов высших растений и животных, играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Они влияют на проницаемость биологических мембран, являются энергетическим резервом, создают защитный водоотталкивающий и термоизоляционный покров, обладают слабительным (касторовое) действием и др. Используются в качестве основы для приготовления мазей, суппозиторий, инъекционных масляных растворов.

**Камеди** — полисахариды, состоящие из калиевой, магниевой и марганцевой солей и нескольких сахаро-камедевых кислот. Химический состав их изучен недостаточно. Образуются в результате перерождения клеточных стенок на местах случайных или искусственных

повреждений растений и представляют собой натёки в виде густой массы, затвердевающие на солнце. Рекомендуется собирать с поверхности стволов деревьев после затвердевания. Камеди используют в качестве эмульгатора для эмульсий, а также обволакивающих и клейких веществ для пилюль и таблеток.

**Клетчатка (целлюлоза)** — наиболее широко распространенный структурный полисахарид растительного мира. Почти не переваривается в желудочно-кишечном тракте, но механически действуя на нервные окончания стенки, стимулирует его моторную и секреторную функции и улучшает пищеварение. Способствует выведению из организма токсических продуктов экзогенного и эндогенного происхождения. В кишечнике нормализует бактериальную флору и стимулирует биосинтез витаминов группы В.

**Крахмал** — смесь двух гомополисахаридов: линейного — амилазы и разветвленного — амилопектина. Откладывается преимущественно в клубнях, плодах, семенах и сердцевине стебля. Применяют в качестве обволакивающего средства при желудочно-кишечных заболеваниях.

**Микроэлементы** (марганец, мышьяк, кобальт, цинк, медь и др.) входят в состав ферментов, витаминов, гормонов и активно участвуют в различных биохимических процессах. Они необходимы для обеспечения иммунитета, нормального кроветворения, тканевого дыхания и белкового обмена.

**Пектины** входят в состав межклеточного склеивающего вещества. Широко распространены в растительном мире и имеются в небольших количествах во всех частях растения, но преимущественно накапливаются в корнях и плодах. В большинстве случаев это балластное вещество. Установлено, что некоторые пектины способны связывать свинец, кобальт, цезий, обладают противовоспалительным действием и эффективны при колитах, энтероколитах, ожогах и язвах.

**Полисахариды** содержат разнообразные углеводы. В растениях распространены простые (глюкоза, фруктоза, галактоза, ксилоза) и более сложные (сахароза) углеводы. По функциональному назначению полисахариды делят на структурные (целлюлоза) и резервные (гликоген, крахмал). Полисахариды наряду с белками и липидами — важнейшие химические соединения живых организмов. Для ветеринарии определенный интерес представляют крахмал, инулин, камеди, слизи, пектиновые вещества. Полисахариды обладают антибиотической, противовирусной и противоопухолевой активностью. Они — основные запасные питательные вещества клеток и в больших количествах откладываются в плодах и корнях.

**Сапонины** — сложные органические соединения гликозидного характера. Водные растворы сапонинов образуют при встряхивании обильную очень стойкую пену, подобно мыльной, за что они и получили свое название (от *лат.* *sapo* — мыло). Хорошо растворимы в спиртах и щелочных растворах. Сапонины широко распространены в природе. Особенно много их содержат представители семейств гвоздичных и первоцветных. Они в значительных количествах накапливаются в корнях (солодка, аралия, женьшень). Действуют раздражающе на слизистые оболочки глаз, носоглотки. При приеме в больших дозах внутрь вызывают рвоту, понос, при введении в кровь — гемолиз эритроцитов. В ветеринарии отдельные сапонины применяют в качестве отхаркивающих (усиливающих секрецию бронхиальных желез), мочегонных, седативных, противоязвенных, противосклеротических средств. Установлено, что они регулируют водно-солевой обмен. Ряд стероидных сапонинов служит источником для синтеза гормональных препаратов, широко применяемых при нарушениях холестерина обмена. Установлено стимулирующее и адаптогенное действие их на организм.

**Слизи** — безазотистые вещества, преимущественно полисахариды, продукт ослизнения клеточных стенок. Сильно разбухают в воде или растворяются в ней, образуя вязкие коллоидные растворы. Применяют в качестве обволакивающих средств при желудочно-кишечных заболеваниях.

**Смолы** — обычно густые жидкости, липкие на ощупь, обладающие характерным ароматным запахом. По химическому строению близки к эфирным маслам и в растениях часто встречаются одновременно с ними. Долго незасыхающие смолы называют балзамами. Оказывают в основном бактерицидное и местное раздражающее действие. Сосновую, пихтовую и кедровую смолы преимущественно используют как ранозаживляющие средства.

**Фитонциды** — сложные органические соединения разного химического состава. Обладают бактерицидным и фунгицидным действием. Вырабатываются растениями для самозащиты от патогенных микроорганизмов. Различают летучие (некоторые эфирные масла), действующие на расстоянии, и нелетучие (тканевые соки), действующие контактным способом, фитонциды. Применяют с лечебной и профилактической целью при ряде инфекционных и вирусных заболеваний.

**Флавоноиды** — чаще всего гликозиды. Обуславливают желтую, красную и оранжевую окраску плодов, цветков и корней. Они обладают желчегонным, спазмолитическим, кардиотоническим действием. Ряд флавоноидов, оказывая Р-витаминное действие, уменьшает

проницаемость и ломкость капилляров, участвует в окислительно-восстановительных процессах. У них выявлен противоопухолевый и радиозащитный эффект.

**Эфирные масла** — летучие вещества, обладающие своеобразным запахом и являющиеся смесью различных терпеноидных и терпеноподобных веществ и их производных. Наиболее ценной составной частью эфирных масел являются азулен, хамазулен — вещества, оказывающие выраженное противовоспалительное и антиаллергическое действие. Хамазулен активизирует функцию ретикулоэндотелиальной системы, усиливает фагоцитоз и улучшает тканевое дыхание. Эфирные масла действуют болеутоляюще, влияют на деятельность сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, ряд эфирных масел — отхаркивающе и дезодорирующе, в малых дозах при ингаляции повышают секреторную функцию бронхов.

## 2.3. СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАСТЕНИЯХ И ИХ РОЛЬ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ

Ценность любого лекарственного растения зависит от элементного состава. Растения состоят из воды (70–90%), сухой органической массы (5–20%) и золы (1–5%). В химический состав органических соединений в количестве от десятых до сотых долей процента входят макроэлементы: углерод (45% сухой массы), кислород (42%), водород (6,5%), азот (1,5%); и зольные химические элементы: фосфор, калий, кальций, кремний, магний, натрий, железо, сера, алюминий (суммарно 5%).

**Азот** — биогенный элемент, входящий в состав РНК, ДНК, аминокислот, витаминов группы В, хлорофилла и различных белков растений. Свободный азот атмосферы и почвы недоступен для непосредственного использования высшими растениями. Связывание и перевод молекулярного азота атмосферы в азотистые соединения осуществляют клубеньковые бактерии, живущие в почве в симбиозе с растениями. Азот образуется также в результате разложения органических веществ (навоза, листьев, травы, компоста) специальными бактериями. Под влиянием последних азот переходит в аммиак, азотистую и азотную кислоты и соли этих кислот.

**Алюминий** содержат многие растения. Участвует в процессах регенерации костной ткани, фосфорном обмене, повышает кислотность и активацию желудочного сока, участвует в синтезе эпителия и со-

единительной ткани, повышает активность ряда ферментов, а в больших дозах — угнетает их деятельность.

**Бром** в виде солей положительно влияет на функции центральной нервной системы, регулирует деятельность желез внутренней секреции, в частности половых, влияя на течение полового цикла. Содержится в основном в белокочанной капусте и зерновых. Бром может угнетать активность ферментов слюны и поджелудочного сока. Вместе с йодом влияет на деятельность щитовидной железы.

**Железо** в растениях вместе с медью и цинком может содержаться как микроэлемент, а в отдельных органах растений — как макроэлемент. При недостатке солей железа возникает хлороз растений.

Железо необходимо для образования многих ферментов. В организме приблизительно  $\frac{3}{4}$  всего железа входит в состав гемоглобина крови, а  $\frac{1}{4}$  часть находится в форме железосодержащего белка — ферритина. Основные депо ферритина — селезенка, печень и костный мозг. При недостатке в организме солей железа и других его соединений нарушается азотистый, минеральный и жировой обмен, развивается малокровие.

**Йод** — незаменимый микроэлемент. Концентрация йода в растениях зависит от содержания его в почве и воде. Из овощей наиболее богаты йодом свекла столовая, помидоры, огурцы, лук репчатый, сельдерей, спаржа (проростки), капуста белокочанная, морковь, зерновые и бобовые культуры, ягоды, плоды фейхоа, морская капуста (ламинария). Йод участвует в образовании гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина, повышает усвоение организмом кальция и фосфора, положительно действует при атеросклерозе и ожирении. Недостаток в пище йода приводит к возникновению эндемического зоба, урсовской болезни.

**Калий** способствует синтезу белков, крахмала, жиров, а также использованию железа для образования в листьях растений хлорофилла. У ряда растений соли калия составляют более 50% золы. Соли калия входят в состав основных систем крови, участвуют в процессах передачи нервного возбуждения, образовании ацетилхолина и других физиологически активных веществ. В организме участвуют в регуляции сократительной деятельности сердца, удалении из организма воды и хлористого натрия.

**Кальций** имеет большое значение для растений: способствует нейтрализации органических кислот в растениях; его соли — развитию корневой системы. Соли кальция входят в состав всех клеток и плазмы крови, способствуют образованию костной ткани, необходимы для выработки ферментов, участвующих в свертывании крови. Ионизированный

кальций требуется организму для поддержания нормальной нервно-мышечной возбудимости.

**Кобальт** в сочетании с медью стимулирует рост стебля и корней растений. Кобальт — единственный элемент, который может запасаться в организме на длительный период. Большое содержание его отмечено в черемухе обыкновенной, шиповнике майском и др. Он участвует в синтезе белков, превращении жиров, усвоении азота, фосфора и кальция, стимулирует рост животных. При его недостатке уменьшается синтез витамина В<sub>12</sub>, тормозится переход железа в состав гемоглобина крови, что приводит к развитию анемии, появлению зоба, а при избытке — нарушается тканевое дыхание.

**Кремний** входит в состав всех растений, является строительным материалом для клеточной ткани растений.

**Литий** в больших концентрациях содержится в алоэ, белене черной, красавке. Его недостаток способствует увеличению акушерско-гинекологических заболеваний у крупного рогатого скота.

**Магний** имеет большое значение для растений как элемент, входящий в состав хлорофилла. Участвует в реакции переноса фосфорных соединений. Соли магния входят в состав ряда ферментов и участвуют в процессах углеводного и фосфорного обмена в организме, необходимы для нормальной возбудимости нервной системы. Магний способствует выведению холестерина из организма, входит в состав костей.

**Марганец** активно участвует в фотосинтезе, синтезе ряда витаминов групп С, В, Е, ускоряет рост растений и созревание семян. Содержание марганца в растениях зависит от характера и биохимического состава почвы. Особенно высока концентрация марганца в капусте, других листовых овощах, зернах злаков, клубнях, плодах и листьях диких растений (медунице и др.). Марганец положительно влияет в организме на процессы кроветворения, тканевого дыхания, иммунитета, рост и размножение, предупреждает развитие атеросклероза.

**Медь** необходима для активации процесса фотосинтеза в растениях, способствует передвижению продуктов фотосинтеза из листьев в другие органы растения, участвует в процессе дыхания, влияет на белковый, углеводный и азотистый обмен, увеличивает засухоустойчивость растений, вместе с кобальтом стимулирует рост стебля и корней. Много соединений меди содержат помидоры, баклажаны, зеленый горошек, шпинат, салат, брюква, репчатый лук, тыква, морковь, свекла и др. Медь входит в состав ферментов. В растениях повышает эффективность цинка, марганца и бора. Медь способствует обмену витаминов А, С, Е, Р. При ее недостатке снижается активность действия окислительных ферментов, что может привести к различным фор-

мам анемии, нарушениям кроветворения; ускоряется развитие зоба и замедляется образование костной мозоли при переломах.

**Мышьяк** входит в состав многих пищевых и лекарственных растений, но его физиологическая роль мало изучена. В небольших количествах он содержится в свекле, картофеле, хрене, луке, капусте, томатах и др. В ветеринарии и медицине препараты мышьяка применяют при неврозах, миастении, некоторых формах анемии, лейкозе, псориазе. В больших дозах мышьяк угнетает синтез лейкоцитов.

**Молибден** участвует в процессах накопления в клетках растений аскорбиновой кислоты, усвоения азота и синтеза хлорофилла. Сверхконцентраторы молибдена — багульник болотный, горец птичий, плоды жостера слабительного, крапива двудомная, мята перечная. Эти растения могут быть использованы для профилактики болезней, связанных с недостатком в организме молибдена. В организме молибден связан с ферментами и участвует в синтезе витаминов В<sub>12</sub> и Е. Малые дозы молибдена в продуктах питания ведут к обезвреживанию токсинов (ядов), а избыток его (при одновременном недостатке йода) способствует появлению анемий, подагры, эндемического зоба, расстройству работы кишечника.

**Натрий** благоприятно действует на клеточный сок растений, создавая высокое осмотическое давление. Это позволяет растениям поглощать воду даже при засоленности почвы, способствует накоплению питательных веществ в корнеплодах (сахарная свекла и др.).

**Никель** участвует в активации ферментов, связанных с расщеплением и использованием глюкозы, способствует увеличению количества эритроцитов и гемоглобина в крови. Избыток никеля приводит к развитию кератитов и кератоконъюнктивитов. Содержится в красавке, пустырнике, термопсисе.

**Селен** — ультрамикрэлемент, содержащийся в землянике лесной, лимоннике, мать-и-мачехе, пастернаке, золотом корне, смородине черной, тыкке, укропе, эвкалипте и др. Обладает противораковой активностью, совместно с витамином Е стимулирует образование антител и повышает иммунный статус организма, положительно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы и образование красных кровяных телец.

**Сера** содержится в эфирных маслах, белковых соединениях (метионине и др.) и некоторых гликозидах (синигрине). В растения поступает из минеральных и органических соединений. Входит в состав биокатализаторов. Энергия, образующаяся в результате окисления серы, используется для синтеза органического вещества из диоксида углерода.



**Стронций** в растениях участвует в обмене веществ, вместе с бором способствует росту корня. В обмене веществ связан с кальцием. Сверхконцентраторы стронция: алоэ, анис, бадан, брусника, горец змеиный, кора дуба, кровохлебка лекарственная.

**Титан** стимулирует активность кроветворения, ускоряет восстановление белков сыворотки крови и способствует увеличению количества эритроцитов, необходим для построения эпителиальной ткани, возбуждающе влияет на центральную нервную систему и дыхание. Количество титана в крови резко снижается при заболеваниях крови, раке, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, токсикозе, ожогах. Титан в небольших количествах обнаружен во многих пищевых растениях.

**Фосфор** содержится в растениях и их семенах. Большую роль играет в процессах дыхания и фотосинтеза.

**Фтор** содержится в салате, петрушке, сельдерее, картофеле, белокочанной капусте, моркови, свекле столовой, многих зерновых культурах, ягодах, фруктах, листьях чая. Влияет на ферментативные процессы, обмен углеводов, функцию щитовидной железы. Избыток его угнетающе действует на щитовидную железу.

**Хром** содержится в моркови, картофеле, томатах, белокочанной капусте, репчатом луке, кукурузе, овсе, ржи, ячмене, фасоли и других растениях. Он активизирует гормон инсулин. При недостатке хрома нарушается углеводный обмен, что приводит к сахарному диабету, возникновению заболеваний глаз, замедлению роста. Трех- и шестивалентные соединения хрома (хроматы и бихроматы) очень ядовиты; могут вызывать рак легких и разные аллергические заболевания.

**Хлор** — постоянный компонент тканей растений и животных. Необходим для образования кислорода в процессе фотосинтеза. В плазме крови около 1% солей хлористого натрия, калия и кальция, что дает солоноватый вкус и слабощелочную реакцию крови. Хлористый натрий играет основную роль в поддержании относительного постоянства химического состава в организме и водно-солевого обмена, способствуя удержанию тканями воды. Хлор, являясь основной частью соляной кислоты, активно влияет на пищеварение.

**Цинк** участвует в синтезе РНК, белков, входит в состав ряда ферментов, является активатором гормона инсулина, участвует в клеточном дыхании, развитии скелета, обеспечении иммунитета и нормальном функционировании половых желез. Повышенное содержание этого микроэлемента оказывает канцерогенное влияние. При дисбалансе цинка возникают тяжелые заболевания — карликовость,

бесплодие, половой инфантилизм, различные анемии, дерматиты и т. д. Один из признаков дефицита цинка в организме — появление белых пятен или полос на ногтевых поверхностях. К растениям, содержащим много цинка, относятся фиалка полевая, череда и чистотел большой. Сверхконцентраторы цинка — алоэ древовидное, береза повислая, лапчатка прямостоячая, сушеница топяная.

## 2.4. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Подлинность лекарственного растительного сырья определяют четырьмя анализами.

**Макроскопический анализ.** Для его проведения следует знать морфологию растений. Изучают внешний вид сырья невооруженным глазом или с помощью лупы ( $\times 10$ ), измеряют размеры частиц с помощью миллиметровой линейки.

При дневном освещении определяют цвет сырья с поверхности, на изломе и на разрезе. Запах устанавливают при растирании или разломе частей растений, а вкус — только у неядовитых растений. При изучении внешнего вида обращают внимание на морфологические признаки частей сырья.

**Микроскопический анализ.** Используют для определения подлинности измельченного лекарственного растительного сырья. Для этого нужно знать анатомическую структуру растений в целом и характерные для конкретного растения признаки, отличающие его от других растений.

**Химический анализ.** Предусматривает проведение качественных микрохимических, гистохимических реакций и сублимации для определения в сырье действующих или сопутствующих веществ. Микрохимические реакции целесообразнее проводить параллельно с микроскопическим анализом. Гистохимические реакции проводят для выявления конкретных соединений в местах их локализации в растении. Под сублимацией понимают получение из растительного сырья легко возгоняемых при нагревании веществ с последующей качественной реакцией с сублиматом.

**Люминесцентный анализ.** Основан на использовании источников излучения (газоразрядных ламп), возбуждающих люминесценцию, и светофильтров, выделяющих нужный спектральный участок. Люминесцентный анализ проводят для определения в лекарственном сырье веществ, обладающих люминесценцией.

## 2.5. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Доброкачество растительного лекарственного сырья зависит от многих факторов и определяется правильностью и своевременностью его заготовки, содержанием биологически активных веществ, уровнем влажности, отсутствием плесени, посторонних примесей и вредителей. Без анализов качества лекарственное сырье не допускают к использованию. Определяют доброкачество специальными методами исследования, которые включают приемку сырья, отбор проб и их анализ.

**Приемка сырья.** Вначале изучают приложенные документы и проводят внешний осмотр партии. Партия — это не менее 50 кг сырья одного наименования, однородного по всем показателям и оформленного одним сопроводительным документом. В сопроводительном документе должны быть указаны: наименование сырья, адрес отправителя, дата отправки, номер и масса партии, год, месяц и район заготовки, результаты испытания качества сырья, обозначение НТД на сырье, фамилия, должность и подпись ответственного лица. На склады сырье, как правило, поступает крупными партиями, поэтому есть понятие «единица продукции», которое включает грузовые места, состоящие из различных упаковок.

Внешним осмотром определяют правильность маркировки и целостность тары. Продукцию с поврежденной тарой проверяют отдельно.

**Отбор проб.** Количество проб зависит от объема поступившего сырья. При поступлении партии до 5 ед. продукции отбирают пробы из каждой упаковки. В партии 6–50 ед. продукции отбирают пробы из пяти упаковок. Из партии более 50 ед. отбирают пробы из 10% ед. продукции из разных мест партии. При повреждении тары пробы отбирают из каждой единицы продукции.

Отобранные единицы продукции вскрывают и визуально определяют однородность сырья по подготовке, цвету, запаху, степени засоренности посторонними примесями и ядовитыми растениями, наличию гнили, плесени и амбарных вредителей. При обнаружении неоднородности сырья, плесени и гнили вся партия подлежит рассортировке и вторично предъявляется к сдаче. При наличии в сырье ядовитых растений, амбарных вредителей, не характерного для предъявляемого сырья запаха, не исчезающего при проветривании, партию сырья не принимают.

От каждой из отобранных единиц продукции берут точечные пробы из трех разных мест: сверху, из середины и снизу. Сырье из мешков и тюков отбирают рукой, семена и мелкие плоды — зерновым щупом. Точечные пробы объединяют в единую пробу, из которой методом квартования выделяют среднюю, а из нее — аналитическую

Т а б л и ц а 3

**Масса средних проб по видам сырья**

Наименование сырья	Масса (г)
Трава цельная	600
за исключением: травы донника, душицы, тимьяна, чебреца	150
Трава измельченная	200
Листья цельные	400
за исключением: листьев сенны	200
листьев брусники и толокнянки	150
Листья резанные, обмолоченные	200
Цветки	300
за исключением: цветков ноготков, ромашки аптечной	200
Кукурузные столбики с рыльцами	200
Корни, клубни, корневища цельные	600
за исключением: корневищ лапчатки, корневища и корня девясила	1000
корневищ мужского папоротника, корня ревеня	1500
корня солодки очищенного	2500
корня солодки неочищенного, барбариса	6000
корневищ и корня марены	400
Корни и корневища резанные, дробленые	250
Корни и корневища в порошке	150
Кора цельная	600
Кора резаная	200
Плоды сочные	200
за исключением: плодов шиповника	300
плодов перца стручкового	550
Плоды сухие и семена	300
за исключением: плодов амми	150
семян дурмана индийского, термопсиса	200
Почки березовые	150
Почки сосновые	350
Морская капуста шинкованная	1000
Морская капуста в порошке	400
Рожки спорыньи	200
Березовый гриб-чага	3000

## Масса аналитических проб по видам сырья

Наименование сырья	Масса аналитической пробы (г) для определения		
	измельченности и примесей	влажности	содержания золы
Трава цельная за исключением: травы донника, душицы, тимьяна, чабреца	300 25	50 15	200 50
Трава измельченная	50	25	100
Листья цельные за исключением: листьев сенны листьев брусники и толокнянки	200 100 50	25 15 25	150 50 50
Листья резаные, обмолоченные	50	25	100
Цветки за исключением: цветков ноготков цветков ромашки аптечной	200 100 50	25 25 25	50 50 100
Кукурузные столбики с рыльцами	100	25	50
Корни, клубни, корневища цельные за исключением: корневищ мужского папоротника, ревеня корня солодки очищенного корня солодки неочищенного, барбариса корневища и корня марены, корневища лапчатки корневища и корня девясила	300 1000 2000 5000 200 600	50 100 100 100 50 50	200 300 200 500 100 100
Корни и корневища резаные, дробленые	100	25	100
Корни и корневища в порошке	50	15	25
Кора цельная	400	50	100
Кора резаная	100	25	50
Плоды сочные за исключением: плодов шиповника плодов перца стручкового	100 200 300	50 25 25	50 50 150
Плоды сухие и семена за исключением: плодов амми семян дурмана индийского, термопсиса	200 100 50	25 25 25	50 100 100
Почки березовые	50	25	25
Почки сосновые	200	25	100
Морская капуста шинкованная	500	100	300
Морская капуста в порошке	100	50	200
Рожки спорыньи	50	25	100
Березовый гриб-чага	2000	500	1000

пробу. Масса средней пробы зависит от вида сырья и может колебаться от 150 до 6000 г (см. табл. 3).

Отклонение от установленной средней массы пробы не должно превышать 10%.

Среднюю пробу лучше хранить в многослойном бумажном мешке с этикеткой, на которой указывают дату отбора пробы, фамилию и должность лица, выполнившего работу, наименование сырья и поставщика, массу и номер партии.

Масса аналитической пробы зависит от вида сырья и характера анализа: для определения влажности 15–500 г, содержания золы — 25–1000 г, измельченности и содержания примесей — 25–5000 г (табл. 4). Из средней массы вначале отбирают пробу для определения измельченности и наличия примесей, затем крупные виды сырья (траву, корни и др.) оставшейся части средней пробы режут на куски средней величины, перемешивают и отбирают пробы для определения влажности и содержания золы. Пробу, отобранную для определения влажности, необходимо сразу поместить в герметически укупоренную банку.

Анализ сырья проводят по схеме 1.

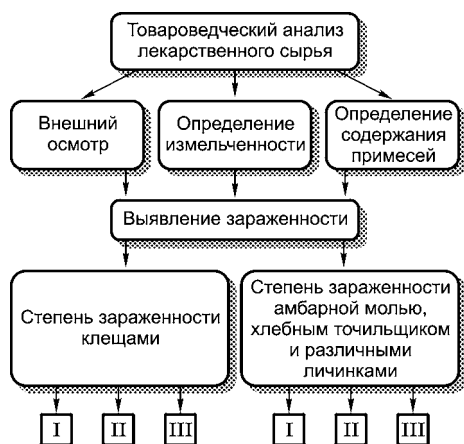


Схема 1  
Анализ сырья

На измельченность его проводят с использованием сит на данное сырье. Большую по массе аналитическую пробу просеивают порциями. Сырье, прошедшее сквозь сито, взвешивают и определяют процент его.

Для определения содержания примесей часть аналитической пробы, оставшуюся на сите после просеивания, высыпают на клеенку или

другую гладкую и чистую поверхность и отбирают примеси по видам, которые взвешивают отдельно и вычисляют их процентное содержание по формуле

$$X = (m_1 100) / m_2,$$

где  $m_1$  — масса примесей, г;  $m_2$  — масса аналитической пробы, г.

Различают органические, минеральные, допустимые и недопустимые примеси. К органическим примесям относят части других растений или этого растения, но не подлежащие заготовке. Минеральные примеси — земля, песок, мелкий гравий и др. Недопустимыми примесями считают ядовитые растения, стекло, металлические предметы, помет грызунов и птиц, неядовитые растения-антагонисты, например к плодам жостера слабительного не допускается примесь плодов черемухи (обладает вяжущим действием).

При анализе сырья на влажность определяют потерю массы сырья при высушивании до абсолютно сухого состояния. Влажность сырья (%) определяют по формуле

$$X = \frac{(m - m_1) 100}{m},$$

где  $m$  — масса сырья до высушивания, г;  $m_1$  — масса сырья после высушивания, г.

При анализе сырья на содержание золы определяют несоргаемый остаток неорганических веществ. Зола подразделяют на общую и не растворимую в 10%-ном растворе HCl. Общая зола состоит из минеральных веществ, характерных для растения, и посторонних минеральных примесей (пыль, песок, земля и др.). Содержание общей золы вычисляют по формуле

$$X = \frac{m_1 \cdot 100 \cdot 100}{m_2(100 - W)},$$

где  $m_1$  — масса золы, г;  $m_2$  — масса сырья до сушки, г;  $W$  — потеря в массе при высушивании, %.

Содержание золы, нерастворимой в 10%-ном растворе HCl, в абсолютно сухом сырье (%) вычисляют по формуле

$$X = \frac{(m_1 - m) \cdot 100 \cdot 100}{m_2(100 - W)},$$

где  $m_1$  — масса золы, г;  $m$  — масса золы фильтрата, г;  $m_2$  — масса сырья до сушки, г;  $W$  — потеря в массе при высушивании, %.

Анализ зараженности лекарственного растительного сырья проводят при внешнем осмотре отобранных проб, определении измельченности и примесей в сырье.

Для определения степени зараженности сырья амбарными вредителями из объединенной пробы методом квартования отбирают пробу из мелких видов сырья массой 500 г и из крупных видов сырья массой 1000 г. При наличии в лекарственном сырье амбарных вредителей устанавливают степень зараженности. Для этого отобранную пробу сырья просеивают через сито с размером отверстий 0,5 мм. Количество клещей с помощью лупы подсчитывают в сырье, прошедшем через сито. Наличие и количество амбарной моли, ее куколок и других вредителей определяют невооруженным глазом в сырье, оставшемся в сите.

Зараженность сырья в зависимости от количества вредителей в 1 кг бывает трех степеней. Зараженность сырья клещами: I степень — не более 20 клещей; II степень — более 20 свободно передвигающихся по поверхности сырья клещей, не образующих сплошных масс; III степень — клещей много, движение их затруднено в связи с тем, что они образуют сплошные массы. Зараженность сырья амбарной молью и другими амбарными вредителями: I степень — не более 5 вредителей; II степень — не более 6–10; III степень — более 10 вредителей.

При I степени зараженности сырье после удаления вредителей допускается для реализации. При II степени зараженности сырье используют для получения чистых биологически активных веществ. Сырье III степени зараженности сжигают, если из него не удастся получить чистые БАВ.

## 2.6. СБОР И ЗАГОТОВКА РАСТЕНИЙ

Организация и проведение заготовки растительного лекарственного сырья — ответственные мероприятия и требуют основательной подготовки. Сбирать лекарственное сырье должны специально подготовленные, хорошо разбирающиеся в лекарственных травах люди под руководством инструкторов. Лечебная ценность дикорастущих растений зависит от содержания в них действующих начал, которые могут содержаться во всем растении, но чаще накапливаются в определенных его частях, которые и становятся объектом заготовки. Сроки сбора растений зависят от вида заготавливаемого сырья и определяются фенологической фазой их развития в конкретной местности. Действующие вещества накапливаются в растениях неравномерно в течение года и даже суток, поэтому сбор следует проводить в сроки, когда их больше всего в той или иной части растений.

На целебные свойства растений влияют также сорт, технология выращивания, среда обитания и др. Например, в листьях наперстянки



максимальное количество гликозидов накапливается к концу дня с последующим их разрушением в ночное время.

Перед сбором растений следует точно узнать их названия, основные ботанические признаки самих растений или их частей, подлежащих заготовке, и оптимальные сроки сбора. Каждый вид лекарственного сырья собирают в отдельную тару без примесей или с минимальным их количеством, допускаемым государственным стандартом. Нельзя заготавливать сырье вблизи автомобильных дорог, в черте города, в местах свалок мусора и промышленных отходов, там, где применяли ядохимикаты или вносили в избытке химические удобрения, в зоне промышленных предприятий, загрязняющих окружающую среду. Запрещено собирать растения, занесенные в Красную книгу, и из года в год в одних и тех же местах до полного истощения. Лекарственные растения собирают только при сухой погоде, когда они обсохнут от росы или дождя.

Для сохранения в природе запасов лекарственных растений необходимо во время заготовки соблюдать следующие правила:

- не вырывать растения с корнями;
- не срезать полностью листья с одного куста;
- не срезать траву у самого основания надземной части;
- корни и корневище заготавливать только после созревания и осыпания семян;
- часть корней необходимо оставить в земле для возобновления роста растений.

Лекарственное растительное сырье подразделяют на несколько основных групп: кора, корни, листья, плоды, почки, семена, трава, цветы. Необходимо знать особенности их заготовки.

**Кору** собирают с молодых (до двухлетнего возраста) стволов и ветвей ранней весной в начале сокодвижения. Старая кора содержит много пробковой ткани. Для снятия коры с дерева острым ножом на ствол аккуратно наносят два и более полукольчатых поперечных надреза на расстоянии 25–30 см друг от друга и соединяют их тремя продольными надрезами. Кору отслаивают руками в направлении нижнего поперечного надреза, но не до конца. Рекомендуются оставлять ее на дереве для просушивания, но при необходимости можно срывать сразу. Одну продольную полосу коры, чтобы растение не погибло, необходимо оставлять на противоположной стороне дерева. Оптимальное время заготовки коры — с марта по май.

**Корни, корневище и клубни** надо собирать ранней весной, в период покоя, когда растение еще не израсходовало на возобновление роста запас питательных веществ, или осенью, когда надземная часть растений начинает увядать. Однако целесообразнее их заготавливать

осенью в связи с тем, что в этот период корни и корневище крупнее, легко определить вид растения по остаткам надземной части. Корни, корневище и клубни выкапывают лопатами, вилами или специально приспособленными копалками с желобовидно закругленными лезвиями. С выкопанных корней осторожно удаляют землю, надземные части. Корни отдельных видов растений по ГОСТу необходимо мыть в проточной воде. Затем их провяливают на открытом воздухе, разложив тонким слоем. Некоторые корни перед сушкой очищают от коры.

**Листья** рекомендуется заготавливать, когда зацветет 45–50% растений этого вида, и на протяжении всего периода цветения. Листья с мать-и-мачехи собирают после цветения. Листья отдельных растений можно собирать с черенками и даже побегами, которые затем удаляют. Собирают листья вручную, осторожно обрывая вверх от основания стебля, стараясь не повредить его кожуру. Это не только предохранит растение от гибели, но и позволяет повторно собрать листья в текущем году. Чтобы растение не погибло, часть листьев оставляют. Необходимо следить за тем, чтобы не попали листья других похожих растений. В корзинах свежие листья веточками разделяют на тонкие слои для того, чтобы избежать самонагревания.

**Плоды и семена** собирают после созревания. Легко осыпающие семена (тмин и др.) собирают немного раньше полного созревания. При этом срезают соцветия и связывают в небольшие снопики. Семена обычно собирают вручную.

**Плоды и ягоды** собирают абсолютно зрелые, рано утром или вечером. При сборе днем, особенно в жару или дождливую погоду, они быстро портятся. Ягоды рекомендуется срывать за плодоножку, меньше прикасаясь к ним руками, в плетеные корзины, укладывая переложенными веточками с листьями слоями в 3–5 см. Заготавливают только здоровые, чистые, не поврежденные вредителями плоды и ягоды.

**Почки** собирают ранней весной, когда они набухли, но не начали распускаться (с марта по май). Распустившиеся почки лекарственной ценности не представляют. При сборе березовых почек срезают ветки, связывают их в пучки и сушат. Затем их обмолачивают или, охватив ветку у вершины пальцами, осторожно проводят вдоль побега рукой вниз по направлению к основанию. Собранные почки укладывают в корзины рыхло, без особого сдавливания.

Сосновые почки собирают с верхушечной части стебля, срезая их вместе с побегами прошлого года размером по 3 мм острым ножом.

**Траву** собирают в начале и в период цветения растений до образования плодов. Ее скашивают на высоте 8–15 см от земли. Запрещается выдергивать растение с корнем, так как это загрязняет сырье и унич-

тожает природные запасы лекарственного сырья. С некоторых растений (зверобой, пустырник, полынь) срезают лишь цветущие верхушки длиной 10–15 см и боковые веточки. Траву собирают в сухую погоду до появления росы или после ее исчезновения. Не допускается туго связывать траву в пучки. У некоторых трав (донник, зверобой) перед сушкой или после нее удаляют толстые, древеснистые части стеблей.

**Цветы** собирают с начала цветения и до увядания, обязательно в сухую погоду, после того как высохнет роса. При сборе не рекомендуют выдергивать растения с корнем. У большинства растений цветы обрывают вручную. Собирают либо отдельные цветки, либо целые соцветия. Со сложноцветных растений цветы собирают только в начале их распускания. У некоторых видов растений собирают лишь часть соцветия — венчик (коровяк высокий), краевые ложноязычковые цветки (подсолнечник однолетний), краевые ворончатые цветки (василек синий). При сборе следует удалять побуревшие и почерневшие цветки. Ядовитые растения необходимо собирать, строго соблюдая правила личной безопасности. Разрешено это делать только совершеннолетним сборщикам после тщательного инструктажа. Не допускают к сбору беременных и кормящих женщин. При работе нужно всегда становиться спиной к ветру, чтобы не вдыхать ядовитые испарения. Во время сбора запрещено прикасаться руками к слизистым оболочкам глаз, носовой и ротовой полостям, употреблять пищу, курить и пользоваться косметикой. Руки и лицо после работы необходимо тщательно вымыть с мылом. Одежду следует выстирать или почистить. При переработке ядовитого сырья надевают защитные респираторы или увлажненные многослойные марлевые повязки.

## 2.7. СУШКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

При сборе лекарственных растений следует помнить, что ценность и доброкачественность растительного сырья во многом зависят от правильной сушки. Цель сушки — быстро удалить влагу и прекратить деятельность ферментов для максимального сохранения биологически активных веществ. В заготовленном сырье под влиянием ферментов при наличии влаги происходят биологические процессы разрушения ранее накопленных питательных веществ. В первую очередь разрушается сахар, затем гликозиды, алкалоиды, дубильные и другие вещества. Активность ферментов растений возрастает при повышенной температуре (около 30°C) и влажности среды. Процесс разрушения ценных действующих веществ ускоряется при уплотнении сырья, хранении его толстым слоем.

Сушить сырье следует сразу после сбора или не позднее чем через 1–2 ч. Оптимальная температура для сушки лекарственного растительного сырья 40–50°C. Повышение ее до 60°C сопровождается разрушением биологически активных веществ. Понижение до 30°C резко замедляет сушку и повышает активность ферментов, что нежелательно. Эфирноносные растения рекомендуется сушить при температуре 30–35°C и активной вентиляции.

Процесс сушки растений идет последовательно. Вначале просыхают поверхностные ткани, на место испарившейся влаги переходит вода из более глубоких тканей. Сушка протекает быстрее, если сушится тонкий слой сырья при высокой температуре и низкой влажности окружающего воздуха.

Подготовка растений к сушке включает осмотр сырья, удаление из него посторонних примесей, испорченных гнилью растений, насекомых. Корни и корневища перед сушкой измельчают на куски.

Очищенное сырье следует раскладывать рядами, тонким слоем на стеллажах в хорошо проветриваемых помещениях. Листья должны лежать плоско, а верхние части стеблей — в одном направлении. Высушенные в таком виде растения меньше ломаются при укладке и сохраняют товарный вид. При сушке травы, листьев и цветков следует избегать действия влаги и прямых солнечных лучей, разрушающих эфирные масла, гликозиды, алкалоиды и хлорофилл. На солнце можно сушить растения, содержащие большое количество дубильных веществ, корни, корневища, цветки боярышника, бузины, яснотки белой и др. Во время сушки сырье необходимо переворачивать не менее 2–3 раз в день. Средняя продолжительность сушки должна составлять 4–7 дней.

Ядовитые и сильнодействующие растения сушат отдельно.

Сушку лекарственного растительного сырья можно проводить естественным (воздушно-солнечная и воздушно-тепловая сушка) и искусственным (тепловая сушка) теплом. Сушка естественным теплом возможна в сухую и жаркую погоду и пригодна для большинства видов сырья. Проводят ее в помещениях на стеллажах, под навесами, под деревьями. Можно использовать чистые чердачные помещения под железной или шиферной крышей. При воздушно-тепловой сушке необходима хорошая вентиляция.

Воздушно-солнечную сушку проводят под открытым небом и только сырья, не разрушающегося под влиянием прямых солнечных лучей. На ночь и в дождь сырье закрывают водонепроницаемым материалом.

Сушка искусственным теплом также пригодна для сырья большинства видов. Тепловые сушилки бывают стационарные и переносные.

Чаще используют тепловые сушилки камерного типа. Большой интерес представляют вакуум-сушка, сушка инфракрасными лучами, глубокое замораживание.

Сырье после сушки должно сохранять естественный вид, аромат, листья легко перетираться, стебли легко ломаться, куски корня ломаться с треском, не гнуться, ягоды не должны собираться в комок.

## 2.8. ПРИВЕДЕНИЕ СЫРЬЯ В СТАНДАРТНОЕ СОСТОЯНИЕ

На заготовительных пунктах, в аптеках и на складах для приведения сырья в стандартное состояние его досушивают, сортируют и измельчают.

Досушку проводят при поступлении влажного сырья. Согласно НТД потеря массы у растительного сырья после высушивания должна составлять 5–15%. Пересушенное сырье помещают на 1–2 дня в помещение с нормальной влажностью. При наличии у сырья запаха гнили его раскладывают тонким слоем и сушат до исчезновения запаха. Сырье с затхлым запахом непригодно к употреблению.

**Сортировку** при поступлении не отсортированного до сушки сырья выполняют вручную. В процессе ее удаляют посторонние растения, длинные цветоножки, плодоножки, оголенные стебли, побуревшие части, различные примеси, сильно измельченные части.

Измельчать сырье целесообразнее в аптеках перед использованием. На складах его лучше хранить цельным, так как в таком виде оно меньше подвержено атмосферному влиянию, дольше сохраняется, легче контролируется. Степень измельчения определена стандартом и обеспечивается путем просеивания сквозь сита с разными размерами отверстий. Из измельченного сырья готовят лекарственные сборы, чай, брикеты. В прессованном виде сырье дольше сохраняется.

## 2.9. УПАКОВКА, МАРКИРОВКА И ТРАНСПОРТИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Упаковка.** Сухое сырье даже в хорошо проветриваемом помещении в открытом виде хранить нельзя. Неупакованное сырье легко увлажняется, теряет запах, цвет, занимает большой объем. Вид упаковки и тары для каждой группы сырья определен ГОСТ и ФС.

Согласно ГОСТу, тара должна быть чистой, без посторонних запахов, однородной для каждой партии сырья и гарантировать сохран-

ность при транспортировке и хранении. Для упаковки сырья используют бумажные пакеты, одинарные и двойные бумажные мешки, одинарные и двойные тканевые мешки, полиэтиленовые пакеты, тюки продолговатой формы и в форме ящика, обшитые тканью кипы, фанерные ящики. Для упаковки корня солодки в прессованном виде применяют кипы, не обшитые тканью. Листья, траву, кору упаковывают в тюки или прессуют в кипы. Ягоды укладывают в двойные мешки. Цветки упаковывают в ящики, бочки, выложенные плотной оберточной бумагой. Корни, семена, почки укладывают в холщовые мешки.

В каждую тару вкладывают упаковочный лист с указанием предприятия-отправителя, наименования сырья, номера партии или фамилии упаковщика. Масса конкретного сырья, упакованного в тару, установлена НТД. Каждую упаковку маркируют.

**Маркировка** — это надпись на бирках, ярлыках или таре, сделанная несмывающейся краской по трафарету. При маркировке указывают наименование министерства, предприятия-отправителя, сырье, массу нетто и брутто, год и месяц заготовки, а также НТД на конкретное сырье. На каждую партию сырья отправитель выдает удостоверение о качестве, в котором указывают способ обращения с грузом в пути и при временном хранении.

**Транспортировка** лекарственного растительного сырья может осуществляться любым видом транспорта, но только в сухих, чистых, крытых транспортных средствах, не имеющих постороннего запаха. Ядовитое, сильнодействующее и эфиромасличное сырье перевозят отдельно от сырья других видов.

## 2.10. ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Сырье в высушенном состоянии обладает большой гигроскопичностью, содержит много сахаристых и других питательных веществ, поэтому оно требует особого внимания при хранении. При нарушении режима хранения возможно изменение цвета, запаха, уменьшение БАВ, развитие плесневых грибов, микроорганизмов и амбарных вредителей.

Растительное сырье следует хранить в сухих, чистых, хорошо вентилируемых, не зараженных амбарными вредителями и защищенных от прямых солнечных лучей помещениях при температуре до 18°C. Помещения для хранения могут быть временными (навесы, амбары, чердаки) и постоянными (специально оборудованные склады).

Для обеспечения высокого качества сырья при хранении необходимо выполнять требования ГОСТ 6077-74.

Сырье хранят в специальной таре; цветы, травы, листья — в затемненных помещениях; корни и корневища, кору, семенные и многие ягодные виды сырья — в темных помещениях. Лекарственное сырье укладывают на стеллажах или подтоварниках в штабеля: ягоды, семена и почки — высотой до 2,5 м, другие виды — до 4 м. Расстояние между штабелями и проходами должно быть не менее 50 см, от стены — не менее 25 см.

Лекарственное растительное сырье, поступившее на хранение, делят на группы:

- ядовитое и сильнодействующее (содержит алкалоиды и сердечные гликозиды);
- эфиромасличное;
- плоды и ягоды (содержат много углеводов);
- другие виды.

Сырье каждой группы следует хранить в изолированном помещении.

Ядовитые, наркотические (список А) и сильнодействующие (список Б) средства и сырье независимо от лекарственной формы держат в сейфах или металлических шкафах под замком в отдельных комнатах, оборудованных световой и звуковой сигнализацией. Окна должны быть защищены металлическими решетками, двери обиты железом. Комнату, где хранят ядовитые лекарственные средства, после завершения работы пломбируют, а ключи и пломбир передают на хранение сотруднику, уполномоченному на это соответствующим приказом.

Эфиромасличное сырье также хранят отдельно от другого сырья, ягоды малины, черники, смородины — на сквозняке.

Сырье в складских помещениях (согласно ГОСТу) хранят на стеллажах при температуре 10–12°C. При высокой температуре сырье пересыхает, эфирные масла улетучиваются.

Качество сырья контролируют в установленные для каждого вида сроки. При выполнении правил хранения сырье может сохранять высокие качества длительное время. Однако ряд лекарственных растений (наперстянка, спорынья, лист мяты перечной, цветки ромашки аптечной и др.) даже при соблюдении правил хранения быстро теряют действующие вещества. Такое сырье хранят не более года.

Срок хранения травы, листьев и цветков, почек — 1–2 года, корней, корневищ и коры — 3–5 лет, плодов — 2–3 года. При более длительном хранении лекарственное сырье теряет активность.

## 2.11. ВРЕДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И МЕРЫ БОРЬБЫ С НИМИ

При хранении растительного лекарственного сырья необходимо уделять большое внимание профилактическим мероприятиям, направленным на предупреждение заражения его вредителями. К вредителям лекарственного растительного сырья относятся мучной, удлинённый и волосатый клещи, хлебный точильщик, амбарная моль, клопы, тля, мыши и крысы. Большинство вредителей обладают высокой активностью, поскольку у них отсутствует диапауза (состояние относительного покоя), во время которой резко замедлены процессы обмена веществ.

**Мучной клещ** (*Acarus siro*) распространен повсеместно. Повреждает зерно всех злаков, семена трав, льна, подсолнечника, конопли, сухие фрукты, овощи и т. д. Обитает как в помещениях, так и в полях.

**Удлинённый клещ** (*Tyrophagus putrescentiae* Schrank) распространен в центральных, южных районах России, а также в Средней Азии и на Дальнем Востоке. В южных районах это наиболее часто встречаемый вредитель при хранении лекарственного сырья.

**Волосатый клещ** (*Clycyphagus destructor* Schrank) распространен повсеместно. При неблагоприятных условиях образует неподвижные гилопусы, сохраняющие жизнеспособность свыше двух лет. Клещи обладают повышенной стойкостью к фумигантам и способны проходить через пищеварительный тракт животных, не теряя жизнеспособности. Повреждают зерно, семена масличных культур, сухофрукты, лекарственное сырьё, сено и др.

**Люцерновый клоп** (*Adelphocoris lineolatus* Coeze) развивается в одном-двух поколениях. Повреждает донник, клевер, эспарцет, люпин, горох, вику. Яйца зимуют в стеблях многолетних трав (люцерны, эспарцет, донник) и в сорняках (щирца, вьюнок, тысячелистник). Личинки клопов появляются весной, в период бутонизации, взрослые особи — в период цветения люцерны. Яйца они откладывают только в верхушки стеблей, боковые ветви или подгон. Клопы второго поколения появляются в начале августа и откладывают яйца в зиму.

**Люцерновая тля** (*Aphis medicaginis* Koch) — многоядный вредитель. Встречается более чем на 50 видах преимущественно многолетних бобовых растений. За сезон может давать от 12 до 15 поколений. Наиболее опасна в период бутонизации, особенно при недостатке влаги.



**Амбарная моль** (*Nemopogon granellus* L.) широко распространена в Крыму, Молдавии, на Северном Кавказе, в Закавказье, Украине и Средней Азии, где обитает в складах и других помещениях для хранения. В большом количестве находят в лекарственном сырье.

**Меры профилактики и борьбы.** В борьбе с вредителями на складах применяют профилактические и истребительные меры. Для профилактики заражения лекарственного сырья амбарными вредителями необходимо проводить комплекс мероприятий, направленных на предупреждение заноса вредителей в помещения, где хранится сырье, и создание неблагоприятных условий для их жизнедеятельности. Для этого помещения, склады регулярно очищают от мусора, пыли, растительных остатков, проветривают, производят побелку известью. Регулярно чистят подполье амбаров, где накапливаются осыпь лекарственного сырья и мусор — очаг размножения клещей. Для этого вскрывают пол и после тщательной уборки подполье засыпают слоем в 1–2 см негашеной извести. Собранный мусор сжигают или, засыпав его хлорной известью, закапывают в яму на глубину 1 м.

Сырье необходимо предохранять от повышенной влажности и систематически контролировать его состояние. Складские помещения систематически обследуют и при обнаружении вредителей сырья принимают меры к их уничтожению. К истребительным мерам относится общая дезинсекция складских помещений и зараженного сырья или обработка его в сушилке при 50–60°C в течение 1 ч. Для обеззараживания помещений перед загрузкой можно использовать влажную, газовую или аэрозольную обработку. Влажным способом обрабатывают помещения, не поддающиеся герметизации, а также наружные стены хранилищ, навесы, площадки, тока и при складскую территорию. Влажное обеззараживание незагруженных складских помещений от клещей проводят 50%-ным эмульгирующим концентратом (э. к.) актеллика (0,7 г/м<sup>2</sup>), 60%-ным э. к. базудина (0,5 г/м<sup>2</sup>), 50%-ным э. к. волатона (0,3–0,4 г/м<sup>2</sup>) или 70%-ным э. к. фоксима (0,21–0,28 г/м<sup>2</sup>), 30%-ным э. к. карбофоса (0,8 г/м<sup>2</sup>), 50%-ным э. к. лебайцида (0,6 г/м<sup>2</sup>), 35%-ным э. к. золонa (0,8 г/м<sup>2</sup>), 5%-ным э. к. каратэ (0,04 г/м<sup>2</sup>). Влажную дезинсекцию при складских территорий выполняют теми же препаратами, но увеличивают норму расхода рабочей жидкости вдвое и используют более высокие дозировки (г/м<sup>2</sup>): актеллик — 0,8, базудин — 1,0, волатон — 0,8, фоксим — 0,56, карбофос — 1,6, лебайцид — 1, золон — 1,6.

При аэрозольном способе обеззараживания незагруженных хранилищ используют препараты в следующих дозах (г/м<sup>3</sup>): актеллик —

0,04; базудин — 0,05; волатон — 0,04; фоксим — 0,028, лебайцид — 0,05. Расход рабочей жидкости составляет 20 мл/м при экспозиции 24 ч. Для аэрозольной обработки можно использовать также шашки «Гамма» из расчета 0,5–1 г/м<sup>3</sup>.

Для борьбы с люцерновым клопом необходимы: пространственная изоляция; посев бобовых трав под снежный покров или в смеси со злаковыми травами; скашивание на низком срезе; удаление и сжигание стерни, исключая донник; опрыскивание семенников в период бутонизации 10%-ным э. к. хлорофоса (1 кг/га), 30%-ным э. к. метафоса (0,7 кг/га), 30%-ной суспензией фезалона (2 кг/га), 20%-ной эмульсией или 40%-ным э. к. метафоса (1–2 и 0,5–1 л/га, срок ожидания — 20–30 дней), 50%-ной э. к. карбофоса (0,2–0,6 л/га).

Для борьбы с люцерновой тлей необходимо осеннее или ранневесеннее выжигание стерни, опрыскивание посевов 30–50%-ным э. к. хлорофоса и карбофоса (0,4–1,0; 0,2–0,6 л/га), 20–30%-ным э. к. метафоса (1 л/га), 35%-ным э. к. фозалона (2,5 л/га), 40%-ным э. к. фосфамида (БН-58) (0,5–1,0 л/га).

В борьбе с клещами и другими вредителями лекарственного сырья универсальны такие средства, как пиретроиды и препараты фосфина в виде таблеток, гранул, лент магтоксина.

В аптеках при хранении мелких партий сырья в банки кладут вату, смоченную хлороформом. Помещения дезинсецируют либо влажным методом (опрыскивают стеллажи, пол, потолок и стены), при этом помещение освобождают от сырья, либо газовым методом (окуривают хлорпикрином или дихлорэтаном). Сырье обычно окуривают легко испаряющимися жидкостями в дезинсекционных герметически закрывающихся камерах или, при небольшом объеме работы, в дезинсекционных ящиках. После окуривания сырье проветривают. Применяют и механически-тепловую очистку сырья от вредителей, которая состоит в просеивании сырья через набор сит и прогревании его в течение 1 ч при 50–60°C. Зараженное личинками сырье прогревают 2–3 ч, затем мертвых личинок отсеивают.

В борьбе с грызунами наиболее эффективны предупредительные меры, направленные на создание условий, препятствующих проникновению грызунов в помещения. Для этого пол из досок кладут не на землю, а на щебенку, залитую раствором цемента. Двери в складские помещения плотно пригоняют, а снизу на 30 см обивают жестью. Вентиляционные, канализационные и водопроводные отверстия заделывают металлической решеткой.

Используют также механические, химические, бактериологические и биологические средства дератизации.

## 2.12. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Растения, обладающие угнетающим (успокоительным) действием на ЦНС.** Успокоительный эффект растений связан с наличием в их составе определенных химических соединений, усиливающих процессы торможения (эфирные масла, изовалериановая кислота, различные алкалоиды и др.). Усиление торможения благоприятно сказывается на ассимиляторных процессах в функционирующих нейронах, что создает условия для их отдыха и готовности к очередному возбуждению. При этом действие седативных веществ наиболее сильно выражено при различных неврозах. Следует помнить, что фармакологическое действие этих растений, впрочем как и всех других, присуще всему комплексу веществ, находящихся в них. Поэтому фармакологические эффекты проявляются значительным разнообразием.

*Валериана лекарственная (Valeriana officinalis L.).* Корни и корневища валерианы содержат эфирное масло, главной составной частью которого является валериано-борнеоловый эфир. Кроме того, в корневищах и корне найдены алкалоиды валерин и хатинин, гликозид валерид, органические кислоты, сахар, дубильные и другие вещества.

Препараты валерианы уменьшают возбудимость ЦНС, усиливают процессы торможения в коре головного мозга и действие нейролептических и снотворных средств, расслабляют спазмы гладких мышц, способствуют расширению сосудов сердца. Поэтому их применяют как успокаивающее средство при бессоннице, неврозах, болезнях сердечно-сосудистой системы, которые сопровождаются спазмами коронарных сосудов и сердцебиениями; при гиперфункции щитовидной железы, а также спазмах желудка и кишечника.

Валериана входит в состав различных сборов и таких препаратов, как капли Зеленина, корвалол, валокормид, валокордин.

*Корневище с корнями валерианы (Rhizoma cum radicibus Valerianae)* назначают внутрь в форме отваров, болюсов, кашек в дозах: лошадям — 25–50 г, крупному рогатому скоту — 50–100, мелкому рогатому скоту — 5–15, свиньям — 5–10, собакам — 1–5, курам — 0,5–1 г.

*Донник лекарственный (Melilotus officinalis L. Desf.).* Трава содержит кумарин (до 0,9%), дигидрокумарины (мелилогин), дикумарол, следы эфирного масла, флавоноиды (до 2,03%) и др. В числе сопутствующих встречаются производные пурина, холин и слизистые вещества, органические кислоты. Запах кумарина по мере высыхания рас-

тения (сырья) усиливается. В листьях найдены каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и др.; в семенах — жирное масло.

Основное действующее начало — кумарин. Он угнетает ЦНС, обладает противосудорожным и наркозным действием. Его рекомендуют применять при болях в кишечнике, мочевом пузыре, метеоризме, повышенной возбудимости. Настой и отвар донника обладают отхаркивающим, мягчительным, болеутоляющим, ранозаживляющим свойствами. Дикумарин — антикоагулянт, препятствует свертыванию крови. Поэтому препараты донника нельзя применять в комбинации со средствами, понижающими свертываемость крови.

Траву донника применяют для припарок, примочек, компрессов при нарывах, фурункулах, маститах и суставном ревматизме, абсцессах и других воспалительных процессах на поверхности тела.

Масляный экстракт донника ускоряет рассасывание и созревание нарывов. Его готовят следующим образом: 1 часть нарезанной травы донника смешивают с 9 частями подсолнечного масла, настаивают 3 ч на водяной бане, а затем горячим процеживают.

Суточная доза телятам 2 г в виде настоя 1:100 при болях в кишечнике, мочевом пузыре. Назначают под контролем ветврача. Донник применяют и как раздражающее и отвлекающее средство в виде донникового пластыря.

*Пион уклоняющийся (Paeonia anomala L.)*. Корни содержат эфирное масло (до 1,6%), в состав которого входит пеонол, метилсалицилат, бензойная и салициловая кислоты, крахмал, танин, гликозилсалицил, дубильные и другие вещества.

Сок корней пиона успокаивающе действует на нервную систему, повышает аппетит, улучшает пищеварение. Применяют его при желудочно-кишечных заболеваниях (гастроэнтериты, поносы, язва желудка, болезни печени).

Настойка корня действует седативно.

Ориентировочные дозы корня пиона уклоняющегося для крупных животных — 3–4 г в форме отвара 1:100.

Другие виды пиона изучены недостаточно.

*Пустырник пятилопастный (Leonurus quinquelobatus Gilib.)*. В траве пустырника найдены несколько алкалоидов, сапонины, значительное количество дубильных веществ, горькие и сахаристые вещества, эфирное масло.

В ветеринарной практике пустырник применяют как успокаивающее, мочегонное, потогонное и нежное слабительное средство. По седативному действию он превосходит препараты валерианы в 2–2,5 раза.

Пустырник эффективен при сердечно-сосудистых неврозах, кардиосклерозе, миокардиодистрофии и пороках сердца, в форме 0,2% -ных ванн — при ревматическом воспалении копыт и ушибах.

*Синюха голубая* (синюха лазоревая, *Polemonium coeruleum L.*). Все части растения содержат тритерпеновые сапонины, корни, смолу, органические кислоты, жирное и эфирное масла. Сапонины синюхи обладают высокой гемолитической способностью. В траве растения есть липиды, крахмал и другие вещества.

Синюха действует успокаивающе в 8–10 раз сильнее валерианы. Отхаркивающее и седативное действия обусловлены наличием сапонинов, которые усиливают секрецию бронхиальных желез, способствуют выделению мокроты, облегчению кашля. Применяют при острых и хронических бронхитах и бронхопневмонии, как спазмолитическое и седативное средство при коликах. Препараты синюхи назначают в комбинации с сушеницей болотной при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Корневища синюхи применяют в виде отвара 1:20, экстракта, болюсов, кашек, пилюль.

Дозы синюхи внутрь: лошадям — 10–20 г, овцам и свиньям — 3–5, собакам — 1–2 г.

*Хмель обыкновенный* (*Humulus lupulus L.*). Соплодия (шишки) хмеля содержат горькое вещество лупулин, гумуленовую кислоту, изомеры гумулинона, гумулон, триметилаламин, эфирное масло, смолы, холин, желтый пигмент, валериановую кислоту. В шишках хмеля, а также в железках, или лупулине, содержатся красящие, слизистые вещества (камеди), алкалоид хумулин, жирные вещества, органические кислоты и др.

Лупулин возбуждает аппетит, обладает успокаивающим, мочегонным, спазмолитическим и слабым болеутоляющим действием.

Настой хмеля применяют наружно в виде примочек для лечения труднозаживающих ран. Для успокоения боли места ушибов и нарывы смазывают мазью, приготовленной путем растирания шишек хмеля с несоленым свиным салом. Крепкий отвар из шишек хмеля подливают в корм свиньям, поставленным на откорм, для угнетения охоты. Настой из хмеля применяют также при гельминтозах. Соплодия хмеля назначают в качестве общеседативного и мочегонного средства. Дозы внутрь: крупному рогатому скоту — 25–50 г, мелким животным — 3–5 г. Хмель применяют также в качестве улучшающего пищеварение и как противовоспалительное средство. Дозы внутрь: лошадям — 2–5 г, крупному рогатому скоту — 2–10, мелкому рогатому скоту — 0,5–1, свиньям — 0,2–0,5, собакам — 0,5–1 г.

**Растения, проявляющие стимулирующее действие на ЦНС.** В лечебной практике большое значение имеют вещества, стимулирующие и восстанавливающие функцию центральной нервной системы.

К ним относятся кофеин, действующие вещества женьшеня, лимонника китайского, аралии маньчжурской и др.

*Аралия маньчжурская (Aralia mahdshurica Rupr. et Maxim).* В корнях аралии маньчжурской обнаружены тритерпеновые сапонины — аралозиды А, В, С, алкалоид аралин, эфирное масло и смолы. По лечебному действию растение близко к женьшеню, повышает работоспособность животных, обладает антистрессовым действием.

В экспериментальных условиях препараты аралии маньчжурской действуют возбуждающе на ЦНС, что проявляется повышением двигательной активности и рефлекторной возбудимости животных, сокращением длительности медикаментозного сна.

*Настойку аралии (Tinctura Araliae)* готовят из корней растения на 70% -ном спирте в соотношении 1:5. Ориентировочные дозы настойки для мелких животных и телят — 10–20 капель 2–3 раза в сутки.

Настойка стимулирующе действует на сердце, малотоксична, а по сравнению с препаратами женьшеня и левзеи сафлоровидной более активна. Рекомендуют для возбуждения ЦНС, при пониженном кровяном давлении, для стимулирования сердечно-сосудистой системы, при пониженной работоспособности.

*Сапарал (Saparalum)* состоит из суммы аммонийных оснований солей тритерпеновых гликозидов (аралозидов А, В и С). Аморфный порошок кремового или серовато-кремового цвета, хорошо растворим в воде. Применяют в качестве тонизирующего средства. Выпускают в таблетках по 0,05 г.

*Женьшень обыкновенный (Panax ginseng C. A. Mey).* Основные действующие вещества — гликозиды панаксапонин, панаквиллон, панаксозиды А и В. В корнях содержатся эфирное масло, панаксовая кислота, слизи, смолы, витамины С, В, В<sub>3</sub>, железо, марганец.

Женьшень относят к группе адаптогенов, то есть веществ, которые действуют неспецифически, повышая общую сопротивляемость организма независимо от характера вредного воздействия. Препараты женьшеня применяют как тонизирующее и стимулирующее средство при функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы, физическом утомлении, истощении на почве длительных и изнурительных болезней, функциональных заболеваний нервной системы, атеросклерозе, малокровии, воспалительных заболеваниях печени, анацидных гастритах и в других случаях.

В практике применяют настойку, жидкий экстракт и порошок корня женьшеня.

*Левзея сафлоровидная (Rhaponticum carthamoides Willd.)*. В состав корневищ и корней входят инулин, соли фосфорной кислоты, смолы, некоторые алкалоиды, аскорбиновая кислота, каротин и до 5% дубильных веществ.

Препараты левзеи малотоксичны, действуют возбуждающе на ЦНС, являются антагонистами спазмолитических средств, усиливают сокращение поперечно-полосатых мышц, повышают выносливость.

Препараты левзеи (спиртовая настойка и жидкий экстракт) назначают в качестве стимулирующего средства при угнетении ЦНС и мышечном утомлении.

Дозы экстракта внутрь: собакам — 10–15 капель, кошкам — 3–5, лисицам — 5–10 капель, 2–3 раза в день.

*Родиола розовая (Rhodiola rosea L.)*. В корневище и корнях растения содержатся фенольные гликозиды (родиолозид, салидрозид и др.), тирозол, дубильные вещества пирогалловой группы, эфирное масло, белки, жиры, значительное количество сахаров и марганца, органические кислоты (галловая, щавелевая, яблочная, янтарная и лимонная), флавоноиды, стерин и другие вещества.

Применяют для повышения работоспособности как тонизирующее и противохолерическое средство, при нервных и желудочно-кишечных заболеваниях. Подобно другим представителям группы женьшеня, препараты родиолы обладают адаптогенными свойствами.

Ориентировочная доза экстракта жидкого: собакам — 2–5 капель 3 раза в день за 15–20 мин до кормления.

*Элеутерококк колючий (Eleutherococcus senticosus Maxim.)*. В корнях элеутерококка обнаружены глюкоза, жирные и эфирные масла, пектиновые вещества, крахмал, смолы, антоциан, камедь и др. Они также содержат гликозидную фракцию, состоящую из семи гликозидов, получивших название элеутерозидов А, В, В<sub>1</sub>, С, D, Е, G.

Элеутерококк повышает сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам внешней среды, обладает стимулирующим и тонизирующим действием, влияет на рост и развитие организма, на гипоталамический пищевой центр (в связи с этим повышается поедаемость корма животным), повышает продуктивность животных, обладает гонадотропным действием, увеличивает объем эякулята у быков и количество спермиев в нем, повышает оплодотворяемость коров и свиней.

Успешно используют его для профилактики и лечения экспериментальной лучевой болезни, атеросклероза и др.

Экстракт элеутерококка значительно увеличивает работоспособность, улучшает функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, увеличивает количество эритроцитов и гемоглобина в крови, улучшает минеральный, углеводный и белковый обмен.

В основе механизма адаптогенного действия элеутерококка лежит его способность ослаблять проявления стресса, в связи с этим его применяют при ветеринарных обработках и перемещениях животных. Курам экстракт элеутерококка можно применять в дозе 0,2 мл в течение недели до и после стресса.

*Эфедра хвощевая (Ephedra equisetina Bunge)*. Все части растения содержат алкалоиды  $\alpha$ -эфедрин, *D*-псевдоэфедрин,  $\alpha$ -*N*-метилэфедрин.

Эфедрин угнетает перистальтику кишечника, расширяет зрачки, повышает уровень сахара в крови. Кроме того, эфедрин возбуждает ЦНС, особенно высшие ее отделы, повышает возбудимость центра дыхания, пробуждающе действует при отравлении наркотиками и снотворными. Эфедрин — весьма стойкий препарат, он эффективен при приеме внутрь. По сравнению с адреналином значительно слабее сужает сосуды, в меньшей степени повышает артериальное давление, действует медленнее, но более продолжительно. Устойчив к моноаминоксидазе.

Применяют для повышения артериального давления и усиления сердечной деятельности при острых нарушениях кровообращения, тяжелых травмах, кровопотерях, операциях, пониженном кровяном давлении, для удлинения действия местноанестезирующих средств вместо адреналина. Наружно — как кровоостанавливающее, противовоспалительное средство и как противоаллергическое средство при спазмах бронхиальных мышц и сывороточной болезни.

Траву растения животным назначают внутрь в виде отвара и настоя (1:40 или 1:50).

Дозы: крупному рогатому скоту и лошадям — 20–50 г, мелкому рогатому скоту и свиньям — 5–10, собакам — 1–3 г.

*Эхинопанакс высокий (Echinopanaxelatum Nakai, заманиха)*. Содержит эфирное масло, в состав которого входят альдегиды и спирты (до 10%), фенолы (до 3%), углеводы (до 4%), кислоты (до 4%), а также гликозиды, сапонины и небольшое количество алкалоидов.

Действует возбуждающе на ЦНС, увеличивает силу сердечных сокращений и урежает ритм, повышает диурез, понижает уровень артериального давления и усиливает дыхание.

Настойку из корней и корневищ применяют как тонизирующее и стимулирующее средство, при общей слабости, для усиления деятельности сердечно-сосудистой системы, почек.



Дозы настойки внутрь: 2–3 раза в день собакам — 15–30 капель, кошкам — 3–10, лисицам и песцам — 5–10 капель.

**Растения, проявляющие болеутоляющее и спазмолитическое действие.** Боль вызывает беспокойство и нарушает функции многих систем организма, вплоть до травматического шока. Болевые ощущения возникают при раздражении чувствительных нервных окончаний, передаются по проводящим путям спинного мозга и формируются в болевых центрах головного мозга (таламусе и коре больших полушарий), где они дифференцируются, и возникает ответная реакция организма.

Болеутоляюще действуют наркотические вещества, которые блокируют болевые импульсы в головном мозге, а также местноанестезирующие, противовоспалительные, обволакивающие (слизистые) вещества, защищающие рецепторы от болевых раздражителей. При спазмах гладких мышц подавлять боль могут спазмолитические и холиноблокирующие средства.

**Белена черная (*Hyoscyamus niger* L.).** Все части растения содержат алкалоиды гиосциамин, атропин, скополамин (максимально — в листьях в начале цветения), а также гликозиды гиосципикрин, гиосцерин, гиосцирезин. В семенах есть жирное масло (до 34%), содержащее 22% олеиновой и 71% линоленовой жирных кислот. Имеются также белковые вещества, сахар, камеди, эфирное масло и др.

Препараты белены применяют как успокаивающие, болеутоляющие и противосудорожные средства. Ее водные настои (1:40 или 1:50) употребляют для уменьшения секреции желез желудочно-кишечного тракта при воспалительных и язвенных процессах слизистых оболочек, для снятия спазма гладких и бронхиальных мышц.

Дозы листьев внутрь: лошадям — 10–30 г, крупному рогатому скоту — 20–40, овцам и козам — 5–15, свиньям — 2–10, собакам — 0,2–1 г.

Масло белены (*Oleum Hyoscyami*) применяют наружно в качестве болеутоляющего средства при ревматизме, воспалении суставов, невралгиях, миозитах, тендинитах, а также в виде линиментов с другими веществами.

**Капсин (*Capsinum*)** — линимент, содержащий масло белены и настойку стручкового перца (по 2 части), метилсалицилат (1 часть). Применяют при тех же показаниях, что и беленное масло.

**Грыжник гладкий (*Herniaria glabra* L.).** Трава содержит сапонинобразующий гликозид герниарин, расщепляющийся на сахар и герниаровую кислоту, герниариесапонин, распадающийся при гидролизе на сахар и оксисапогенин, который обладает выраженным гемоли-

тическим действием, а также алкалоид паронихин, метиловый эфир умбеллиферона, кумарин, эфирное масло и флавоноиды.

Растение обладает спазмолитическими свойствами, которые зависят от присутствия в нем кумарина. Мочегонное действие обусловлено наличием флавоноидов. Сапонины, содержащиеся в траве, при растворении в воде образуют мыльную пену, используемую для мытья животных, шерсти и т. п.

Траву грыжника применяют как диуретическое средство внутрь в виде настоя.

Дозы для мелких животных — 5–10 г.

*Красавка обыкновенная* (белладонна лекарственная, *Atropa Belladonna* L.). Все части растения содержат алкалоиды, атропин и гиосциамин, скополамин (гиосцин), летучие основания (кускигрин и др.), а также слизь, сахар, соли, различные кислоты, крахмал, белковые и другие вещества. Алкалоиды находятся в корнях (до 1,3%), листьях (до 0,75%), стеблях (до 0,6%). Основное холинолитическое вещество, блокирующее М-холинорецепторы, — атропин.

Лист красавки (*Folium Belladonnae*) назначают внутрь в виде настоя (1:40 или 1:50) в дозах: лошадям — 10–30 г, крупному рогатому скоту — 10–40, мелкому рогатому скоту — 5–15, свиньям — 2–10, собакам — 0,2–1 г.

Густой экстракт (*Extractum Belladonnae spissum*) дают внутрь 2–3 раза в день в дозах: лошадям — 0,5–4 г, крупному рогатому скоту — 1–5, мелкому рогатому скоту и свиньям — 0,1–0,5, собакам — 0,02–0,03 г. Экстракт красавки входит в состав таблеток *бекарбона*, *бесалола*, *бепасала*, *беллалгина*. Их применяют в качестве спазмолитического, антисептического средства при спастических коликах, запорах, гиперацидных катарах желудка.

Настойка красавки входит в состав капель Зеленина и других комбинированных лекарственных форм.

*Мелисса лекарственная* (лимонная мята, *Melissa officinalis* L.). Содержит эфирное масло (травя — до 0,33%, листья — до 0,1%), смолу, горькое вещество, слизь. В семенах находится до 20% жирного высыхающего масла, наибольший выход его установлен до цветения растения. В нем обнаружены цитраль, цитронеллаль, мирцен, гераниол, дубильные вещества, аскорбиновая, кофейная, олеаниловая и урсоловая кислоты.

Мелисса обладает седативным, спазмолитическим, болеутоляющим и успокаивающим нервную систему действием.

Настой мелиссы (1:20) применяют для снятия болей при неврозах сердца, для повышения аппетита, активизации деятельности пищева-

варительного тракта, при метеоризме, хронических катарах бронхов, как потогонное. Ориентировочные дозы настоя (1:20) внутрь — 1–1,5 мл на 1 кг массы животного. Наружно применяют компрессы из отвара травы Melissa при ушибах, язвах, фурункулезе.

*Мята перечная (Mentha piperita L.)*. Содержит эфирное масло в листьях — до 2,75%, в соцветиях — до 6,0, в стеблях — до 0,3%. Основной компонент эфирного масла — ментол (до 7%). Имеются также пинены, лимонен, дипентен, фелландрен, цинеол, пулегон, жасмон и др. В листьях мяты найдены каротин, гесперидин, бетаин, урсоловая и олеаноловая кислоты. Основной действующий компонент мяты перечной — ментол.

Мята и ее препараты обладают местно-обезболивающим, антиспазматическим, антимикробным действием. Листья мяты входят в ряд сборов-чаев, ее препараты — в состав валидола, корвалола, капель Зеленина и других средств, применяемых при заболеваниях, сопровождающихся спазмами коронарных сосудов, гладких мышц (почечные, печеночные и кишечные колики). Ментол снимает спазм и обеспечивает выделение желчи, расслабляет кишечные сфинктеры. Наружно мяту перечную рекомендуют в виде настоя (1:20–1:40) в качестве противовоспалительного средства при стоматитах, фарингитах, ларингитах; внутрь — в виде настоя (1:10–1:100) для улучшения пищеварения, при тимпании, спазме желудка и кишечника, как слабительное в сочетании с другими желчегонными.

Масло мяты перечной (*Oleum Menthae piperitae*) применяют (0,1–0,2%-ный раствор) как антисептическое и дезодорирующее средство для полоскания ротовой полости.

Дозы листьев мяты перечной внутрь: лошадям — 20–40 г, крупному рогатому скоту — 25–50, мелкому рогатому скоту — 5–10, свиньям — 2–5, собакам — 1–3, кошкам — 0,5–1, курам — 0,2–0,5 г.

Мятную воду (*Aqua Menthae*) используют для полоскания ротовой полости и улучшения вкуса лекарств.

Мятные капли, или настойку мятную (*Tinctura Menthae piperitae*), назначают при метеоризме, гастроэнтеритах, для улучшения пищеварения, при вегетативных неврозах, как антиспазматическое и желчегонное.

Дозы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 10–15 мл, мелким жвачным и свиньям — 3–5, собакам — 1–3 мл.

**Растения, улучшающие пищеварение.** Установлено, что жирные масла, горькие и жгучие вещества, содержащиеся в растениях, раздражая обонятельные и вкусовые рецепторы, рефлекторно повышают возбудимость пищевого центра. Вследствие этого стимулируют

аппетит, усиливают саливацию, секрецию желез желудка, поджелудочной железы, кишечника, а также выделение желчи. При этом возрастает активность пищеварительных ферментов, активизируется моторика, улучшается кровоснабжение и повышается всасывающая способность кишечника, что повышает перевариваемость и усвоение питательных веществ корма.

Растения, обладающие подобными свойствами, принято называть горечами. В зависимости от вида действующего начала их подразделяют на чистые горечи (горечавка, золототысячник, одуванчик), содержащие горькие субстанции, и ароматические горечи (аир болотный, полынь горькая, тысячелистник), дополнительно содержащие эфирные масла.

Указанные фармакологические свойства используют при многих патологиях пищеварительного тракта. При этом растения в этом плане вне конкуренции. Кроме того, они проявляют и много других позитивных эффектов.

*Аир болотный (Acorus calamus L.).* Корневища растения содержат не менее 2% эфирного масла, горький гликозид акорон, аскорбиновую кислоту, дубильные вещества, камедь, смолы, фитонциды, алкалоид каламин, крахмал и другие вещества.

Настой и отвар из корневища применяют в качестве горечи для возбуждения аппетита, при воспалениях и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, поносах различного происхождения и других нарушениях пищеварения. Настой корневища применяют как тонизирующее средство при угнетении нервной системы, желудочных и кишечных коликах, поносах, как противолихорадочное и мочегонное средство. Наружно отвар или настой аира применяют для обработки гноящихся ран и язв. Эффективность их применения обусловлена наличием фитонцидов, обладающих выраженными антисептическими свойствами.

Аир входит в состав таких препаратов, как викалин и викаир, применяемых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при гастритах с повышенной кислотностью.

Дозы корневища внутрь: крупному рогатому скоту — 15–50 г, лошадям — 10–30, мелкому рогатому скоту — 5–10, свиньям — 2–8 г.

*Одуванчик лекарственный (Taraxacum officinale Web.).* Корни содержат тритерпеновые соединения,  $\beta$ -ситостерин, инулин, жирное масло; млечный сок — горькие вещества гликозидного характера (тараксацин и тараксацерин), смолистые вещества каучуковой природы; трава и цветки — флавоноиды космозиин, лютеолин-7-глюкозид; листья — каротин, аскорбиновую кислоту, витамины; цветки — флавоноиды.

Из корней одуванчика вырабатывают густой экстракт, применяемый как горечь для усиления секреции пищеварительных желез. Резаный корень одуванчика входит в состав «аппетитных» (горьких желудочных и желчегонных, мочегонных) сборов, применяется как легкое послабляющее средство при запорах.

Дозы корня внутрь 2–3 раза в день: лошадям — 15–25 г, крупному рогатому скоту — 20–50, овцам — 5–10, свиньям — 2–8, собакам — 0,5–2, курам — 0,1–1 г.

В практике молодняку животных корень одуванчика чаще применяют в виде отвара (1:20) или порошка, добавляемого к концентратам. Отвар применяют в теплом виде за 20–30 мин до кормления в дозах: телятам и жеребятam — 50–100 мл, ягнятам, козлятам, поросятам — 5–10 мл на прием 2–3 раза в день.

*Полынь горькая (Artemisia absinthium L.)*. Надземные части растения содержат эфирное масло (до 0,5%), в состав которого входят кислородные производные бициклических терпенов; из моноциклических терпенов — фелландрен, а из бициклических сесквитерпенов — каденен. Содержит также гликозид абсинтин, каротин, аскорбиновую кислоту, флавоноиды. Фармакологическое действие принадлежит горькому на вкус гликозиду абсинтину, который усиливает функцию желез пищеварительного тракта, секрецию желчи, панкреатического и желудочного сока. Полынь применяют для улучшения пищеварения в виде сборов или настоя.

Дозы внутрь 3 раза в день: крупному рогатому скоту — 20–50 г, лошадям — 10–25, мелкому рогатому скоту — 5–10, свиньям — 2–5, собакам — 0,5–1, птице — 0,3–0,5 г.

Эфирное масло полыни действует возбуждающе на ЦНС, снижает зараженность животных гельминтами. Свежий сок растения обладает ранозаживляющим, антимикробным и кровоостанавливающим свойствами.

Густой экстракт полыни (*Extractum Absinthii spissum*) назначают внутрь в дозах: лошадям — 2–10 мл, овцам — 2–5 мл.

Настойку полыни (*Tinctura Absinthii*) дают внутрь в дозах: лошадям — 1–3 мл, крупному рогатому скоту — 5–10, овцам — 1–2, свиньям — 0,2–1, собакам — 0,2–0,3, курам — 0,05–0,1 мл.

Настой полыни горькой (*Infusum herbae Absinthii*) применяют в виде примочек и компрессов при ушибах, ссадинах, ранах.

*Укроп пахучий* (огородный, *Anethum graveolens*). Все части растения содержат эфирное масло, состоящее из терпенов; свежая зелень — витамины, каротин, флавоноиды; семена — жирное масло, в состав которого входят эфирное масло, белки, жирные кислоты.

Семена применяют в виде настоя и отвара для улучшения аппетита, при метеоризме желудка и кишечника как антибродильное, легкое мочегонное, отхаркивающее средство. Хороший эффект получают при комбинации укропа с другими отхаркивающими препаратами. С успехом используется укропная вода при метеоризме кишечника, колитах, нефритах. Из плодов укропа приготавливают препарат анетин — сухой экстракт, обладающий спазмолитическим действием. Укроп применяют в виде кашек, болюсов, порошков, сборов.

Дозы внутрь: лошадям — 10–25 г, крупному рогатому скоту — 25–50, мелкому рогатому скоту и свиньям — 2–10, собакам — 0,2–2, птицам — 0,2–0,5 г.

**Фенхель обыкновенный** (укроп аптечный, *Foeniculum vulgare* Mill.). Плоды содержат эфирное масло, основные компоненты которого: анетол (до 60%), бициклический кетон фенхон, *L*-пинен, камфен,  $\alpha$ -фелландрен. Зеленые листья богаты витаминами.

Плоды фенхеля возбуждают аппетит и улучшают пищеварение, оказывают спазмолитическое, противобродильное, секретолитическое и слабое мочегонное действие. Их рекомендуют при желудочно-кишечных заболеваниях в качестве легкого слабительного средства, при метеоризме, желудочных и кишечных спазмах, как отхаркивающее средство при бронхитах, а также при желче- и мочекаменной болезнях. Плоды входят в состав сборов. Отходы (шрот), получаемые при переработке плодов фенхеля, идут на корм скоту.

Из эфирного масла приготавливают укропную воду — популярное средство при метеоризме.

Дозы плодов внутрь: лошадям — 10–25 г, крупному рогатому скоту — 25–50, мелкому рогатому скоту и свиньям — 5–10, собакам — 0,5–2, курам — 0,2–0,5 г.

**Растения, обладающие слабительным действием.** Среди слабительных средств важное место занимают растения, обладающие этим действием, а также препараты, полученные из таких растений. Слабительный эффект возникает в результате раздражения рецепторов слизистой оболочки кишечника и усиления перистальтики. Растительные слабительные проявляют свое действие в основном в толстом кишечнике за счет раздражающих веществ, например антрагликозидов. Из некоторых растений получают специальные слабительные средства, например касторовое масло из клещевины.

**Алоэ древовидное** (сабур, *Aloe arborescens* Mill.). Листья алоэ содержат эмодин (около 2%) и другие недостаточно изученные антрагликозиды. Из листьев других видов алоэ выделены антрагликозиды алоин, барбалоин, образующий при гидролизе алоэ-эмодин и арабинозу;

наталоин; рабарберон (изоэмодин) и др., а также смолистые вещества и следы эфирного масла. Сок из свежих листьев богат ферментами, витаминами, фитонцидами, обладает бактерицидным действием.

Сабур назначают как слабительное средство (чаще лошадям) при запорке, сужении и засорении толстого кишечника, при запорах, метеоризме, хронических колитах, для повышения аппетита, улучшения пищеварения, как руминаторное — при атонии с тимпанией преджелудков и переполнении кормом.

Применяют как горечь для улучшения пищеварения: лошадям в дозах 2–5 г, крупному рогатому скоту — 5–10, мелкому рогатому скоту — 2–5, свиньям — 1–2, собакам — 0,1–0,5, курам — 0,005–0,2 г, как руминаторное и желчегонное средство: лошадям — 20–35 г, крупному рогатому скоту — 20–40, мелкому рогатому скоту — 10–15, свиньям — 5–10, собакам — 0,5–3 г, как слабительное: лошадям — 25–40 г, крупному рогатому скоту — 35–40, свиньям — 5–10, собакам — 1–3, кошкам — 0,2–1, птице — 0,2–0,5 г.

Сухой экстракт сабура (*Extractum Aloes siccum*) действует так же, как и сабур, но дозы внутрь несколько выше, чем при приеме настойки.

Настойку сабура (*Tinctura Aloes*) готовят на спирту (1:5). Применяют для усиления грануляций и как горечь, реже — как слабительное. Дозы для улучшения пищеварения: лошадям — 2–6, крупному рогатому скоту — 5–10, мелкому рогатому скоту — 2–5, свиньям — 1–5, собакам — 0,1–0,5, курам — 0,05–1,0 мл.

Сок алоэ (*Succus Aloes*) при наружном применении действует дезинфицирующе, слабораздражающе и подсушивающе, ускоряет эпителизацию и заживление ран. Применяют его для лечения мокнущих ран, язв, ожогов второй степени, пролежней, при мокнущей экземе в области путового сустава («мокрец»), абсцессах.

Стерильный экстракт сабура применяют подкожно как биогенный стимулятор, а также при заболеваниях глаз (конъюнктивит, кератит и др.), хронических заболеваниях желудка и кишок, органов дыхания, эндометритах. Эффективен он при задержании последа у коров.

Экстракт алоэ жидкий для инъекций готовят из листьев алоэ. Он повышает защитные функции организма и усиливает репаративные процессы в тканях. Применяют подкожно, внутрь и наружно.

*Кассия остролистная* (сенна остролистная, александрийский лист, *Cassia acutifolia Del.*). Листья и стручки кассии содержат антрагликозиды и смолистые вещества.

Препараты кассии — настой листьев и плодов применяют как слабительное. Действие их обусловлено наличием антрагликозидов.

Агликоны раздражают чувствительные нервные окончания слизистой оболочки толстого кишечника, усиливают перистальтику и послабляющий эффект. Действуют через 8–12 ч после приема. Эффективны и при лечении животных с нарушениями поступления желчи в кишечник.

Лист сенны (*Folium Sennae*) применяют внутрь в виде кашек и настоев. Дозы: лошадям — 200–400 г, крупному рогатому скоту — 250–400, мелким жвачным животным — 30–60, свиньям — 10–20, собакам — 5–15, курам — 1–2 г.

Настой сенны (*Infusum foliorum Sennae*): листья измельчают, заливают водой комнатной температуры (1:10), кипятят 15 мин, настаивают 45 мин, процеживают и используют.

Настой сенны сложный («венское питье», *Infusum Sennae compositum*) — водный настой сенны (10:75) с добавлением 10 частей сегнетовой соли, 10 частей меда, 10 частей 95%-ного спирта. Темно-бурая прозрачная жидкость с медовым запахом. Дозы слабительные: собакам — 25–50 мл, кошкам — 10–25 мл.

Порошок солодкового корня сложный (*Pulvis Glycyrrhizae compositum*) — это смесь, состоящая из 20 частей листа сенны, 20 — порошка солодкового корня, 10 — порошка укропного семени, 10 — серы очищенной и 40 частей сахара в порошке.

Чай слабительный — листьев сенны 3 части, коры крушины и ягод жостера по 2 части, плодов аниса и корней солодки по 1 части.

*Крушина ломкая* (ольховидная, *Frangula alnus* Mill., *Rhamnus frangula* L.). В коре крушины ломкой содержится первичный антрагликозид франгулярозид, обладающий рвотным действием и способностью превращаться в глюкофрангулин. Под влиянием ферментов он распадается на глюкозу и биозид, а биозид превращается в франгулин. В кислой среде франгулин расщепляется на франгулаэмодин и рамнозу. В коре крушины одновременно могут находиться глюкофрангулин, франгулин и франгулаэмодин. В ней содержатся также хризофанол (хризофановая кислота) и фасцион; имеются дубильные, смолистые, крахмальные вещества, эфирное масло, сапонины, органические кислоты, сахара.

Крушина ломкая действует слабительно с длительным латентным периодом (через 8–10 ч после приема препаратов). Это обусловлено тем, что гликозиды начинают распадаться лишь в толстом кишечнике, где и проявляется их слабительное действие, обусловленное наличием в коре крушины антрагликозидов и их производных. Применяют препараты крушины ломкой при хронических запорах, атонии кишечника. Назначают в виде экстракта, отвара и болюсов. Соотношение доз тонизирующих, слабительных и токсических — 1:4:10.



Кору крушины (*Cortex Frangulae*) назначают внутрь в виде отваров (1:10) в дозах: лошадям — 100–250 г, крупному рогатому скоту — 200–400, овцам — 25–50, собакам — 5–19; кошкам — 1–5, курам — 0,5–2 г. Кора крушины входит в состав слабительных, желудочных и других сборов.

Экстракт крушины сухой (*Extractum Frangulae siccum*) применяют как слабительное средство. Дозы экстракта жидкого: лошадям — 200–300 мл, овцам — 40–100; свиньям — 10–30, собакам — 5–15 мл.

Рамнил (*Rhamnilum*) — препарат коры крушины, содержащий до 25% антрагликозидов. Дозы внутрь: собакам — 1 таблетка, кошкам — 0,5 таблетки как слабительное при запорах.

*Крушина слабительная* (жостер слабительный, *Rhamnus cathartica* L.). Плоды крушины слабительной содержат оксиметилантрахинон, глюкофрангулин (рамноксантин), франгулаэмодин и жостерин, представляющий собой биозид франгулаэмодинантранол, ряд флавоноидов, в том числе рамноцетрин, рамнетин, камеди, сахара, пектиновые, горькие, дубильные и др.

Антрагликозиды и продукты их расщепления, особенно эмодин, раздражают нервные окончания толстого кишечника, умеренно усиливая его перистальтику. Слабительное действие развивается медленно и длительно, проявляется в толстом кишечнике, поэтому лекарственные формы жостера применяют как хорошее и безопасное слабительное средство при хронических атонических и спастических запорах. Используют в виде отвара, кашек, болюсов или настоя. Применяют кору крушины слабительной при тех же показаниях, что и кору крушины ломкой.

Чаще используют отвар плодов 1:10, телятам и жеребятam — по 100–150 мл 3 раза в день, ягнятам и поросятам — 20–30 мл на прием.

*Ревень тангутский* (*Rheum palmatum* L.). В корнях содержатся две группы действующих веществ — антрагликозиды и дубильные вещества. Содержание таногликозидов — до 10%, антрагликозидов (производных антрахинонов) — до 6%. Из антрагликозидов выделены хризофанеин, реохризин, реумэмодин, реин, диреин, рабарберон и др., из таногликозидов — гликогаллин, тетраин и др. В корневищах и корнях ревеня имеются смолистые, дубильные вещества и крахмал.

Препараты ревеня разнообразны — экстракт сухой, настойка горькая, сиропы, порошки и таблетки. Слабительное действие антрагликозидов больше проявляется в водных растворах, а комплексное действие на животный организм — в спиртовых. Ревень в малых дозах

улучшает пищеварение, в средних — используется как вяжущее, в больших — как слабительное средство. Он способствует выделению желчи, применяют при холециститах, гепатитах. Животным чаще назначают внутрь в виде отваров, реже — кашек и болюсов.

Дозы корня ревеня внутрь: для улучшения пищеварения лошадям — 10–25 г, крупному рогатому скоту — 20–40, овцам — 2–10, свиньям — 1–5, собакам — 0,5–2 г; как слабительное лошадям — 300–500 г, мелким жвачным — 80–100, собакам — 15–30 г; как вяжущее лошадям — 100–250, овцам — 50–100, свиньям — 30–50, собакам — 3–7 г.

**Растения, вызывающие желчегонный эффект.** Недостаток желчи может быть обусловлен нарушением (уменьшением) ее образования в печеночных клетках или затруднением выхода ее из желчных протоков, поэтому практическое значение имеют два типа желчегонных средств: стимулирующие образование желчи и способствующие ее выведению. Растения в основном усиливают образование желчи за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки кишечника, которое опосредуется в физиологические стимулы для печеночных клеток. Исходя из этого это действие в большей или меньшей степени проявляет большинство горечей.

*Барбарис обыкновенный (Berberis vulgaris L.).* Содержит алкалоиды берберин, оксиакантин, пальматин, колумбамин, эфирное масло, дубильные вещества, флавоноиды, витамины, фенолокислоты и др. В листьях барбариса берберина больше, чем в других частях растения. В период плодоношения найдены витамин Е и эфирное масло; ягоды содержат сахар (до 5%), органические кислоты (6,5%), витамины С, Е, К, каротин, пектин и клей; семена — жирное масло (до 15%) и другие вещества.

Настойки листьев барбариса обыкновенного и амурского применяют как желчегонное средство при гепатите, холецистите, желчно-каменной и других болезнях.

Настойки барбариса обыкновенного и амурского используют в акушерской и гинекологической практике для остановки послеродовых кровотечений, а в комбинации с другими маточными средствами — при субинволюции матки после родов. Сок ягод барбариса — легкое слабительное.

Настойка коры барбариса обыкновенного входит в состав хололитина, применяемого при желчнокаменной болезни.

Корни — ценнейшее сырье для получения берберина сульфата (*Berberin bisulfas*), широко используемого при болезнях желчного пузыря.

*Кошачья лапка двудомная (Antennaria dioica L.)*. Содержит дубильные и горькие вещества, смолу, сапонины, витамины К, С, фитостерин, эфирное масло и др. Обладает кровоостанавливающим, желчегонным действием.

Настой кошачьей лапки применяют при желудочных, кишечных и послеродовых кровотечениях, для полосканий и припарок, при ушибах, абсцессах, как противовоспалительное, а также при гепатитах и холециститах. Наличием дубильных веществ объясняются вяжущее и кровоостанавливающее действие соцветий или травы.

В виде отваров (1:20–1:50) кошачью лапку используют для улучшения пищеварения.

Дозы внутрь: крупному рогатому скоту — 20–30 г, овцам и козам — 2–3 г.

*Кукуруза обыкновенная (маис, Zea mays L.)*. Рыльца содержат жирное (до 25%) и эфирное (до 0,12%) масла, камедеподобные и смолистые вещества, сапонины, криптосантин, пектиновую кислоту, витамины, ситостерол, сигмастерол. Семена (зерновки) состоят в основном из крахмала (до 61,2%). В них имеется также кукурузное масло, значительное количество пентозанов (7,4%), каротиноиды, витамины, флавоновые производные, кверцетин, изокверцетин, жирное масло (до 5%), в состав которого входит большое количество линолевой кислоты. Эндосперм кукурузы содержит индолил-3-пировиноградную кислоту. В зародышах имеется около 60% кукурузного масла. Рыльца кукурузы обладают желчегонным и мочегонным свойствами. Из них выделено антигеморрагическое вещество — витамин К, поэтому их применяют как кровоостанавливающее средство, которое активизирует свертывание крови. В лечебную практику рыльца введены в качестве диуретического и седативного средства. Водные настои кукурузных рылец назначают при холециститах, холангитах, гепатитах; экстракт из пестиков кукурузы растворяет почечные камни.

Дозы кукурузных рылец внутрь 2–3 раза в сутки в виде настоя или с кормом: лошадям — 30–60 г, овцам и свиньям — 20–40, собакам — 10–20 г.

Экстракт кукурузных рылец жидкий (*Extractum Stigmatum maydis fluidum*) применяют как желчегонное средство.

**Растения, действующие преимущественно на периферическую нервную систему (ПНС).** В организме ПНС представлена эфферентными (регулирующими) внутренними органами и скелетные мышцы) и афферентными, или чувствительными, нервами, рецепторы которых находятся на коже, слизистых оболочках, внутренних органах.

Наибольшее фармакологическое значение имеют растения, влияющие на афферентную иннервацию, активируя ее (раздражающее действие) или угнетая (анестезирующее и противовоспалительное действие).

Раздражающим действием обладают растения, проявляющие отхаркивающее, рвотное, слабительное, желчегонное и руминаторное действие, а также горечи, активирующие процессы пищеварения. Объединение этих растений в одну группу обусловлено тем, что их вещества, обладающие раздражающим действием, в малых дозах действуют как отхаркивающие, в средних — как руминаторные, а в больших — как рвотные. Кроме того, много общего и в механизме их действия, которое проявляется рефлекторно и прямо.

*Анис обыкновенный (Anisum vulgare Gaerth., Pimpinella anisum L.).* Плоды аниса содержат эфирное анисовое масло (1,2–3,2%), в состав которого входит анетол (до 90%), анисовый альдегид, анисовый кетон, а также кислоту метилхавикол (до 10%). В эндосперме плодов имеется жирное масло (до 28,4%), белковые вещества (до 19%), фурукумарины и др.

Плоды аниса и его препараты применяют для усиления отделения мокроты при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и легких, а также как дезинфицирующее и спазмолитическое средство при метеоризме для удаления газов и уменьшения бродильных процессов в кишечнике. Анетол, содержащийся в анисовом масле, независимо от путей его введения, выделяется через слизистую оболочку бронхов и оказывает на них раздражающее действие. Это вызывает усиленную секрецию бронхиальной слизи. Анисовое масло обладает антисептическим действием. Его часто применяют в комбинации с другими эфирными маслами, антибиотиками. Анисовое масло также используют для приготовления опийно-бензойной настойки.

Плоды аниса (*Fructus Anisi*) рекомендуют как ароматическое, диуретическое и стимулирующее желудочно-кишечный тракт средство. Назначают с кормом внутрь в форме сборов, отваров, порошков, микстур несколько раз в день.

Дозы плодов: лошадям — 10–25 г, крупному рогатому скоту — 25–50, мелким жвачным и свиньям — 5–10, собакам — 0,5–2, кошкам — 0,2–0,5, курам — 0,2–0,5 г.

Капли нашатырно-анисовые (*Liquor ammonii anisatum*) применяют как отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей.

Масло анисовое (*Oleum Anisi*) применяют как отхаркивающее средство. Этот препарат также убивает клещей, пухоедов, вшей, блох.

Настой из плодов аниса (*Infusium fructum Anisi*) в спирте или масле (1:100) применяют, как и плоды аниса.

**Багульник болотный** (*Ledum paluste* L.). Все растение содержит эфирное масло: в листьях первого года — до 7,5%, второго — до 1,4, в ветвях — до 0,2, в цветках — до 2,3, в плодах — до 1,7%. В состав масла входят ледол, терпен, палестрол, цимол, геранилацетат, бициклический спирт и углеводы. В листьях есть гликозид, дубильные вещества, флавоновые соединения, фитонциды, сахар, аскорбиновая кислота, микроэлементы.

Используют как отхаркивающее средство при острых и хронических бронхитах, бронхиальной астме, как антисептическое и потогонное средство при ревматизме и экземах. Вытяжки багульника вяжуще действуют на кишечник. Двухсуточную настойку (1:10) на 30%-ном спирте рекомендуют при желудочно-кишечных заболеваниях телят. Применяют ее 2 раза в день по 0,1–0,2 мл на 1 кг массы животного до выздоровления. Багульник рекомендуют для лечения животных при тимпании, коликах. Применяют и наружно в виде настоя и отвара для борьбы с эктопаразитами (вшами, блохами, чесоточными клещами и др.). Для борьбы с мухами и другими насекомыми дымом багульника можно окуривать животноводческие помещения. Применяют багульник при варроатозе пчел. Настой и отвар из высушенных стеблей с листьями и цветами багульника используют при макраканторинхозе свиней.

**Ипекакуана обыкновенная** (рвотный камень, *Cephalisipecacuanhae Willd.*). Корни содержат до 3% алкалоидов. Среди них эметин, психотрин, аметамин, протоэметин и др. В корнях находится гликозид ипекакуанин, сапонины, фитостерин, холин, органические кислоты.

В зависимости от дозы препарат действует отхаркивающе, руминаторно или рвотно. После применения внутрь раздражает рецепторы и рефлекторно усиливает моторную функцию желудка (преджелудков), вызывает рвоту. Корни ипекакуаны являются специфическими ядами для возбудителя амёбной дизентерии и некоторых гельминтов. Действующие начала обладают горьким вкусом и могут улучшать пищеварение. Для жвачных ипекакуана — хорошее руминаторное средство.

Корень ипекакуаны (*Radix Ippecacuanhae*) в качестве отхаркивающего средства применяют в дозах: лошадям — 0,5–3 г, крупному рогатому скоту — 5–10, овцам — 0,2–0,5, свиньям — 0,1–0,2, собакам — 0,02–0,05, кошкам — 0,005–0,01, лисицам и песцам — 0,005–0,01 г. Назначают в форме отвара, настоя, кашек, болюсов, микстур, порошков.

Корень ипеакауаны как руминаторное средство при атонии и тимпании преджелудков назначают в форме отвара, настоя, кашек, болюсов, микстур, порошков в дозах: крупному рогатому скоту — 5–10 г, овцам — 1–3 г.

Корень ипеакауаны как рвотное применяют в дозах: свиньям — 2–3 г, собакам — 0,3–0,5, кошкам — 0,2–0,4, лисицам и песцам — 0,1–0,2 г. Собакам, кошкам и лисицам его дают с мясным фаршем или сахарным сиропом, свиньям — в форме кашки.

Настой корня ипеакауаны (*Infusum radicibus Ipecacuanhae*) готовят в аптеке путем смешивания экстракта с водой (0,5 г на 180 мл воды). Отпускают в свежеприготовленном виде, хранят в прохладном месте не более 2 сут.

Настойку корня ипеакауаны (*Tinctura Ipecacuanhae*) готовят путем извлечения 70%-ным раствором спирта из крупноизмельченного корня ипеакауаны (1:10). Содержимое алкалоидов в препарате должно быть 0,19–0,21% (список Б).

Сироп ипеакауаны (*Sirupus Ipecacuanhae*) — смесь настойки ипеакауаны с сахарным сиропом (1:10).

Экстракт ипеакауаны (*Extractum Ipecacuanhae*) эффективен при амебной дизентерии (список Б).

*Мать-и-мачеха обыкновенная* (*Tussilago farfara* L.). Листья и соцветия содержат слизь, при гидролизе которой образуется глюкоза, галактоза и уроновые кислоты, а также горькие гликозиды (туссилягин), сапонины, ситостерин, каротиноиды, яблочную и винную кислоты, полисахариды (инулин), аскорбиновую кислоту, эфирное масло, красящие вещества, фитостерин, тараксантин, арнидиол и фарадиол.

Действует отхаркивающе, смягчительно, дезинфицирующе и противовоспалительно, поэтому ее листья чаще применяют внутрь в форме настоя (1:10) при катарах дыхательных путей, воспалении желудка и кишечника, мочевыводящих путей, для возбуждения аппетита и улучшения пищеварения. Листья и цветки входят в состав сборов. Листья в комбинации с другими лекарственными растениями применяют для патогенетической (восстановительной) терапии молодняка крупного рогатого скота при острой форме парамфистоматоза.

Дозы внутрь: крупному рогатому скоту и лошадям — 20–50 г, мелкому рогатому скоту — 5–15, кошкам и курам — 1–3 г.

Настой из смеси листьев и цветков мать-и-мачехи в дозе 20–30 г на 1 л кипятка — эффективное средство при гастроэнтерите, воспалении мочевого пузыря, заболеваниях почек. При воспалении желудка и кишечника, сопровождающемся поносом, свежеприготовленный

настой листьев (1:10) выпаивают в дозах: телятам и жеребьям — 250–300 мл, ягнятам, козлятам и поросётам — 50–100 мл на прием за 20–30 мин перед кормлением.

При заболеваниях верхних дыхательных путей (бронхиты, трахеиты, бронхопневмонии, сопровождающиеся кашлем) применяют сборы (чаи), в состав которых входит мать-и-мачеха. Применяют также наружно в виде примочек как смягчительное и обволакивающее средство.

Сок, выжатый из свежих листьев, прикладывают к ранам, язвам, фурункулам.

*Сосна лесная (Pinus silvestris L.)*. Почки сосны и хвоя содержат эфирное масло, дубильные вещества, витамины С и К, каротин, фитонциды, горькое вещество пиницикрин, минеральные соли и др. Отвар из сосновых почек применяют при бронхитах, воспалении верхних дыхательных путей, желчного пузыря и др. Мазью из живицы на свином жире лечат раны. Кроме того, отвары, настои и настойки почек употребляют как отхаркивающее, дезинфицирующее и мочегонное средство, настой хвои — для профилактики и лечения авитаминоза С. Хвоя входит в состав различных противочинготных и витаминных настоев и концентратов.

Отвар почек сосны (*Decoctum gemmae Pini*). Дозы внутрь: крупным животным — 15–20 г, мелким — 1,5–2 г. Телятам назначают по  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$  стакана 2–3 раза в день после кормления.

Масло терпентинное очищенное (*Oleum Terebinthinae rectificatum*). Прозрачная бесцветная подвижная жидкость характерного запаха и жгучего вкуса. Применяют наружно как раздражающее и отвлекающее средство в смеси с вазелином (1:2) при коликах, воспалении легких, миозитах, невралгии и др. Для ускорения созревания абсцессов или обострения хронических заболеваний скипидар вводят под кожу в нескольких местах (доза 5–10 г) или внутривенно лошадям — 0,5–3 мл, коровам — 0,5–2, собакам — 0,1–0,3 мл.

Как отхаркивающее, антисептическое и противовоспалительное средство назначают внутрь или в виде ингаляций. Противопоказано убойным животным. Дозы внутрь: лошадям — 10–30 мл, коровам — 20–40, овцам и свиньям — 2–5, собакам — 0,2–2 мл; в виде ингаляций: коровам — 10–20 мл, овцам — 1–5 мл несколько раз в день.

Терпингидрат (*Terpinum hydratum*). Бесцветные прозрачные кристаллы, слабо растворимые в воде. Назначают как отхаркивающее средство при заболеваниях дыхательных путей в дозах: свиньям — 0,2–1,5 г, собакам — 0,1–0,5 г.

*Термонсис ланцетный (Thermopsis lanceolata R. Br.)*. Травянистое растение, содержащее алкалоиды, гликозид термонсилантин, сапонины, дуб-

бильные и смолистые вещества, слизь, следы эфирного масла, аскорбиновую кислоту; семена — 2–3% алкалоидов, из которых больше всего цитизина.

Трава термопсиса — отхаркивающее и рвотное средство. Алкалоид термопсин увеличивает секрецию слизи в воздухоносных путях, повышает сократительную способность гладких мышц бронхов путем воздействия на блуждающий нерв, что обеспечивает отхаркивающее действие. Термопсин и метилцитизин также возбуждают дыхание и повышают артериальное давление. Пахикарпин блокирует холинореактивные структуры, уменьшает реактивность мозгового слоя надпочечников и каротиноидных клубочков, повышает тонус и сокращение мышц матки. Траву термопсиса применяют в виде водного настоя (1:200 или 1:100).

Термопсис усиливает секреторную активность желудка, поэтому его не рекомендуют применять при язвенной болезни.

Из семян растения получают цитизин, из которого готовят препарат цититон (0,15% -ный раствор цитизина). В сухом виде порошок термопсиса обладает инсектицидным, а отвар — антигельминтным свойством.

Дозы травы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 0,5–1 г, мелкому рогатому скоту и свиньям — 0,1–0,2, собакам — 0,05–0,1 г.

Все препараты: порошок травы термопсиса (*Pulvis herbae Thermopsidis*), настой травы термопсиса (*Infusum Thermopsidis*), экстракт термопсиса сухой (*Extractum herbae Thermopsidis*) — сильнодействующие вещества. Хранят по списку Б.

*Фиалка трехцветная* (*Viola tricolor* L.). Содержит флавоновый гликозид рутин и антоциановые гликозиды дельфинидин, пеонидин и др. Виоланин состоит из дельфинидина, глюкозы, рамнозы, *n*-оксикоричной кислоты. В цветущей траве найдено много эфирного масла, состоящего из метилового эфира салициловой кислоты, а также каротиноидов, аскорбиновой кислоты, танина, фитонцидов, слизистых полисахаридов, сапонинов, красящих и других веществ. Специфический каротиноид — виолаксантин.

Химический состав фиалок трехцветной и полевой похож.

Фиалки трехцветная и полевая обладают отхаркивающим, мягчительным, мочегонным действием. Отхаркивающее действие обусловлено наличием сапонинов. Препараты фиалки способствуют усилению секреции бронхиальных желез, разжижению мокроты, более легкому ее выделению. Применяются при ларингитах, бронхитах как противовоспалительное, при гастритах как слизистое и обволакивающее, при застойных явлениях как мочегонное. Трава входит в состав



отхаркивающих сборов. В форме настоев (1:10) ее применяют при воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте и при заболеваниях органов дыхания.

Доза травы внутрь: лошадям — 20–40 г, крупному рогатому скоту — 20–50, овцам — 5–30, свиньям — 5–10, собакам — 2–5, курам — до 1 г.

*Чемерица Лобеля (Veratrum Lobellianum Bernh).* Содержит более 50 алкалоидов трех видов: эфиралкалоиды, гликоалкалоиды и аминоспирты. Из чемерицы Лобеля также выделены иервин, псевдоиервин, вератроилзигадинин, гермидин, ловераин, гликозид верат, рамарин, тритерпены, смолы, камеди, красящие и дубильные вещества, аминокислоты, микро- и макроэлементы, органические кислоты, сахара. Главные действующие вещества чемерицы — алкалоиды. Раздражая окончания чувствительных нервов, они вызывают рвоту (или отрыжку).

Во врачебной практике применяют чистые алкалоиды, отвары из корней и корневищ, настойки чемерицы и чемеричной воды. Широко используют чемерицу как средство, улучшающее пищеварение, при атонии и гипотонии желудка у крупного рогатого скота, как рвотное свиньям, собакам и кошкам. При внутривенном введении настойки чемерицы через несколько минут наступает сокращение преджелудков, появляются отрыжка и жвачка. Большие дозы чемерицы, особенно при внутривенном применении, могут привести к летальному исходу. Алкалоиды чемерицы Лобеля снижают у животных артериальное давление, увеличивают амплитуду сердечных сокращений, установлено их противовоспалительное действие.

Дозы корневища внутрь крупному рогатому скоту — 5–12 г, мелким жвачным — 2–4, свиньям — 1–2, собакам — 0,1–0,2 г. Дозы настойки внутрь: крупному рогатому скоту — 5–12 мл, мелким жвачным — 2–4, свиньям — 1–2, собакам — 0,05–2 мл.

Отвар корневища чемерицы (1:100–1:200) применяют как рвотное свиньям, реже — собакам, жвачным животным — как руминационное средство для восстановления жвачки, при хронической тимпании. Настойку чемерицы вводят крупным жвачным животным внутривенно (осторожно) при атонии, гипотонии преджелудков, при парезе мышц рубца, закупорке пищевода в дозе 2–3 мл, мелким животным — 0,5–1 мл. Применяют ее также против вшей, власоедов, блох, клещей, паразитирующих на животных. Настой корневища чемерицы эффективен при лечении гиподерматоза крупного рогатого скота.

**Растения, проявляющие вяжущее, обволакивающее и противовоспалительное действие.** При определенных патологиях необходи-

мо не раздражать рецепторы, например слизистых оболочек (желудочно-кишечного тракта), кожи, а, наоборот, защищать их от различных раздражителей, которыми могут быть микроорганизмы, токсины, продукты воспаления и др. В этих случаях целесообразно использовать средства, в том числе и растительные, препятствующие чрезмерному раздражению рецепторов, — вяжущие, обволакивающие и противовоспалительные.

Вяжущие и обволакивающие средства образуют на пораженном участке слизистой оболочки тончайшие пленки, в результате ослабляются рефлекторные реакции, что приводит к уменьшению патологической импульсации и купированию патологического процесса. Возникает противовоспалительный эффект. Таким образом, как вяжущие, так и обволакивающие средства обладают и противовоспалительным действием, поскольку они еще уменьшают образование медиаторов воспаления. Такое противовоспалительное действие можно назвать косвенным. Однако есть растения, проявляющие прямой противовоспалительный эффект. Так, салицилаты ивы непосредственно угнетают фермент циклооксигеназу, необходимую для синтеза циклических эндопероксидов, в результате чего уменьшается продукция простагландинов и других медиаторов воспаления. Одновременно с этим уменьшается проницаемость капилляров, понижается активность гиалуронидазы. Это приводит к снижению таких проявлений воспаления, как гиперемия, отек, боль.

В практике растения, обладающие вышеизложенным действием, чаще всего назначают при различных воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте, в то же время их можно применять и наружно.

*Алтей лекарственный (Althaea officinalis L.)*. В корнях найдены слизистые вещества (до 35%), при гидролизе образующие галактозу, глюкозу, арабинозу, рамнозу, а также крахмал (до 37%), сахара (до 10,2%), жирные масла (до 1,7%), аспарагин (2%), бетаин (4%), лецитин, фитостерин, пектины (до 16%), витамины, минеральные соли (до 4,9%).

В листьях и цветках содержится около 0,02% твердого эфирного масла, каротин и витамин С; слизи в них в 2 раза меньше, чем в корнях. Слизь сильно набухает в воде и дает вязкий раствор, вязкость которого значительно выше, чем пектина, крахмального клейстера и белка.

Применяют алтей внутрь в качестве обволакивающего и отхаркивающего, противовоспалительного и смягчительного средства при катаральном состоянии дыхательных путей (бронхиты, трахеиты и т. п.),

заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, колиты, гастроэнтериты). Слизистые вещества алтея, крахмал и вещества коллоидного характера обладают обволакивающим действием и предохраняют нервные окончания слизистой оболочки рта, глотки и желудочно-кишечного тракта от раздражителей, способствуют замедлению всасывания и более длительному местному действию различных лекарственных средств.

Корень алтея (*Radix Althaeae*) назначают животным внутрь 2–3 раза в день в форме порошка, настоя, который готовят на холодной воде (горячая вода извлекает крахмал и делает настой мутным), отвара (1:10–1:20), сиропа или экстракта. Корень входит в состав некоторых сборов.

Дозы корня алтейного: лошадям — 10–100 г, крупному рогатому скоту — 15–200, овцам — 5–50, свиньям — 5–25, собакам — 5–10, кошкам — 1–5, курам — 0,3–2 г.

Настой корня алтея (*Infusum radicibus Althaeae*) — прозрачная желтоватого цвета слизистая жидкость, сладкая на вкус, со слабым своеобразным запахом.

Сироп алтейный (*Sirupus Althaeae*) — густоватая прозрачная жидкость, в тонком слое — желтоватого, в толстом — красновато-бурого цвета, со своеобразным запахом, сладкого вкуса.

**Дуб обыкновенный** (*Quercus robur L.*). Кора дуба содержит дубильные вещества (до 20%), галловую, эллаговую кислоты, большое количество пентазанов (до 14%), пектиновые вещества (до 6%), флавоновые соединения, кверцетин, сахара, флобафен, леулин, белковые и другие вещества; желуди — крахмал (до 30%), углеводы (до 44,5%), белок (до 7,2%), жир (до 4,85%), дубильные вещества (до 8,9%) и т. п.; в листьях найдены дубильные, красящие вещества, фитонциды и др.

Кора дуба (*Cortex Quercus*) действует вяжуще, противовоспалительно и кровоостанавливающе. Применяют наружно при лечении язв и нарывов, в виде ранозаживляющей мази.

Дозы внутрь: лошадям — 15–50 г, крупному рогатому скоту — 25–30, овцам и свиньям — 5–10, собакам — 1–5, кошкам и курам — 0,2–1 г 3 раза в день.

**Душица обыкновенная** (*Origanum vulgare L.*). Содержит эфирное масло (до 1,2%), в состав которого входят фенолы (до 44%), тимол, карвакрол, би- и трициклические сесквитерпены (до 12,5%), свободные спирты (до 18%), геранилацетат (до 5%), дубильные вещества и аскорбиновая кислота. Семена богаты жирным маслом (до 28%), флавоноидами, фитонцидами и др.

Душица обладает хорошим отхаркивающим действием, поэтому ее используют для лечения бронхитов. Применяют ее как мочегонное

и противоревматическое средство, для усиления перистальтики кишечника и повышения аппетита. Успокаивающе действует на ЦНС. Настой душицы рекомендуют при атонии кишечника, пониженной секреции желудочного сока, спазмах желудка и кишечника, для повышения аппетита. Он обладает высокой антимикробной активностью. Наружно его применяют при фурункулезе, нарывах и других заболеваниях. Душица обладает также антигельминтным и инсектицидным действием. Чаще назначают мелким животным.

Примерные дозы собакам — 1,5–2 г в форме настоя 3 раза в день.

Обычно душицу используют в виде настоя травы 1:10 или 1:15.

Примерные дозы: телятам и жеребятam — 10–15 г, ягнтям и козлятам — 2–5, собакам — 3–5, кошкам — 1–2 г. Имеются сведения об успешном применении свежего настоя (1:15) наружно в виде ванн при гнойничковых поражениях кожи, зудящих сыпях, маститах.

*Ива белая (Salix alba L.)*. Кора ивы содержит дубильные и флавоновые вещества, гликозид салицин, аскорбиновую кислоту и другие вещества.

Салицин ивы в животном организме отщепляет салициловую кислоту, которая обладает жаропонижающим действием. Кору применяют в качестве вяжущего и противовоспалительного средства при поносах, гастритах, а также как моче- и желчегонное средство. Телятам настои и отвары (1:10) выпаивают в дозе 10 мл на 1 кг массы. Отвары мужских соплодий используют при воспалении почек, 10%-ная спиртовая настойка действует на сердце аналогично наперстянке. Наружно отвары применяют при пролежнях, язвах, для остановки крови при язвах, ранах. Часто для усиления противовоспалительного действия при лечении ревматизма отвар из коры ивы назначают в комбинации с препаратами салициловой кислоты. Иву Миябо (*S. Miyabeana Seemen*) в народе используют в качестве антигельминтного средства. Кору ивы козьей, ломкой и других также применяют как жаропонижающее, вяжущее (для полоскания), кровоостанавливающее, при пролежнях, язвах, ревматизме, желудочно-кишечных и других заболеваниях.

*Календула* (ноготки лекарственные, *Calendula officinalis L.*). В цветочных корзинках содержатся каротиноиды (каротин, ликопин) и кислородные производные (волоксантин, цитроксантин, рубиксантин, флавоксантин, флавохром). В надземных частях найдено горькое вещество коленден (до 19%). Запах цветков обусловлен наличием эфирного масла. В семенах имеются жирное масло и алкалоиды.

Применяют как мочегонное, потогонное, очищающее, вяжущее, дезинфицирующее средство. Из цветков готовят эссенции, мази,

пластыри. Их используют при болезнях желудка (язвах, катарах, спазмах), лишаях, болезнях почек (водянке), селезенки, глаз, при изъязвлениях и трещинах слизистых оболочек, трихомонадных воспалениях, как отхаркивающее в составе потогонных чаев. Измельченные свежие листья прикладывают к ранам, язвам, фурункулам.

Хорошо известны бактерицидные свойства календулы в отношении стафилококков, стрептококков. Календула уменьшает диспепсические явления и интоксикацию.

Мазь готовят путем смешивания сока календулы или мельчайшего порошка язычковых цветков и ланолина (вазелина, свиного сала) в соотношении 1:10.

Настойку календулы (*Tinctura Calendulae*) готовят из краевых цветков или из цветочных корзинок на 70%-ном спирте (1:10).

Настой календулы (*Infusum Calendulae*) готовят из сухих цветочных корзинок календулы (1:10).

Настой и настойку применяют для лечения ран, ушибов, ожогов, при фурункулезе, экземе, ангине и других заболеваниях животных.

*Клевер луговой (Trifolium pratense L.)*. Соцветия содержат эфирное масло; листья и соцветия — гликозиды, кумаровую кислоту, пратол, изорамнетин, кверцетин, рамнетин, смолы, трифолианол, дубильные вещества, аспарагин, таниды, органические кислоты, каротин, витамины и др.

Цветки клевера используют как отхаркивающее, мочегонное, смягчительное при заболеваниях органов дыхания (бронхиты, ларингиты, сопровождающиеся кашлем), противовоспалительное и потогонное при простудных заболеваниях, кровоостанавливающее и ранозаживляющее, общеукрепляющее, противоглистное, противосудорожное и седативное средство. Наружно в виде припарок применяют при ожогах, ранах, нарывах, фурункулах и других кожных заболеваниях как антисептическое, смягчительное и болеутоляющее средство.

*Медуница лекарственная (Pulmonaria officinalis L.)*. В траве найдены марганец (11,5% от массы золы), калий, кальций, железо, окись кремния, ванадий, титан, серебро, стронций, слизь, дубильные вещества, каротин, аскорбиновая кислота, рутин, следы алкалоидов, много полифенолов и др.

Трава медуницы обладает противовоспалительным, вяжущим, смягчительным, мочегонным, а также кровоостанавливающим свойствами. Содержащиеся в ней микроэлементы, и в первую очередь марганец, влияют на процессы кроветворения, регулируют деятельность некоторых желез внутренней секреции. Ее применяют внутрь при за-

болеваниях дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, при кровотечениях. Используют для приготовления препарата холелетина. Наружно применяют настой повышенной концентрации из травы для промывания гноящихся ран.

*Подорожник большой (Plantago major L.)*. Листья содержат гликозид аукубин, который при гидролизе расщепляется на глюкозу и аукубинин, а также горькие и дубильные вещества, органические кислоты, витамины, алкалоиды (незначительное количество), энзимы, танин, холин, аденин и другие вещества; семена — большое количество слизи (до 44%), свободный углевод, состоящий из глюкозы, фруктозы и галактозы, органические кислоты, жирное масло, сапонины.

Сок подорожника действует болеутоляюще, противовоспалительно при укусах насекомых, обладает антимикробным свойством, его можно с успехом применять для лечения плохо заживающих язв, ран. Водный настой (1:20) и спиртовая настойка подорожника способствуют более быстрому заживлению инфицированных ран.

Плантаглюцид (*Plantaglucidum*) — препарат из водного экстракта подорожника большого. Применяют для лечения больных анацидными и гипоцидными гастритами, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в дозах: собакам — 0,5–1 г, кошкам — 0,1–0,3 г.

Сок подорожника (*Succus Plantaginis*) применяют при тех же болезнях, что плантаглюцид, а также наружно при лечении трофических язв, фурункулов, ожогов и т. д. 10%-ная мазь из листьев подорожника на персиковом масле и вазелине эффективна в качестве ранозаживляющего, антимикробного средства.

*Ромашка аптечная (Matricaria chamomilla)*. Цветочные корзинки ромашки аптечной и пахучей содержат эфирное масло, терпены, кадинен, трициклический спирт, органические кислоты, каротин, горечи, слизистые и другие вещества. Лечебное действие оказывает комплекс веществ, содержащихся в цветочных корзинках. Ромашку душистую используют наружно. Настой цветков ромашки аптечной применяют внутрь при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, метеоризме, спазмах и интоксикациях. Наружно настой ромашки применяют для полоскания горла при ангинах, ларингитах и в виде припарок, промываний, примочек и ванн при наружных воспалениях, экземах, язвах, нарывах, ожогах, ушибах, ревматических болях в суставах и др. Он значительно снижает напряженность воспалительной ткани, уменьшает боль, способствует быстрому созреванию и вскрытию гнойного очага.

*Солодка голая (Glycyrrhiza glabra L.)*. Корни и корневища солодки всех видов содержат сладкое гликозидоподобное вещество сапонин глицирризин (до 34%), флавоноиды, глюкозу, сахарозу, крахмал, слизь, камеди, органические кислоты, витамин С, пектиновые, смолистые, горькие, дубильные вещества, липиды. Количество водорастворимых экстрактивных веществ может достигать 40%.

Корень солодки применяют в качестве обволакивающего, отхаркивающего и слабительного средства при воспалительных явлениях в желудочно-кишечном тракте, заболеваниях органов дыхания. Отхаркивающее действие корня зависит от содержания в нем слизистых веществ, слабительное — от наличия камеди. Спиртовая вытяжка корней солодки голой действует бактерицидно. Телятам при диспепсии рекомендуется выпаивать отвар этого корня: в 1 л воды засыпают 15 г измельченного корня солодки и кипятят 40–50 мин, 200–400 мл остуженного отвара дают телятам за 30 мин до кормления. При своевременном лечении телята выздоравливают через 2–3 сут. Корень солодки дают внутрь в виде отвара (1:20). Дозы корня взрослым животным: лошадям — 20–75 г, крупному рогатому скоту — 10–25, овцам — 5–15, свиньям — 5–10; молодняку: телятам — 1–10, жеребят — 1–10, поросятам — 0,1–1,0, ягнятам — 0,2–1,2; собакам — 0,1–2,0, кошкам — 0,08–1,0, курам — 0,1–1,0 г.

Корень солодки входит в состав многих грудных, слабительных и мочегонных сборов.

Дозы экстрактов солодки: лошадям и коровам — 15–20 г, овцам — 3–15, свиньям — 5–20, собакам — 1–5, кошкам — 0,5–2,0, курам — 0,2–1,0 г.

*Шалфей лекарственный* (аптечный, *Salvia officinalis L.*). Все части растения содержат эфирное масло (до 1,5%). Основные его компоненты — цинеол (до 15%) и бициклические терпены. В листьях находятся сесквитерпен цебрен, тритерпеновые кислоты, смола, камеди, крахмал, белковые, дубильные вещества, фитонциды, обладающие сильным бактерицидным действием. Растению и лекарственному сырью эфирное масло придает своеобразный аромат и определяет их лечебный эффект. Эфирное масло и листья обладают антисептическими свойствами.

Настой из листьев и цветков шалфея обладает хорошим тонизирующим, дезинфицирующим, вяжущим, противовоспалительным действием. Его применяют при различных воспалительных процессах, для промывания слизистой оболочки рта при стоматитах, ларингитах, катарах верхних дыхательных путей, наружно — в форме припарок при воспалении, внутрь — при воспалении желудочно-кишечного тракта.

Дозы шалфея внутрь: лошадям — 25–60 г; крупному рогатому скоту — 30–80, овцам — 10–15, свиньям — 5–10, собакам — 2–6 г 3 раза в день. Телятам при поносах рекомендуют давать настой шалфея (1:20) в дозах 300–400 мл 3 раза в день в течение 3–5 сут.

*Щавель конский (Rumex confertus Willd.)*. Корни содержат 4% производных антрахинона, в состав которого входят хризофановая кислота (хризофанол) и эмодин. В корневищах и корнях имеются дубильные вещества (до 12%), кофейная кислота, щавелевокислый кальций; в плодах — производные антрахинонов и дубильные вещества; в листьях — флавоноиды (гиперозид, рутин), аскорбиновая кислота. Во всех частях растения содержится большое количество щавелевокислого кальция.

Препараты из корня растения в зависимости от дозы действуют вяжуще или слабительно.

Применяют в форме отваров из корней и корневищ. Используют наружно при сильном зуде и других кожных заболеваниях.

*Ятрышник пятнистый (Orchis maculata L.)*. Клубни (салеп) содержат слизь, основная составная часть которой — высокомолекулярный полисахарид маннан, при гидролизе расщепляющийся до маннозы. Имеются также крахмал, белки, сахара, декстрин, пентозаны, сахароза, горькие вещества, эфирное масло. В подземной части ятрышников содержатся гликозид лороглоссин, каротин, кверцитрин, кумарин и др.

Салеп — популярное лечебное средство. В практике клубни ятрышника используют в форме густой слизи как обволакивающее средство при катарах желудка и кишечника, язве желудка, хронических запорах, отравлении ядовитыми веществами и как возбуждающее средство. Особенно полезно давать салеп молодняку.

Дозы внутрь: лошадям — 25–50 г; крупному рогатому скоту — 30–100, овцам — 10–30, свиньям — 5–20, собакам — 1–5 г.

**Растения, действующие на сердечно-сосудистую систему.** Основными кардиотропными средствами в настоящее время являются вещества, содержащиеся в ряде растений и названные сердечными гликозидами. Действующее начало их — агликоны (генины).

*Адонис весенний* (горичвет, *Adonis vernalis L.*). Растение богато разнообразными биологически активными веществами, главными из которых являются сердечные гликозиды цимарин и адонитоксин. В последние годы из растения выделен К-строфантин, флавоновый гликозид адонивернит и др.

Согласно требованиям ГФ трава адониса должна содержать не более 13% влаги; растения, утратившие нормальную окраску, — не более 3%. В 1 г травы должно содержаться 50–60 ЛЕД или 6,3–8 КЕД.



Адонис широко применяют как сердечное успокаивающее средство при нервно-психических заболеваниях в сочетании с бромом и валерианой.

Основные показания для применения травы адониса и его препаратов: декомпенсированные пороки сердца, длительные непроходящие аритмии, нарушение проводимости в сердечной мышце, функциональные неврозы, заболевания почек, сопровождающиеся признаками недостаточности сердечно-сосудистой системы.

Трава горицвета (*Herba Adonidis vernalis*). Назначают внутрь в форме болюсов или настоя: лошадям — 5–10 г, крупному рогатому скоту — 5–15, мелкому рогатому скоту и свиньям — 1–3, собакам — 0,2–0,5, кошкам и курам — 0,1–0,2 г.

Настой горицвета весеннего (*Infusum Adonidis vernalis*). Готовят из расчета 4–10 г травы на 200 мл воды. Дозу исчисляют по количеству травы. Настой входит в состав микстуры Бехтерева, содержащей также натрия бромид и кодеин.

Экстракт горицвета сухой (*Extractum Adonidis vernalis siccum*). Буровато-желтый гигроскопический порошок, растворим в воде. Экстракт содержит в 1 г 46–54 ЛЕД. Используют для приготовления таблеток и настоя.

Адонизид (*Adonisidum*). Новогаленовый препарат из травы горицвета. Прозрачная, слегка желтоватого цвета жидкость, содержащая в 1 мл 23–27 ЛЕД или 2,7–3,5 КЕД. Выпускают во флаконах по 15 мл. Применяют внутрь, внутримышечно и подкожно. Дозы внутрь: лошадям и коровам — 20–40 мл, овцам — 1–10, свиньям — 0,5–8, собакам — 0,5–4 мл; внутримышечно и подкожно: лошадям 1–10 мл, коровам — 1–5, овцам — 1–3, свиньям — 0,2–2,0, собакам — 0,05–1,0 мл.

Боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall). В лечебных целях используют листья, цветы, плоды. Они содержат флавоноиды (гиперозид, кверцетин, витексин), органические кислоты, сапонины, дубильные вещества, сахара, эфирное масло и другие вещества.

Препараты боярышника обладают малой токсичностью, действуют подобно наперстянке, стимулируют влияние на сердце, замедляют темп сердечных сокращений, увеличивают минутный объем, улучшают кровообращение; исчезают отеки. Экстракт боярышника снижает уровень холестерина в крови, понижает артериальное давление. Биоэлектрическая активность сердца под влиянием экстракта боярышника возрастает, а коры головного мозга — понижается. Благоприятное влияние экстракта боярышника отмечено при неврозах серд-

ца и гипертиреозах, сопровождающихся учащенным пульсом, при сердечной слабости после острых заболеваний и ангионеврозах.

Настойка боярышника (*Tinctura Crataegi*). Прозрачная желтовато-красного цвета жидкость, сладковатого вкуса. Готовят из плодов растения на 70%-ном спирте в соотношении 1:10. Доза телятам 15–20 капель 3–4 раза в день до кормления.

Жидкий экстракт боярышника (*Extractum Crataegi fluidum*). Темновато-бурого цвета прозрачная жидкость. Готовят в соотношении 1:1 методом перколяции. Хранят в хорошо упакованных банках из темного стекла. Телятам назначают по 10–15 капель 3–4 раза в сутки до кормления.

Настой цветков боярышника (*Infusum florum Crataegi*). Готовят из расчета 5 г сырья на 200 мл воды. Телятам дают внутрь до кормления примерно  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$  стакана 2–3 раза в день.

Настой плодов боярышника (*Infusum fructuum Crataegi*). На 15 г измельченных плодов берут 200 мл воды. Телятам назначают по 1–2 столовых ложки 2–3 раза в день за 30 мин до кормления.

Желтушник левконый (*Erysimum cheiranthoides* L.). В химическом отношении наиболее изучен желтушник серый, культивируемый на Украине и в Краснодарском крае. Из травы желтушника выделено два гликозида — эризимин и эризимозид.

Препараты желтушника благоприятно действуют на сердце, особенно ослабленное: усиливают систолические сокращения сердца и замедляют темп, удлиняют диастолическое расслабление, повышают минутный и ударный объем сердца. Кровяное давление повышается, одновременно усиливается пульсовая волна, углубляется и учащается дыхание. По терапевтическому эффекту препараты не уступают строфанту, но действуют несколько мягче и медленнее, менее токсичны и не обладают кумулятивными свойствами.

Желтушник и его препараты применяют при сердечной недостаточности и других сердечных заболеваниях в тех же случаях, что и строфант. Гликозиды желтушника усиливают выделительную функцию почек.

Настой травы желтушника левконого (*Infusum herbae Erysimum cheiranthoides*). Готовят в соотношении 1:20. Телятам назначают по 1 столовой ложке 3–4 раза в день.

Ландыш майский (*Convallaria majalis* L.). Содержит до 20 кардиотонически действующих гликозидов. В основе их лежит агликон типа К-строфантина. Главнейшие гликозиды — конваллятоксин, конваллотоксол, конваллазид, лоукодвозид, глюкoконваллозид, дезглюкохейротоксин. В цветках есть фарнезол и ликопин, флавоноиды

и кумарины, сапонины, эфирные масла, аспарагин, органические кислоты; в семенах — гликозиды. В траве допускается влаги не более 14%, в соцветиях — не более 5%, в измельченных частях, прошедших через сито с отверстиями 1 мм, — 5%. Органических примесей должно быть 1%, минеральных — 0,5%; биологическая активность — не менее 120 ЛЕД.

Фармакологическое действие оказывают гликозиды, которые по химическому строению близки к гликозидам наперстянки, а по активности сходны со строфантином. После назначения ландыша у животных наблюдается замедление ритма сердечных сокращений, лучшее наполнение пульса, повышение кровяного давления, уменьшение застойных явлений, увеличение диуреза.

Траву ландыша (*Herba Convallariae*) применяют при сердечной недостаточности, неврозах сердца как отдельно, так и с препаратами валерианы. Назначают внутрь в форме настоя (1:30), микстур, порошков, болюсов. Дозы травы внутрь: лошадям — 5–15 г, крупному рогатому скоту — 5–20, мелкому рогатому скоту — 2–8, свиньям — 1–5, собакам — 0,2–2,0, курам — 0,02–0,1 г.

Настойку ландыша (*Tinctura Convallariae*) готовят путем извлечения 70%-ным спиртом действующих начал из смеси крупноизмельченных цветков и листьев ландыша. Применяют 2–3 раза в день с препаратами валерианы при сердечной недостаточности, особенно при неврозах сердца. Дозы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 10–25 мл, мелкому рогатому скоту — 5–10, свиньям — 2–5, собакам — 0,5–1,0, кошкам — 0,03–0,5 мл.

В 1 г экстракта ландыша сухого (*Extractum Convallariae siccum*) (список Б) содержится 57–67 ЛЕД.

Коргликон (*Corglyconum*) (список Б) — очищенный препарат гликозидов из листьев ландыша. Выпускают в виде раствора в ампулах по 1 мл. Вводят в слабых концентрациях (1:10–1:20). Разбавителями могут быть 40%-ный раствор глюкозы или изотонический раствор натрия хлорида. Применяют при различных формах миокардитов, гипотонии. Назначают только внутривенно в дозах: лошадям — 3–5 мл, крупному рогатому скоту — 3–8, собакам — 0,5–1,0 мл.

Конваллятоксин (*Convallatoxinum*) (список А) выпускают в ампулах до 1 мл 0,03%-ного водного раствора активностью 19–25 ЛЕД. Состоит из строфантидина и L-рамнозы. По влиянию на сердце сходен со строфантином, действует быстро и сильно. Свойство кумуляции выражено слабо. Вводят медленно в вену в 10–20%-ном растворе глюкозы (1:20) или изотоническом растворе натрия хлорида. Повторно при необходимости вводят не раньше, чем через 8–10 ч.

Дозы: лошадям — 1–2 мг, собакам — 0,1–0,2 мг чистого вещества или соответственно — 3–10 и 0,3–0,6 мл 0,03% -ного раствора.

*Наперстянка крупноцветная (Digitalis grandiflora Mill).* Основные гликозиды наперстянки — дигитоксин и гитоксин. Обнаружены также сапонины, флавоноиды, соли калия и другие вещества.

В терапевтических дозах наперстянка усиливает систолические сокращения сердца и повышает тонус сердечной мышцы. При этом длительность систолы уменьшается.

Систолическое действие связано с прямым влиянием наперстянки на мышцу сердца и на ее обмен. Диастолическое действие проявляется в удлинении диастолы и замедлении темпа сердечных сокращений. Благодаря этому увеличиваются промежутки между отдельными систолами, а во время удлиненной диастолы в желудочки поступает больше крови. Ударный объем сердца возрастает, кровоток увеличивается.

Понижается проводимость по пучку Гисса, вследствие чего удлиняется промежуток между сокращениями предсердий и желудочков. Суживаются сосуды брюшных органов и расширяются мышечные, кожные, мозговые и почечные. Просвет коронарных и легочных сосудов существенно не изменяется.

Обычно применяют средние или малые дозы, которые назначают внутрь 2–3 раза в сутки в течение 4–6 дней. При необходимости лечение повторяют.

Лист наперстянки пурпурной в порошке (*Pulvis foliorum Digitalis*). Активность 50–66 ЛЕД или 10,3–12,6 КЕД в 1 г сухого сырья. Дозы внутрь: лошадям — от 1 до 5 г, коровам — 2–6, овцам — 0,2–2,0, свиньям — 0,4–1,0, собакам — 0,03–0,1 г. Назначают в порошках с кормом, в форме болюсов, кашек, настоя.

Настой из листьев наперстянки (*Infusum foliorum Digitalis*). Готовят из расчета 0,5–1,0 г сухих листьев на 200 мл воды. Настой можно назначать также в клизмах.

Дигитоксин (*Digitoxinum*) — белый кристаллический порошок, не растворим в воде. В 1 г препарата содержится 8000–10 000 ЛЕД или 1911–2271 КЕД. Выпускают в таблетках, содержащих 0,1 мг препарата.

Кордигит (*Cordigitum*) — очищенный экстракт из сухих листьев наперстянки пурпурной. Желтоватый аморфный порошок, содержащий в 1 г 6000–8000 ЛЕД или 800–1200 КЕД. Выпускают в таблетках по 0,8 мг препарата, которые соответствуют 0,1 г стандартных листьев наперстянки (список Б). Дозы внутрь: лошадям — 5–10 г, коровам — 5–15, овцам — 0,5–20, собакам — 0,1–0,3 г.

Дигоксин (*Digoxinum*) — гликозид листьев наперстянки шерстистой. Белый кристаллический порошок, не растворимый в воде. В 1 г препарата содержится 4000 (3277–4347) КЕД. Выпускают в таблетках по 0,25 мг препарата и в ампулах по 1 мл 0,025% -ного раствора (список А).

Целанид (*Celanidum*) — гликозид листьев наперстянки шерстистой. Бесцветный кристаллический порошок, мало растворимый в воде. В 1 г препарата содержится 14 000–16 000 ЛЕД или 3200–3800 КЕД.

Выпускают в таблетках по 0,25 мг, во флаконах по 10 мл 0,05% -ного раствора для приема внутрь и в ампулах по 1 мл 0,02% -ного раствора.

Лаитозид (*Lantosidum*) — новогаленовый препарат, содержащий спиртовой (70% -ный) раствор суммы гликозидов наперстянки шерстистой. Прозрачная жидкость желто-зеленого цвета, содержащая в 1 мл 9–12 ЛЕД или 1,5–1,6 КЕД, что по активности соответствует примерно 0,2 г листьев наперстянки пурпурной. Выпускают в склянках из оранжевого стекла по 15 мл (список Б).

Дигален-нео (*Digalen-neo*) — новогаленовый препарат из листьев наперстянки ржавой. Прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета. Назначают под кожу и внутрь. В 1 мл препарата для приема внутрь содержится 5,4–6,6 ЛЕД или 0,9–1,1 КЕД. Выпускают в ампулах для инъекций и во флаконах по 15 мл для приема внутрь (список Б). Дозы внутрь: лошадям — 15–50 мл, коровам — 25–70, овцам — 5–15, собакам — 0,5–1,0 мл.

**Растения, обладающие кровоостанавливающими свойствами и стимулирующие мышцы матки.** Благодаря содержанию целевого комплекса БАВ растения этой группы издавна используют в народной медицине в качестве кровоостанавливающих средств. Естественно, что этим не исчерпываются все позитивные фармакологические эффекты, присущие данным растениям, — они нормализующе действуют на многие виды обмена веществ в организме.

Несколько отличается от других растений спорынья, которая, проявляя сильное кровоостанавливающее действие, особенно при маточных кровотечениях, резко стимулирует сокращение гладких мышц внутренних органов, и опять-таки особенно матки. С этой целью ее и применяют в ветеринарной практике.

*Крапива двудомная (Urtica dioica L.).* Содержит гликозид уртицин, танин, предшественники хлорофиллов, протопорфирин, ситостерин, гистамин, ксантофиллэпоксид, виолаксантин, масла, хлорофилл (до 5%), дубильные, белковые вещества, минеральные соли,

фитонциды, муравьиную кислоту, обуславливающую жгучесть. По питательной ценности не уступает бобовым растениям.

Крапива увеличивает содержание в крови гемоглобина и эритроцитов, являясь хорошим средством при маточных, почечных и других кровотечениях. В смеси с травой тысячелистника повышает и усиливает свертываемость крови. Хорошее противовоспалительное и ранозаживляющее средство. Из листьев добывают хлорофилл, используемый для лечения лучевых поражений. Местное применение хлорофилла способствует заживлению ран и язв. В опытах на животных установлено положительное действие отвара крапивы при лечении сахарного диабета. Особая осторожность нужна при назначении крапивы животным с заболеваниями почек. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также для профилактики и лечения авитаминозов у телят им дают внутрь настой из сухих (1:20) и свежих (1:5) листьев крапивы по 2 стакана через каждые 3–4 ч за 30–40 мин до кормления.

Дозы травы крапивы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 25–50 г, свиньям — 20–100, мелкому рогатому скоту — 10–25, птицам — 3–10 г 3 раза в день. Курс лечения — не более 5 дней.

Весьма хорошие результаты получены при применении настоя из сухих листьев крапивы (1:20) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтерит, гастроэнтерит, диспепсия) у телят в дозах 300–400 мл 3–4 раза в день за 30–40 мин до кормления; ягнятам и козлятам назначают по 100–150 мл на прием 3 раза в день за 30 мин до кормления.

Крапива входит в состав желудочных, кровоостанавливающих, поливитаминных и слабительных сборов, а также препарата аллохол, применяемого при болезнях печени.

Наружно используют и жгучую крапиву (*U. urens L.*), волоски которой содержат большое количество муравьиной кислоты. Жгучую и двудомную крапиву в запаренном или свежем виде применяют наружно при ревматизме мышц, миозитах, хронических артритах и невритах.

Молодые листья крапивы скармливают скоту и птице. Свиньям их запаривают, цыплятам — мелко нарезают. Вареные семена и листья крапивы способствуют повышению яйценоскости кур.

*Кровохлебка лекарственная (Sanguisorba officinalis L.)*, крово-хлебка аптечная. Корневища, корни содержат дубильные вещества пирогалловой группы — галловую и эллагалловую кислоты, катехин, галлокатехин; сапонины — сангвисорбин и потернин (до 4%); стерин; камферон; лейкоантоциан; витамины; фитонциды; красящие

вещества; следы эфирного масла; крахмал; минеральные соли и др. В листьях растения — витамины, эфирное масло; в плодах — алкалоиды.

Корневища с корнями применяют как вяжущее, противомикробное, кровоостанавливающее, противовоспалительное средство при желудочно-кишечных (острые энтероколиты и диарея), маточных, почечных кровотечениях, дизентерии (в случаях непереносимости сульфаниламидных лекарственных средств). Препараты кровохлебки эффективны против микробов сальмонеллезной и дизентерийной групп. Телятам отвар кровохлебки (1:10–1:20) назначают внутрь как вяжущее, кровоостанавливающее и потогонное средство в дозе 3–5 мл на 1 кг массы животного, при диспепсии — 1 стакан. Препараты дают 3–4 раза в день за 1 ч до кормления.

Корни и корневища кровохлебки (*Rhizoma et radix Sanguisorbae*) назначают внутрь в дозах: лошадям и крупному рогатому скоту — 20–40 г, мелкому рогатому скоту и свиньям — 5–15, поросятам и ягнятам — 1–3, собакам — 1–3 г.

*Пастушья сумка обыкновенная (Capsella bursa pastoris L.)*. Трава содержит рамногликозид гиссопина, бурсовую и органические кислоты, дубильные вещества, холин, ацетилхолин, тирамин, витамины, сапонины, алкалоиды, инозит, витамин К, фитонциды, эфирные масла, флавоноиды (диосмин), минеральные вещества; в семенах — жирное, аллилово-горчичное масло.

Трава пастушьей сумки усиливает тонус мышц матки и сужает периферические сосуды. Применяют в качестве кровоостанавливающего средства при маточных, легочных, носовых и желудочно-кишечных кровотечениях, атонии матки.

Отвар свежей травы применяют при гастрите, поносе, заболеваниях печени и сердца, наружно в виде примочек при ушибах, наружных кровотечениях. Сочетание настоя пастушьей сумки с подорожником и зверобоем дает положительный терапевтический эффект при лечении диареи у новорожденных телят.

Дозы травы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 15–60 г, мелким жвачным — 5–12, свиньям — 3–10, собакам — 0,5–2, птицам — 0,2–0,5 г.

Траву используют и в виде настойки и жидкого экстракта.

Экстракт пастушьей сумки жидкий (*Ectractum Bursae pastoris fluidum*) готовят на 70% -ном спирте (1:10) и применяют внутрь.

*Тысячелистник обыкновенный (Achillea millefolium L.)*. В наземных частях растения содержится 0,8% эфирного масла, а также смолы, дубильные и горькие вещества, аспарагин, нитраты, флавоноиды.

ды, органические кислоты, каротин, витамины, фитонциды, спирты. В его состав входят хамазулен (до 40%), криофиллен, пинены, цинеол, туйон, проазулен. В листьях имеется алкалоид ахиллеин, обладающий кровоостанавливающим свойством. Противовоспалительные свойства тысячелистника обусловлены действием дубильных веществ и эфирного масла. Применяют при легочных, маточных, носовых, желудочно-кишечных и наружных кровотечениях. Свежий сок и листья, а также сухие листья, замоченные в воде, — хорошее ранозаживляющее средство. Смесь тысячелистника и крапивы (в равных частях) останавливает кровотечение. Траву тысячелистника применяют при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастритов, язвенной болезни, диареи, дизентерии и др.), как отхаркивающее при катаре дыхательных путей, при маточных, желудочно-кишечных, носовых и других кровотечениях, для стимуляции выработки желудочного сока, желчеотделения и нормализации моторно-секреторной функции, ферментной активности и кислотного сычуга. При гастроэнтеритах у телят траву тысячелистника используют в виде настоя (1:10) 2–3 раза в день перед кормлением из расчета 2–5 мл (0,5–1 чайная ложка) на 1 кг массы животного.

Дозы травы внутрь: лошадям — 10–30 г, крупному рогатому скоту — 1–50, овцам и свиньям — 2–5, собакам — 1–2, курам — 0,2–0,5 г 2–3 раза в день. Спиртовую настойку (на 70%-ном спирте) назначают телятам при диспепсии в дозе 0,5–1 мл на 1 кг массы животного.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят траву тысячелистника применяют в виде настоя, отвара (1:10) или экстракта для возбуждения аппетита, улучшения пищеварения.

Телятам, переболевшим диспепсией, полезно назначать тысячелистник с отваром крапивы или полыни горькой. Тысячелистник входит в состав аппетитного, слабительного и других сборов.

Жидкий экстракт тысячелистника (*Extractum Millefolii fluidum*) готовят на 40%-ном спирте методом перколяции из травы тысячелистника.

*Спорынья (Claviceps purpurea Tulasne)*. Содержит шесть пар стереоизомерных алкалоидов (производных лизергиновой кислоты), пигменты, аминокислоты, азотсодержащие соединения, а также алкалоиды группы клавина (пенниклавин и др.), много жирного масла, сахар, эргостерин, при облучении переходящий в витамин D, желтые, красные пигменты и др.

Алкалоиды спорыньи сужают кровеносные сосуды и сильно сокращают гладкие мышцы, особенно матки. Наиболее активное действие на сократительную деятельность матки оказывают эрготоксин,



эрготамин, эргометрин. Спорынью применяют внутрь в виде микстур, порошков, болюсов, кашек, реже — настоя и отваров (менее эффективны).

Дозы спорыньи внутрь: лошадям — 12–25 г, крупному рогатому скоту — 15–50, мелкому рогатому скоту — 5–15, свиньям — 2–10, собакам — 0,5–20, птице — 0,2–0,5 г.

Экстракт спорыньи густой (*Extractum Secalis comuti spissum*) (список В) выпускают в ампулах по 1 мл. Применяют внутрь в виде микстур, болюсов, пилюль, кашек, растворов в дозах, приблизительно в 3–5 раз меньших, чем экстракт спорыньи.

Эрготин (*Ergotinum, Extractum Secalis comuti fluidum pro injectionibus*) (список В) содержит алкалоиды спорыньи в виде уксуснокислых солей. Действует и применяют как спорынью. Вводят под кожу.

Дозы: лошадям и крупному рогатому скоту — 5–15 мл, собакам — 0,5–1 мл.

Эрготал (*Ergotalum*) (список В) — смесь фосфорнокислых солей алкалоидов спорыньи. Действует так же, как и спорынья, но несколько быстрее и кратковременнее.

Дозы внутрь: коровам — 0,01–0,03 г, свиньям — 0,002–0,005, собакам — 0,0006–0,002 г.

Эргометрина малеат (*Ergometrini maleas*) (список В), или малеат 3-пропаноламида лизергиновой кислоты, повышает тонус мышц рогов матки и усиливает их сокращения, уменьшает просвет сосудов и останавливает маточное кровотечение.

Механизм действия эрготамина гидротартрата (*Ergotamini hydrotartras*) сходен с эргометрина малеатом. Применяется при тех же показаниях, что и спорынья. Назначают внутрь, подкожно и внутривенно.

**Растения, используемые в качестве диуретических и противотечных средств.** Диуретическими (мочегонными) называют средства, которые усиливают образование и выведение мочи из организма. Растительные диуретики содержат вещества, которые, раздражая, влияя на рецепторы сосудов почек, способствуют их расширению и усилению процессов фильтрации и экскреции. Одновременно с этим ряд веществ, например гидрохинон толокнянки и эфирные масла других растений, действуют антимикробно и противовоспалительно, чем выгодно отличаются от синтетических диуретиков.

**Береза повислая (*Betula verucosa Ehrh*).** Почки березы содержат 5-окси-7,4-диметоксифлавоны, эфирное масло (до 5,3%), состоящее из бетулена, бетулола, бетуленовой кислоты и нафталина. В листьях обнаружены бетулоретиновая кислота в виде бутилового эфира, ка-

ротин, аскорбиновая кислота (до 2,8%), сахар (левулеза), дубильные вещества (5–9%), гиперозид, 3-дигалактозид мирицитина, тритерпеновые спирты, сапонины (до 3,2%), флавоноидные соединения, эфирное масло. Кора березы содержит тритерпеновый спирт бетулин (или бетуленол), гликозиды, дубильные вещества, алкалоиды, эфирное масло и суберин. В березовом соке также много БАВ.

Отвары и настои почек и листьев применяют при холециститах, как желчегонное, при отеках сердечно-сосудистого происхождения, как мочегонное при болезнях мочевого пузыря. Спиртовым настоем березовых почек (1:10) лечат раны, ссадины, пролежни, ожоги, экземы, фурункулы. Березовые почки входят в состав сборов, применяемых при язве желудка, двенадцатиперстной кишки, камнях почек, а также как противоспазматическое, антигельминтное, отхаркивающее средство. Отвары березовых почек могут раздражать почки животных.

Почки березы (*Gemmae Betulae*) дают внутрь в дозах: лошадям — 10–40 г, крупному рогатому скоту — 5–15, свиньям — 5–10, собакам — 2–4 г.

Настойку березовых почек (*Tinctura Gemmae Betulae*) готовят на 90%-ном спирте (1:5). Назначают чаще мелким животным как желчегонное и мочегонное средство. Наружно применяют в виде компрессов при миозитах, плохо заживающих ранах, ссадинах, пролежнях. При диспепсии новорожденных телят применяют настойку березовых почек (1:10). Растворяют 4 мл настойки березовых почек в 10 мл кипяченой воды и дают внутрь.

Отвар березовых листьев (*Decoctum foliorum Betulae*) — витаминный напиток для молодняка (100 г измельченных и хорошо промытых листьев настаивают 3–4 ч в 1 л горячей воды, процеживают через 2 слоя марли и дают телятам по 1 стакану 2–3 раза в день перед выпашиванием молока).

Березовый сок (*Succus Betulae*) для ветеринарных целей консервируют соляной кислотой (0,3–0,5 мл на 100 мл сока) или неомидина сульфатом (1 млн ЕД на 10 л сока). Хранят при температуре 2–3°C. Дают телятам при диспепсии с момента появления первых признаков заболевания.

Применяют также как общеукрепляющее средство при анемиях, трофических язвах, фурункулезе.

Пленку бересты (верхнюю белую пленку коры березы) применяют для лечения фурункулов, абсцессов.

Активированный березовый уголь — карболен (*Carbolenum*) назначают при кормовых интоксикациях, отравлении алкалоидами,

солями тяжелых металлов, метеоризме, острым расширении желудка, колитах, повышенной кислотности желудочного сока. При отравлениях эффективна взвесь, состоящая из активированного угля (2 части), танина и магния окиси (по 1 части). Таблетки активированного угля чаще дают мелким животным.

Дозы внутрь: лошадям — 20–150 г, крупному рогатому скоту — 50–200, овцам — 10–50, свиньям — 5–10, собакам — 0,5–20, кошкам — 0,2–2,0, курам — 0,2–1,0 г 2–3 раза в день.

Деготь (*Pix liguida Betulae*) действует антимикробно, противопаразитарно, местно — раздражающе. Внутрь его используют в виде 10%-ной водной эмульсии в качестве противобродильного средства.

**Брусника** (*Vaccinium vitis idaea L.*). Листья содержат гидрохинон (до 6%), фенольный гликозид мелампсорин, салидрозид, арбутин (до 9%), метиларбутин (до 3%), дубильные вещества (до 10%), аскорбиновую, галловую, эллаговую, урсоловую, хинную и винную кислоты, флавоноиды и др. Кожица плодов содержит урсоловую кислоту. В зрелых плодах найдены каротиноиды, антоциановое соединение идеин, дубильные вещества, органические кислоты, в золе — марганец, в семенах — жирное масло.

Листья обладают вяжущим, желчегонным, противомикробным действием, снижают содержание сахара в крови. Листья брусники используют при почечных камнях, воспалении почечных лоханок, циститах в форме отваров и настоев, ягоды — при авитаминозах, желудочно-кишечных заболеваниях (при поносе, гастритах), диабете. Наружно сок ягод применяют при лишаях, чесотке. Антисептическое свойство ягод обусловлено наличием в них бензойной кислоты. Листья брусники дают животным в виде настоя (1:10) в дозах: крупным животным — 20–100 г, мелким животным — 10–20, собакам — 3–10 г.

**Можжевельник обыкновенный** (*Juniperas communis L.*). Во всех частях растения содержится эфирное масло (в ягодах — до 2%, в хвое — 0,19, в коре — до 0,5%). Основные компоненты эфирного масла — бициклические монотерпены (DL-пинен, камфен, сабинен и их производные), моноциклические терпены, бициклический сесквитерпен кадинен, смолы (до 90%). Плоды содержат до 40% инвертного сахара, около 9,5% смол, красящее вещество юниперин, жирное масло, органические кислоты; кора — до 8% дубильных веществ; хвоя — витамин С, много фитонцидов.

Действие можжевельника обусловлено эфирным маслом, которое, выделяясь преимущественно через почки, умеренно их раздражает, чем способствует увеличению диуреза; одновременно дезинфициру-

ются мочевые пути. После приема внутрь из плодов освобождается эфирное масло, которое раздражает слизистые оболочки желудка и кишечника, в результате чего усиливается перистальтика и секреция, расслабляются сфинктеры, выделяются газы. Эфирное масло действует антибактериально, противобродильно. Плоды можжевельника применяют в форме настоя в качестве мочегонного, дезинфицирующего мочевые пути, отхаркивающего и улучшающего пищеварение средства. Ягоды входят в состав мочегонных сборов. В небольшом количестве можжевельниковое эфирное масло выделяется бронхиальными и потовыми железами, действуя отхаркивающе. Отвар можжевельных ягод применяют при лечении воспалений желудочно-кишечного тракта у телят. Ягоды назначают в форме кашек, болюсов, настоев. Настои готовят 1:10, 1:20.

Дозы ягод внутрь: лошадям — 25–50 г, крупному рогатому скоту — 50–100, мелкому рогатому скоту и свиньям — 5–10, собакам — 1–3, курам — 0,2–0,5 г.

*Толокнянка обыкновенная* (медвежье ушко, *Arctostaphylos uva ursi* (L.) Spreng). Листья содержат арбутин, метиларбутин, пирогалловые дубильные вещества, органические кислоты, свободный гидрохинон, гиперозид, гидрохинон, кверцетин, изокверцитрин, мирицитрин, кверцитрин, мирецетин, эфирное масло, витамины.

Препараты толокнянки действуют антисептически главным образом в мочевыделительной системе, что обусловлено гидрохиноном, образующимся при гидролизе арбутина и выделяющимся с мочой (моча приобретает зеленую или темно-зеленую окраску); проявляют также мочегонное действие. Толокнянку применяют при заболеваниях почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей, при поносах, наружно — при гнойных язвах и ранах. Благодаря дезинфицирующему и диуретическому действию мочевые пути «отмываются» от продуктов воспаления и обеззараживаются.

Отвары и настои (1:10) имеют неприятный вкус. Лист толокнянки входит в состав различных лекарственных сборов. Дозы листьев толокнянки внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 20–50 г, мелкому рогатому скоту и свиньям — 5–15, собакам — 2–5, кошкам — 1–3, курам — 1–2 г.

*Хвощ полевой* (*Equisetum arvense* L.). Трава содержит сапонин, эквизетонин, алкалоиды никотин, эквизетрин (паллюстрин), минеральные вещества, изоэквизетрин, а также витамин С, каротин, органические кислоты (особенно много кремниевой кислоты), эфирное и жирное масла, дубильные вещества, горечи, смолы, флавоноиды, эквизетрин, лютеолин-7-глюкозид, лютеолин, ситостерол,

диметилсульфон и др. В спороносных частях растения много кремниевой кислоты и моногликозидов, агликонов.

Хвощ полевой ускоряет мочеотделение, обладает кровоостанавливающим, противовоспалительным и дезинфицирующим свойствами, способствует выведению из организма свинца. Из хвоща готовят экстракты, отвары, настои (1:10). Применяют как мочегонное средство при сердечной недостаточности, которая сопровождается застойными явлениями и отеками. Препараты полевого хвоща используют также в качестве дезинфицирующего, антигельминтного, ранозаживляющего и общеукрепляющего средства. Порошком сухой травы хвоща присыпают раны и язвы у животных.

Дозы внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 15–30 г, овцам и свиньям — 5–10, собакам — 1–2 г.

**Растения, применяемые при нарушении обмена веществ.** Растения влияют почти на все виды обмена веществ — витаминный, минеральный, углеводный, белковый, жировой и другие, оказывая прямое восстанавливающее действие за счет наличия этих веществ в своей структуре и косвенное — за счет активации процессов пищеварения, окислительно-восстановительных процессов и т. д.

**Растения, проявляющие антимикробное, противопаразитарное и противоопухолевое действие.** Целый ряд растений содержат различные антимикробные вещества, называемые фитонцидами (лук, чеснок и др.). Есть растения, из которых даже выделены антибиотические вещества, получившие название «растительные антибиотики». Например, из хинного дерева получен хинин, из шалфея — сальвин, из бессмертника — аренарин, из зверобоя — иманин. Естественно, что сами эти растения, как и многие другие, проявляют антимикробный эффект. И хотя этот эффект слабее, чем у синтетических химиотерапевтических средств, но при определенных патологиях его вполне хватает, чтобы купировать заболевания. Есть растения, действующие на эндо- (гельминтов) и эктопаразитов (вшей, блох, клещей). Среди растений довольно часто встречаются и такие, которые проявляют противоопухолевый эффект. К сожалению, из этого очень важного лекарственного арсенала в медицине и ветеринарии в основном используют растения, обладающие противоглистным действием.

**Растения, содержащие антимикробные вещества.**

*Лопух большой (Arctium lappa L.).* Корни содержат инулин (до 45%), протеин (до 12,3%), эфирное масло, дубильные вещества, белки, органические кислоты (пальмитиновая, стеариновая), систостерин, сигмастерин и др. В листьях обнаружены дубильные вещества, эфирное масло, слизи, витамины; в семенах — гликозид арктиит, гидроли-

зующийся на арктигенин и глюкозу; большое количество жирного масла, в состав которого входят глицериды линолевой и олеиновой кислот.

Лопух обладает мочегонным и потогонным действием. Его применяют при камнях в мочевом пузыре и почках, гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Свежие листья лопуха большого обладают антибактериальными свойствами. Их применяют наружно при фурункулезе, стоматите. Сухие листья перед применением размачивают в теплой воде. Корни лопуха используют в форме мазей и отваров при лечении ран. Широко применяют мазь, которую готовят следующим образом: 75 г измельченного свежего корня лопуха настаивают в течение 24 ч в теплом месте в 200 мл растительного масла, затем состав кипятят 15 мин и процеживают. Настой корня лопуха эффективен как мочегонное средство. Дозы внутрь: крупным животным — 0,04 г на 1 кг массы животного, мелким животным — 0,06 г на 1 кг массы.

*Лук репчатый (Allium cepa L.).* В зависимости от сорта в луковичках содержится до 20% сухого вещества, до 4,5% белка, до 14% сахаров, эфирное луковое масло, которое придает ему остроту, фитин, ферменты, сапонины, минеральные соли, богатые серой соединения, витамины, органические кислоты.

Фитонциды лука действуют бактерицидно даже на споры возбудителя сибирской язвы. Например, выделенное из лука кристаллическое вещество убивает микробы в разведении 1:100 000. Спиртовая вытяжка лука стимулирующе действует на сердечную деятельность, гладкие мышцы и секреторную функцию желез пищеварительного тракта. Животным препараты лука применяют внутрь для возбуждения аппетита, нормализации деятельности органов пищеварения, усиления сократительной функции преджелудков, при гипотонии и атонии кишечника, для подавления гнилостных и бродильных процессов в кишечнике, лечения трихомонадных кольпитов. Лук — общеизвестное средство лечения цинги. Он обладает антигельминтным действием.

Настой из репчатого лука также обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим действием по отношению ко многим микроорганизмам.

Свежую кашку из лука или сок применяют для лечения ран, ожогов, обморожений, ускорения созревания абсцессов. С этой целью свежеподготовленной кашкой лука, разбавленной 1:50–1:100 изотоническим раствором натрия хлорида, пропитывают стерильные марлевые салфетки и накладывают их на рану. Чтобы предотвратить улетучивание фитонцидов, рану закрывают защитной повязкой.

Дозы лука внутрь: крупному рогатому скоту — 30–60 г, мелкому рогатому скоту — 15–30 г.

Аллилчеп (*Allilcepum*) — спиртовая вытяжка из репчатого или зеленого лука (1,6–2:10). Применяют при атонии кишечника, коликах с наклоном к запору.

Аллилглицер (*Allilglycerum*) готовят из сгущенной вытяжки лука, смешанной с глицерином (1:1). Обладает сильным фитонцидным свойством.

*Сфагнум (Sphagnum L.)*. Мох содержит тритерпеновые соединения, гликозид, фенолоподобное вещество сфагнол, пигменты, пектины, сахар и смолы.

По-гречески «сфагнос» — губка. Мох называли так за его способность хорошо впитывать воду. Позже в нем обнаружили сфагнол — вещество, убивающее бактерии. Сфагнум обладает также высоким газопоглотительным свойством.

*Тимьян ползучий* (чабрец, *Thymus serpyllum L.*). Трава содержит эфирные масла (до 1,7%), дубильные вещества, горечи, камедь, тритерпеноиды, флавоноиды, гликозиды и минеральные соли.

Механизм действия чабреца связывают в основном с тимолом, который бактерицидно действует на кокки, грибки, ленточные гельминты, власоглавы, менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Препараты чабреца применяют в качестве отхаркивающего, успокаивающего, антисептического, противосудорожного, болеутоляющего средства, при заболеваниях дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, суставов, почек, мочевого пузыря, как мочегонное и потогонное средство. Жидкий экстракт из травы чабреца входит в состав пертусина, который применяют при бронхитах и других заболеваниях верхних дыхательных путей.

Дозы травы чабреца внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 20–60 г, овцам и свиньям — 10–15, собакам — 2–5 г.

*Чеснок посевной (Allium sativum L.)*. Содержит до 0,3% гликозида аллина, который под влиянием фермента аллиназы превращается в аллицин, пировиноградную кислоту и аммиак. Эфирное масло имеет своеобразный запах. Обнаружены также жирное масло, фитостерины, азотсодержащие вещества, витамины С и D, фитонциды, полисахариды, минеральные вещества.

Чеснок усиливает секреторную деятельность пищеварительного аппарата, улучшает аппетит, перевариваемость пищи, задерживает гнилостные процессы в кишечнике, уменьшает интоксикацию, обладает противоглистным, мочегонным, антисептическим и болеутоляющим действием. Фитонциды чеснока используют для лечения гнойных ран и язв.

Дозы чеснока внутрь: крупному рогатому скоту — 30–60 г, овцам и козам — 15–30 г.

При желудочно-кишечных заболеваниях телят можно применять и спиртовую настойку чеснока, для приготовления которой 200 г измельченного чеснока заливают 1 л спирта-ректификата. Смесь настаивают в течение 12–14 дней при комнатной температуре. Молодняку дают 2–3 раза в день перед выпаиванием молозива в дозе 0,3–0,5 мл на 1 кг массы животного, предварительно разбавив водой в соотношении 1:4–1:5.

Спиртовую настойку из луковиц чеснока применяют внутрь в дозах: крупному рогатому скоту — 20–30 мл на 1 кг массы животного, овцам — 5–25, собакам — 1–3, поросятам — 0,1–0,2 мл на 1 кг массы.

Аллилсат (*Allilsatum*) — спиртовая вытяжка из чеснока. Ее назначают внутрь по 10–15 капель на молоке 2–3 раза в день для подавления процессов гниения и брожения в кишечнике при атониях, коликах, энтеритах. Наружно чеснок в виде кашицы на 0,85% -ном растворе натрия хлорида (1:50–1:100) применяют в качестве бактерицидного средства для ускорения заживления ран.

Для профилактики и терапии болезней молодняка чеснок назначают в виде экстракта, для чего в 1 л изотонического раствора натрия хлорида помещают 100 г растертого чеснока. Смесь тщательно взбалтывают.

Дозы внутрь: телятам и жеребятam — 3–5 мл на 1 кг массы животного, ягнятам, козлятам и поросятам — 2–3 мл на 1 кг массы 2–3 раза в день за 15–20 мин до кормления.

**Растения, обладающие противопаразитарным действием.** Синтетические противопаразитарные средства подразделяются на химиопрепараты, куда входят антигельминтные средства и акароинсектициды — средства против вредных членистоногих насекомых и клещей. Аналогично можно подразделить и растения.

Антигельминтные средства условно подразделяют на растительные, неорганические, органические и комбинированные. Растительные антигельминтики являются старинными народными средствами, не утратившими своего значения и в настоящее время. Механизм действия активных веществ растений на гельминты разнообразен. Они могут нарушать процессы нервно-мышечной регуляции (ареколин, никотин, эметин), переваривать тегумент живых гельминтов (БАВ пижмы), действовать как протоплазматические яды (БАВ папоротника) и по-другому воздействовать на паразитов. Ряд этих растений одновременно обладает и акароинсектицидным действием.



*Мать противоглистная* (лекарственная, *Chenopodium anthigelmiticum* L.). В околоплодниках и зеленых верхушках мари содержится эфирное масло, состоящее из аскаридиола — вязкой жидкости с температурой кипения 83°C. В составе масла имеются также *n*-цимол, *l*-лимонен,  $\alpha$ -терпинен и сильвестрен. Из мари противоглистной получают эфирное масло — хеноподиевое, являющееся эффективным антигельминтиком. В натуральном виде в качестве антигельминтика можно применять верхушки растения.

Хеноподиевое масло (*Oleum Chenopodii*) — жидкость желтого цвета, неприятная на вкус. Местно раздражает слизистые оболочки. В кишечнике легко всасывается. В больших дозах у крупных животных вызывает угнетение, а у собак и кошек — судороги и ослабление сердечной деятельности и дыхания.

Применяют как антигельминтик внутрь при аскаридозе и анкилостомидозе в дозах: лошадям — 4,0–12 мл, собакам — 0,05–0,5 (1–5 капель), кошкам — 0,03–0,2 мл (1–2 капли). Через 2–3 ч назначают слабительное (обязательно!).

*Папоротник мужской* (щитовник мужской, *Dryopteris filix mas* L., *Schott. Aspidum filix mas* Sw.). Корневище мужского папоротника содержит производные флороглюцида: филиксовую (филицин) и флавоспидовую кислоты, аспидиол, альбаспидин, флавоноиды; эфирное и жирное масло; дубильные вещества; горечи; крахмал; сахарозу и др. Производные флороглюцида — протоплазматические яды. Они губительны для цестод, некоторых трематод и моллюсков.

Применяют корневище мужского папоротника внутрь в порошках, пилюлях, болюсах, кашках.

Дозы: лошадям — 50–150 г, крупному рогатому скоту — 100–250, мелкому рогатому скоту — 20–60, свиньям — 20–50, кошкам — 2–5, гусям — 3–6 г.

Густой экстракт из корневищ мужского папоротника (*Extractum Filicis maris spissum*) удобен тем, что его долго можно хранить. Дозы его в 6–10 раз меньше, чем дозы корневища. Содержание активного вещества — 26–28%.

Активность экстракта повышается, если его назначать вместе со скипидаром и четыреххлористым углеродом или в растительном масле. Истощенным и ослабленным животным лечебную дозу экстракта папоротника вводят за 2–3 приема.

Филиксан (*Filixanam*) — сухой экстракт корневища папоротника (список Б). Испытан при фасциозе и мониезиозе овец и крупного рогатого скота, цестодозах собак, овец, лисиц, песцов и водоплавающей птицы.

Филицилен (*Filicilenum*) — очищенный активный препарат из корневища мужского папоротника. Активность его в 2 раза выше, чем экстракта. Дозы: мелкому рогатому скоту и свиньям — 0,5–3,0 г, собакам — 0,2–2,5, кошкам и кроликам — 0,3–0,5, курам — 0,1–1,0 г на 1 кг массы животного.

Фикасин (*Ficacinum*) — комплексный препарат. Выпускают в виде гранул. Применяют при цестодозах уток и гусей в смеси с кормом групповым способом в дозе 0,8–1 г на 1 кг массы птицы.

*Полынь цитварная* (дармина, *Artemisia cina Berg.*). Цветочные корзинки цитварной полыни, неправильно называемые «цитварное семя» (*Flores cinae*), содержат до 7%, а листья и молодые стебли — до 5,41% сесквитерпенового лактона сантонина, являющегося основным действующим веществом. Кроме того, в сырье содержится эфирное масло. Указывается на содержание в цветочных корзинках бетаина, холина, яблочной и уксусной кислот, горьких и красящих веществ.

«Цитварное семя» — эффективное противогельминтное средство, что обусловлено наличием сантонина, губительно действующего на круглых гельминтов. Содержащийся в эфирном масле цинеол обладает значительным бактерицидным действием в отношении кокковых форм микробов (стафилококков, стрептококков и др.). Эфирное масло применяют наружно при лечении ревматизма, невралгии.

Гвайазулен, получаемый из эфирного масла цитварной полыни, действует противовоспалительно, ослабляет аллергические реакции, усиливает регенеративные процессы.

*Тыква обыкновенная* (*Cucurbita pepo L.*). Семена содержат эфирное масло, фитостерин (кукурбитол), салициловую кислоту, смолу, в состав которой входит оксистеротиновая кислота, сахар, белок, фитин, витамины и другие вещества. Мякоть плодов содержит каротин, витамины, сахара, пектины, минеральные соли и др.

Семена тыквы используют как антигельминтное средство. Птице и собакам тыкву дают в виде кашицы при цестодозах.

**Растения, применяемые для борьбы с вредными насекомыми и клещами.** Растительные акароинсектициды занимают значительное место в арсенале средств, используемых для борьбы с эктопаразитами. Пиретроиды, полученные из некоторых видов ромашек, обладая высокой эффективностью, значительно менее токсичны, чем различные химические соединения.

*Пижма обыкновенная* (*Tanacetum vulgare L.*). Цветочные корзинки содержат эфирное масло, главными компонентами которого являются бициклические терпеновые кетоны, камфора, борнеон, пинен, а также органические кислоты, дубильные вещества, смолы, жирное

масло, горькие вещества (танацетин), каротин, аскорбиновую кислоту, значительные количества микро- и макроэлементов, флавоноиды и др. В сухой траве имеется танацетин, ацетиленовые соединения (полины), антрацены, пинены, флуоратрен; в листьях — углеводород вибурнин, витамины, следы алкалоидов.

Пижма обладает желчегонным действием. Применяют при лечении гепатитов, холециститов и при других заболеваниях желчного пузыря. Как спазмолитическое средство ее соцветия используют при колитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при злокачественных опухолях, в качестве мочегонного и кровоостанавливающего средства.

Пижму применяют в виде настоев (1:10; 1:20). Настои (20 г цветков пижмы на 1 л кипятка) выпаивают телятам при диарее по 50 мл 3 раза в день за 30 мин до кормления.

Экстракт из цветков и листьев пижмы обладает хорошим антигельминтным свойством при некоторых гельминтозах лошадей и собак.

Цветки и листья обладают также инсектицидным действием. Настои пижмы применяют для борьбы с клопами, тараканами, мухами. В помещениях, где проведено опыление дустами пижмы, мухи погибают через 15–20 мин.

Отвары из высушенных соцветий пижмы обыкновенной применяют при нематодозах лошадей. Настои и отвары рекомендуют также при желудочно-кишечных расстройствах телятам в дозах 200–250 мл за 30–40 мин перед кормлением. Настои из цветков увеличивают амплитуду сердечных сокращений, повышают тонус тонкого кишечника и матки. Наружно пижму применяют для лечения гнойных язв, ран, чесотки.

*Пиретрумы* (инсектицидные ромашки, *Pyrethri insecticidi*). К инсектицидным ромашкам принадлежат три вида: кавказская, персидская и далматская.

Соцветия и трава всех трех видов инсектицидных ромашек содержат эфирное масло (до 0,4%), пиретрины — сложные эфиры. Последние содержатся во всех частях растения, но больше в соцветиях (0,2–1,5%).

Действующие вещества — инсектицидные соединения — пиретрины и цинерины. Препараты пиретровых ромашек — пиретрум (порошок корзинок) и флицид применяют в борьбе с насекомыми (мухами, комарами, вшами, клопами, тараканами). Пиретрум применяют также для лечения чесотки и при гельминтозах. Пиретрины I и II по своим действиям сходны. Они примерно одинаково токсичны для насекомых, но пиретрин II менее стоек и быстро теряет свою активность.

Лекарственные препараты готовят главным образом из далматской и кавказской ромашек.

*Черемуха обыкновенная (Padus racemosa (L). Gilib J).* Листья и ветви содержат флавоноиды, гликозид пруназин, дубильные вещества, смолы, камеди, эмульсии, дубильные кислоты, ядовитое масло, подобное миндальному, эфирное масло, изоамиламин, триметиламин, кверцетин, цианидин, яблочную, лимонную, кофейную, синаповую и феруловую кислоты; кора и семена — амигдалин, при гидролизе которого получают гликозид пруназин; в плодах найдены дубильные вещества, сахар, фитонциды, яблочная и лимонная кислоты, эфирное масло. Семена, цветы, листья и кора содержат гликозид амигдалин, из которого выделяют синильную кислоту. В состав плодов, цветков и листьев входит бензойный альдегид, обладающий сильным фитонцидным действием.

Кору, цветки и плоды используют как вяжущее средство при расстройствах желудочно-кишечного тракта (противодиарейное), которое обусловлено наличием в них дубильных веществ. Отвар черемухи применяют с профилактической целью при диспепсии молодняка и гастроэнтеритах.

Отвары коры готовят в концентрации 1:20 (50 г коры на 1 л воды) и дают по 1–2 стакана в один прием перед каждым выпаиванием молока. Отвары из ягод черемухи (50–100 г сухих дробленых плодов 5–10 мин кипятят в 1 л воды) дают молодняку по 100–200 мл за 1 ч до выпаивания молока. Хранят их в стеклянной посуде до 4 суток.

При болезнях глаз используют водный настой из цветов. Из свежих цветов путем перегонки получают «черемуховую воду», которую применяют для примочек при болезнях глаз. Препараты черемухи эффективны при трихомонадных кольпитах. Плоды черемухи назначают при дизентерии, колитах, гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, против мух, вшей и других паразитов. Фитонциды черемухи губительно действуют на иксодовых клещей.

**Растения с противоопухолевыми свойствами.** Растения, проявляющие противоопухолевое действие, применяются с профилактической и лечебной целями. Как уже сообщалось ранее (см. раздел: «Побочное действие лекарственных средств»), ряд витаминов, таких как аскорбиновая кислота, токоферол, каротин и др., проявляют выраженное антимуtagenное действие. В то же время установлено, что более 80% мутагенов провоцируют развитие опухолей. Поэтому растения с высоким содержанием указанных витаминов в определенной мере оказывают противоопухолевый эффект. Другие растения

проявляют прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Их используют в качестве дополнительных лечебных средств.

*Безвременник великолепный (Colchicum speciosum)*. Содержит алкалоиды колхицин, колхамин (омаин) и другие, эфирное масло, витамины, органические кислоты.

Установлено противораковое влияние колхицина — одного из типичных кариокластических ядов. Получено около 100 аналогов и производных колхицина, в том числе колхамин (омаин), который менее токсичен, чем колхицин, а по противобластомной активности не уступает ему.

При опухолевых процессах эффективна комбинация колхицина, дезоксикортикостерона ацетата и аскорбиновой кислоты. Выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, содержащих по 1 мг колхицина.

*Девясил высокий (Inula helenium)*. Корневище и корни содержат эфирное масло (до 3%), инулин (до 44%), алкалоиды, стерины; листья — горечь алантопикрин, сапонины, витамин Е, камеди, смолы, оксикоричные кислоты, флавоноиды и другие соединения.

При злокачественных и доброкачественных опухолях применяют отвар корневища и корней девясила высокого (1:10). Назначают собакам по 2 столовые ложки, кошкам — по 1 десертной ложке 3–4 раза в день. Дозы порошка собакам — 0,2 г, кошкам — 0,05 г 3 раза в день.

Корневища растения применяют как отхаркивающее, а также при трахеитах, гастроэнтеритах, диспепсиях, как кровоостанавливающее средство, при инъекционных и вирусных диареях новорожденных животных в комбинациях с противомикробными средствами, как желчегонное и мочегонное.

*Зверобой продырявленный (обыкновенный, Hypericum perforatum L.)*. Трава содержит красящее вещество гиперидин, флавоноиды, гиперозид, рутин, кверцетин, мирицетин, лейкоантоцианы, дубильные и смолистые вещества, эфирное масло, сапонины, витамины и др.

Трава зверобоя действует кровоостанавливающе, противовоспалительно, мочегонно, антигельминтно, вяжуще, противомикробно. Обладает желчегонными свойствами, способствует регенерации тканей, ускоряет работу пищеварительных желез, сердца, сужает сосуды, повышает артериальное давление, проявляет антидепрессивный эффект. Установлено, что гиперидин зверобоя улучшает клеточное дыхание, обладает противоопухолевой активностью. Используют зверобой в форме настоя травы, настойки, очищенных фитонцидных препаратов (иманина и новоиманина) и других лекарственных форм.

Настой зверобоя (*Iniusum herbae Hypericum*) готовят 1:10–1:20. Применяют внутрь в качестве вяжущего и антисептического средства при диспепсиях, гастритах, острых и хронических колитах. Наружно применяют при стоматитах, фарингитах, а также для примочек на раны и при других заболеваниях.

Доза травы зверобоя внутрь: лошадям и крупному рогатому скоту — 20–60 г, овцам и свиньям — 10–20, собакам — 3–8, курам — 1–2 г 2–3 раза в день. Рекомендуется применять зверобой в форме отвара (1:10) как вяжущее и противовоспалительное средство при поносах, бронхитах и воспалениях легких. Трава зверобоя входит в состав многих желудочных сборов.

*Чага* (березовый гриб, *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil.). Содержит органические кислоты, полисахариды, стероидные, птериновые соединения, тритерпеноид, инотодиол, флавоноиды, незначительное количество алкалоидов, имеются смолы, минеральные вещества, темно-окрашенные водорастворимые пигменты, при гидролизе которых получают ароматические оксикислоты, птерины (пигменты), в основе которых лежит конденсированная гетероциклическая система пиримидо-пирилина и др.

Лечебное действие чаги связано с комплексом полифенольных соединений. Применяют при язвенной болезни, гастрите, диспепсии телят, болезни легких и других органов. Добавление чаги в рацион стимулирует рост поросят-сосунков. В народной медицине используют как противоопухолевое средство. Назначают в форме таблеток, настоев, сухого и полусухого экстракта бефунгина.

Бефунгин (*Befunginum*) благоприятно действует на процессы метаболизма, способствует рубцеванию язвы желудка, двенадцатиперстной кишки. Применяют при хронических гастритах, для прироста массы молодняка.

*Чистотел большой* (*Chelidonium majus* L.). Все растение содержит: 2–3% алкалоидов (хелидонин, гомохелидонин, метоксихелидонин, сангвинарин, хелеритрин, протопин, аллокритопин, берберин, коптизин и др.), каротин (5–10 мг %), эфирное масло (0,015%), органические кислоты, сапонины, горькое вещество хелидоксантин, аскорбиновую кислоту (83,4–171 мг %), семена — холин и жирное масло (до 60%). В клинической практике используют спазмолитическое, желчегонное, противовоспалительное, диуретическое, слабительное, болеутоляющее, противоревматическое влияние препаратов чистотела.

Алкалоид чистотела хелидонин по действию подобен морфину.

Траву, корни и свежий сок применяют для лечения кожных болезней, доброкачественных и злокачественных опухолей, трудно

заживающих ран. Алкалоиды хелидонин, гомохелидонин и метоксихелидонин задерживают рост опухолей. Траву, свежий сок, настойку, экстракт, мази чистотела используют для лечения бородавок, папиллом, опухолей кожи, лимфосаркомы влагалища, аденокарциномы молочной железы. Мази готовят из 20 мл сока и 80 мл внутреннего животного жира. Наносят их на пораженные участки кожи 3 раза в день. Для приготовления настоя одну столовую ложку травы заливают одним стаканом кипятка, настаивают в течение 1 ч и процеживают. Назначают собакам по 1 столовой ложке, кошкам по одной чайной ложке 3–4 раза в день. Настойку 20% -ную на 40% -ном спирте назначают собакам по 10 капель, а кошкам по 1–2 капли 2 раза в день. Аналогично применяют свежий сок чистотела.

**Растения, применяемые при укусах змей и насекомых.** Укусы змей и насекомых случаются в полевых условиях, поэтому знать растения, которые могут помочь в таких ситуациях, весьма полезно.

Свойствами, уменьшающими боль при укусах насекомых (комаров, пчел, ос и др.), обладают многие растения и прежде всего те, которые проявляют противовоспалительное действие (алоэ, подорожник и др.). Некоторые растения значительно уменьшают боль и продлевают время, необходимое, чтобы обратиться за квалифицированной помощью при укусах змей.

*Мытник болотный (Pedicularis palustris L.), мытник хохлатый (P. comosa L.), мохнатоколосковый (P. dasystachus Schrenk)* и другие (около 120 видов). В мытнике болотном обнаружен гликозид аукубин (ринантин) и следы алкалоидов, флавоноиды.

Используют мытник как антипаразитарное средство. Обладает также кровоостанавливающим и диуретическим действием. Отвар из мытника болотного применяют для уничтожения гнид, вшей, мух. Наружно он эффективен при слабозаживающих ранах. Галеновые формы мытников мохнатоколоскового и хохлатого применяют в дозе 0,1–0,2 г на 1 кг массы животного в качестве кардиотонического средства.

*Портулак огородный (Portulacaoleracea L.).* Растение содержит белки, сахара, жиры, слизистые и смолистые вещества, органические кислоты, минеральные соли, гликозиды, алкалоиды и витамины А и С. Обладает противовоспалительным и мочегонным свойствами. В китайской народной медицине его назначают при артритах, болезнях печени, почек, бактериальной дизентерии, параличах инфекционного происхождения и как противоядие при укусах ядовитых змей и насекомых. Семена применяют в виде примочек при чесуйчатом лишае.

*Синяк обыкновенный (Echium vulgare L.).* Содержит сапонины и алкалоиды (циноглоссин, холин, косолидин, консолицин). Ядовит. В народной медицине применяют от укусов ядовитых змей. Водный настой (1:20) используют как отхаркивающее и успокаивающее средство при кашле.

*Таволга вязолистная* (лабазник вязолистный, *Filipendulaulmaria (L.) Maxim.*). Свежие листья содержат аскорбиновую кислоту; цветки, стебель и корневище — эфирное масло, которое состоит в основном из метилсалицилата; имеются также желтое красящее вещество, гликозид спиреин, ванилин, фитонциды. Корневище содержит дубильные вещества пирокатехиновой группы, надземная часть — дубильные вещества пирогалловой кислоты, гликозид гаутерин, салициловую кислоту и салициловый альдегид, витамины, небольшое количество алкалоидов и кумаринов, а также воск, терпен, эфир и гелиотропин.

Траву и цветки лабазника применяют как вяжущее, мочегонное и потогонное средство. В народной ветеринарии корни лабазника используют как антигельминтное средство. Его 20%-ная настойка на 20%-ном спирте обладает антибактериальным действием. Она ускоряет заживление язв, ран, ожоговой поверхности, уменьшает раздражение при укусах ядовитых насекомых.



### 3. ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ И РЕЦЕПТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

---

**П**од лекарственной формой понимают лекарственное вещество (одно или несколько), которому специальной технологической обработкой придана определенная форма. По агрегатному состоянию основные лекарственные формы могут быть классифицированы следующим образом:

- 1) плотные лекарственные формы: порошки, сборы, таблетки, драже, гранулы, капсулы, глазные пленки;
- 2) мягкие лекарственные формы: мази, линименты, пасты, каши, болюсы, суппозитории, пластыри;
- 3) жидкие лекарственные формы: растворы, микстуры, суспензии, эмульсии, настои, отвары, настойки, экстракты, новогаленовые препараты;
- 4) аэрозоли.

#### 3.1. ТЕХНОЛОГИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

##### 3.1.1. ПОРОШКИ

Порошок (*pulvis*) — лекарственная форма в виде сыхого, сыпучего вещества для наружного и внутреннего применения или изготовления других лекарственных форм. Получают путем механического измельчения твердых лекарственных форм и сырья. По составу порошки делят на простые, в состав которых входит одно лекарственное вещество, и сложные, состоящие из двух и более веществ. Порошки могут быть разделенными (дозированные в отдельных упаковках) и неразделенные (без разделения на отдельные дозы). По сте-

пени измельчения различают порошки мельчайшие (*Pulveris subtilissimus*, диаметр частиц 0,12 мм), мелкие (*P subtilis*, 0,15 мм), среднемелкие (*P. tenuis*, 0,19 мм), среднекрупные (*P. modicus*, 0,33 мм), крупные (*P. grossus*, 0,6 мм) и очень крупные (*P. grossimus*, 3 мм).

Как правило, мельчайшие порошки применяют для припудривания ран, нанесения на слизистые оболочки и т. п.; мелкие — для припудривания кожи; мелкие и среднемелкие — для приема внутрь; среднекрупные, крупные и очень крупные — для приготовления растворов.

Масса дозированного порошка в ветеринарной практике составляет в среднем 0,5 г (от 0,2 до 2 г) для мелких животных и 5 г (от 1 до 20 г) — для крупных.

Если в порошок выписывают ядовитые и сильнодействующие вещества, то к ним добавляют индифферентные вещества для увеличения массы порошка. К порошкам из растительного сырья, если их масса менее 0,05 г, также добавляют индифферентные вещества.

Лекарственные вещества, вводимые в порошок согласно рецепту, измельчают в ступке круговыми движениями пестика, причем сначала измельчают крупнокристаллические вещества, затем — мелкокристаллические. Легко распыляющиеся средства добавляют в порошок в последнюю очередь.

При растирании трудноизмельчаемых веществ (камфора, ментол, фенилсалицилат и др.) для облегчения процесса на 1 г сухого вещества добавляют 10–15 капель 96%-ного спирта.

В целях стандартизации порошков по степени дисперсности измельченную массу просеивают через сито с определенным диаметром отверстий. Например, для приготовления мельчайших порошков применяют сито № 1, мелких — № 2, среднемелких — № 3, среднекрупных — № 4, крупных — № 5 и очень крупных — № 6.

При изготовлении порошков сложного состава после измельчения компонентов приступают к их смешиванию.

В зависимости от количественных соотношений лекарственных веществ в рецепте различают смеси, в которых вещества прописаны примерно в равных количествах, и смеси, в которых количества веществ сильно различаются.

В первом случае порядок смешивания определяется физическими свойствами компонентов; во втором, когда соотношение отдельных ингредиентов в порошке составляет 1:20 и выше, смешивание производят по принципу — от меньшего к большему. Однако если масса порошка небольшая, разрешается одновременное измельчение и смешивание всех компонентов.

Следует помнить, что при измельчении лекарственных веществ в ступках возможны их потери за счет втирания в поры, поэтому перед смешиванием всех компонентов рекомендуется затереть поры ингридиентом, входящим в порошок в максимальном количестве.

Некоторые вещества (тальк, крахмал, лycopодий и др.) сами имеют высокую степень дисперсности, поэтому их можно вводить в смеси лекарственных веществ без предварительного измельчения.

Массу порошка разделяют на отдельные дозы при помощи ручных аптечных весов, но при изготовлении большого количества одинаковых по массе порошков можно использовать механические дозаторы.

Следующим технологическим этапом является упаковка. Порошки упаковывают, как правило, в бумажные капсулы, которые готовят из прямоугольных кусочков бумаги (пергамента) размером 7,5×10 см, отогнув по длине полосу 0,5–0,7 см. Капсулы помещают в пакет и отпускают из аптеки. Порошки, не разделенные с летучими веществами, отпускают во флаконах с притертыми пробками. Для отпуска порошков используют также специальные пакеты из полиэтиленовой пленки. Следует заметить, что в такой упаковке из-за газопроницаемости пленки нельзя отпускать йод, камфору и другие летучие соединения.

Иногда в рецепте указано, что лекарство должно быть отпущено в желатиновых капсулах. При этом преследуют различные цели: прохождение лекарства в кишечник, минуя желудок с разрушительным действием желудочного сока (панкреатин); маскировка неприятного вкуса или запаха (хинин) и т. д.

Капсулы желатиновые (*capsulae gelatinosae*) готовят заводским способом на основе желатина. Различают 7 номеров капсул (с 1 по 7), которые вмещают соответственно от 0,1 до 1,5 г порошкообразных веществ.

### **3.1.2. СБОРЫ**

Сборы (*species*) — смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного сырья, иногда с добавлением солей или эфирных масел. Это одна из самых древних лекарственных форм, используемых человеком. До настоящего времени сборы сохраняют свое значение и имеют широкую популярность из-за ряда положительных качеств (дешевизна, простота приготовления и т. д.).

Сборы в основном готовят на фармацевтических предприятиях. Сырье, входящее в состав сбора, измельчают отдельно, в том числе листья, траву — на специальных траворезках. Корни и корневища

режут на корнерезках, а затем измельчают на мельницах. При этом листья, цветы, трава и т. д. должны иметь размер частиц в пределах 4–6 мм, стебли, корни и корневища — не более 3 мм, плоды и семена — не более 0,5 мм. Цветы (за исключением липового цвета, коровяка и ромашки аптечной) используют цельными.

После измельчения сырье освобождают от пыли, просеивая через сито с отверстиями 0,2 мм. Технология приготовления сбора сводится к тщательному смешиванию предварительно измельченного сырья до получения однородной смеси.

При включении в состав сборов соли из нее готовят насыщенный раствор, которым опрыскивают растительный материал, затем перемешивают его и высушивают при температуре 40–60°C. Эфирные масла добавляют к готовым сборам в виде раствора в 95%-ном спирте в соотношении 1:10. Таким раствором опрыскивают из пульверизатора готовое сырье и высушивают при комнатной температуре.

Сборы отпускают по 50, 100, 150 и 200 г в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой. На этикетке указывают состав сбора и способ употребления.

Перспективная форма выпуска сборов — прессованные сборы в виде брикетов (*briketta*). Для облегчения дозирования каждая плитка разделена на соответствующее количество частей, отвечающее равным дозам.

Следует заметить, что официальна лишь одна пропись — сбор противоастматический (*Species antiastmaticae*). В его состав входят листья красавки — 2 части, листья белены — 1 часть, листья дурмана — 6 частей, натрия нитрата — 1 часть. Выпускают сбор в форме порошка (в упаковке по 80 г) и в виде сигарет (по 20 шт.) под названием «Астматол». Такой сбор применяют при бронхиальной астме. Рекомендуют сжечь 0,5 чайной ложки порошка и дышать образовавшимся дымом или выкурить сигарету указанного состава.

Многочисленные прописи сборов регламентируются лишь техническими условиями (ТУ), утвержденными различными министерствами и ведомствами. Поэтому сборы, выпускаемые фармацевтической промышленностью и реализуемые в аптеках, неоднотипны по составу и условно различаются по номерам. Например, сбор, включающий лекарственные растения, рекомендуемые при заболеваниях органов дыхания, называется «грудной чай». В зависимости от состава выпускается 6 рецептов этого сбора (грудной чай № 1–6). Существует 3 рецепта желчегонного чая, 9 — желудочного и т. д.

В то же время «Регистр лекарственных средств России» (7-е изд., 2000 г.) включает монопрепараты высушенных лекарственных рас-

тений, которые фармацевтическая промышленность выпускает в коробках с определенной массой препарата. Например, валерианы корневища с корнями (*Rhizomatis cum radicibus Valerianae*) — пачки по 100 г; лист крапивы (*Folium Urticae*) — пачки по 50 г; цветки ромашки (*Flores Chamomillae*) — пачки по 100 г; трава чабреца (*Herbae Serpylli*) — пачки по 100 г и т. д.

### 3.1.3. ТАБЛЕТКИ

Таблетки (*tabulettae*) — официальная твердая лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных средств.

Подавляющее количество таблетированных лекарственных препаратов, выпускаемых фармацевтической промышленностью, готовят методом прессования, однако 1–2% общего объема таблеток — методом формирования масс. Это тритурационные таблетки. В частности, таким способом выпускают таблетки нитроглицерина массой 0,0005 г.

Благодаря ряду положительных качеств (малый объем, точное дозирование, удобство хранения и т. д.) таблетки получили широкое распространение. Наша промышленность выпускает более 500 таблетированных форм лекарственных препаратов. Ежегодно этот перечень активно расширяется.

По внешнему виду таблетки — пластинки с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Размер их колеблется от 3 до 25 мм в диаметре, масса (от 0,05 до 0,6 г) определяется в основном дозировкой, но определенную роль играет присутствие вспомогательных веществ. Как правило, таблетки предназначены на один прием, но иногда рассчитаны на 2–4 приема. Такие таблетки имеют желобок или два перпендикулярных желобка.

Таблетки могут состоять:

- только из лекарственных веществ, если они легко прессуются, а доза лекарства достаточна для формирования таблетки;
- из лекарственных и вспомогательных веществ, которые необходимы для прессования и увеличения массы таблетки, если доза лекарственного вещества очень мала. Следует заметить, что большинство выпускаемых таблеток готовят по этому способу.

Нельзя считать, что присутствие вспомогательных веществ не влияет на фармакологическое действие препарата. Они определяют скорость и полноту всасывания, стабильность и другие свойства. Поэтому количество вспомогательных веществ не беспредельно, а регламентировано, например содержание талька не должно превышать 3%, кальция и магния стеарата — 1% и т. д.

**Характеристика вспомогательных веществ.** Наполнители (разбавители) — вещества, которые входят в состав таблетки в том случае, если доза лекарственного вещества очень мала. В частности, если в состав таблетки входят ядовитые и сильнодействующие вещества в дозе 0,01–0,001 г и менее (доза действующего вещества в таблетке нитроглицерина 0,0005), то присутствие наполнителей крайне необходимо для формирования таблетки.

В качестве наполнителей применяют сахарозу, глюкозу, натрия хлорид, крахмал, кальция сульфат и другие вещества.

Разрыхлители вводят в состав таблеток с целью наиболее полного распада последних в желудочном соке или в кишечном содержимом. Это обеспечивает высвобождение лекарственного вещества из таблеток и его всасывание.

Механизм разрушения таблеток с помощью разрыхлителей многофакторный. Обычно разрыхление с последующим распадом таблетки достигается за счет набухания вспомогательного вещества (амилопектин, желатин, агар-агар и др.). Иногда под действием разрыхляющих веществ начинается интенсивное газообразование, что способствует механическому разрушению таблеток и высвобождению лекарственного вещества (смесь натрия гидрокарбоната с лимонной кислотой и др.). Это так называемые «шипучие» таблетки.

Некоторые поверхностно-активные вещества улучшают смачиваемость (гидрофильность) таблетки, увеличивают ее порозность, вследствие чего вода и пищеварительные соки проникают внутрь таблетки.

Своеобразное разрыхляющее действие оказывает крахмал, вводимый в состав таблеток. С одной стороны, происходит набухание крахмальных зерен, с другой — увеличивается порозность и проникновение жидкости в таблетку.

Скользкие вещества, вводимые в состав таблеток, необходимы для выполнения ряда технологических операций при производстве таблеток. Они обеспечивают текучесть таблетлируемой массы, облегчают высыпание гранул из воронки, предотвращают их прилипание и т. д. Такими веществами могут быть кальция и магния стеарат, ксилота стеариновая, тальк, крахмал, полиэтиленоксид-4000 и т. д.

Связывающие вещества вводят в состав для обеспечения прочности гранул и таблеток. Хорошими связывающими свойствами обладает сахар (вводят в количестве 2–20%), желатин (1–4%) и др. Следует помнить, что для каждого таблетлируемого вещества необходимо подбирать оптимальный качественный и количественный состав связывающих веществ.

Красители, иногда вводимые в состав таблеток, выполняют эстетическую функцию, служат для обозначения определенной группы фармакологических средств. С этой целью используют эозин (красно-розовый цвет) для окраски таблеток сулемы, индиго (синий), тартразин (желтый) и др. Иногда применяют смесь индиго и тартразина, которая обеспечивает зеленый цвет. Для придания таблеткам белой окраски применяют титана диоксид.

**Заводская технология производства таблеток.** Она включает ряд последовательно выполняемых операций.

Первая — отвешивание (отмеривание) компонентов, измельчение, просеивание.

Вторая — влажное или сухое гранулирование (превращение порошкообразных веществ в крупнозернистый песок — (гранулы) с последующей сушкой.

Третья — прессование.

Иногда технология включает меньшее количество операций — смешивание порошков и прямое прессование.

Покрытие таблеток оболочками предусмотрено соответствующим регламентом. При этом преследуют различные цели — придать таблеткам красивый вид, скрыть неприятный вкус или запах, защитить желудочно-кишечный тракт от раздражающего действия лекарственных веществ и т. д. Очень часто на таблетки наносят пленочные покрытия. Они могут быть водорастворимыми, растворимыми в желудочном соке (в течение 10–30 мин). Иногда покрытие, обладающее влагозащитным эффектом, растворяется только в кишечнике. Тем самым локализуется и в определенной степени пролонгируется действие лекарственного вещества.

Таблетки могут иметь и нерастворимые покрытия, которые представляют собой пленки с микропористой структурой. В этом случае пищеварительные соки через поры проникают внутрь таблетки, растворяют находящиеся там лекарственные вещества, которые диффундируют через пленку в обратном направлении.

**Оценка качества таблеток.** Проводят ее в соответствии с требованиями ГФ XI. Предусмотрена оценка по следующим показателям: внешний вид, средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток, прочность на истирание, распадаемость, растворение, точность и однородность дозирования.

**Фасовка и упаковка таблеток.** Это — весьма важный этап заводского производства. Именно упаковка таблеток защищает их от микробной и вирусной контаминации, разрушительного действия света, кислорода атмосферного воздуха и других факторов. Отечественная

технология предусматривает контурную упаковку, стеклянные флаконы, трубки, металлические пеналы и картонные конвалюты.

Весьма распространена контурная ячейковая упаковка. Она состоит из двух элементов — пленки, в которой термоформованием получают ячейки, и верхней самоклеящейся пленки, которой заклеивают ячейки после заполнения их таблетками. В качестве формообразующей пленки часто используют жесткий поливинилхлорид (ПВХ), в качестве пленки для закрытия ячеек — алюминиевую фольгу. С внутренней стороны она покрыта клеем или термосклеивающей пленкой, а снаружи — лаком. Такая фольга достаточно надежно обеспечивает защиту препаратов.

**Применение таблеток.** Наиболее часто их задают внутрь с кормом, питьевой водой, в составе болюса и т. д. В ветеринарной практике таблетку можно ввести мелким животным или птице непосредственно в ротовую полость, поместив на спинку или корень языка ближе к глотке. Таблетки как легко дозируемую лекарственную форму можно использовать для приготовления дезинфицирующих растворов (ртути дихлорид, фурацилин и др.). Иногда стерильные, специально изготовленные таблетки (гормональные, тканевые и другие препараты) имплантируют подкожно. В этом случае пользуются шприцами с толстыми иглами, в просвет которых вкладывают таблетку.

### **3.1.4. ДРАЖЕ**

Драже (*dragee*) — официальная твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. По внешнему виду драже представляют собой шарики с гладкой блестящей поверхностью, как правило, окрашенные. Масса их колеблется от 0,1 до 0,5 г. Поверхность часто покрыта специфической оболочкой, которая облегчает скольжение драже при заглатывании, а также предохраняет лекарственное вещество от воздействия желудочного сока.

Выпускают драже на фармацевтических предприятиях путем многократного насаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупинки). Технология дражированных препаратов очень сложна, поэтому драже не относят к перспективным лекарственным формам. Выпускают в стеклянных или пластиковых флаконах с завинчивающимися крышками, что должно обеспечить защиту от воздействия факторов внешней среды.

Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает в виде драже аминазин (по 0,025, 0,05 и 0,1 г), а также ряд витаминных препаратов, например «Ундевит», «Гексавит», «Ревит».



### 3.1.5. ГРАНУЛЫ

Гранулы (*granula*) — официальная твердая лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок крупной цилиндрической или неправильной формы размером 0,2–3,0 мм. Состоят из лекарственных и вспомогательных веществ.

При помощи гранул можно совместить различные по физико-химическим свойствам ингредиенты, повысить устойчивость препарата к влаге и т. д. Как правило, они хорошо распадаются и отличаются биодоступностью.

Контроль качества гранул проводят согласно соответствующим статьям ГФ. Они должны быть однородны по окраске, размеру, содержанию лекарственных веществ. Время распада не должно превышать 15 мин.

Гранулы выпускают в стеклянных банках с навинчивающимися пластмассовыми крышками или в полиэтиленовых пакетах. В домашних условиях гранулы дозируются ложками. Некоторые из них, например этазолнатрий, предназначены для растворения в воде перед употреблением.

Отечественная фармация в виде гранул выпускает уродан (в банках по 100 г), плантаглюцид — комплексный препарат, получаемый из листьев подорожника большого и содержащий смесь полисахаридов (во флаконах по 50 г), ферментный препарат ораза, применяемый при расстройстве пищеварения (в банках по 100 г).

### 3.1.6. КАПСУЛЫ

Капсулы (*capsulae*) — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. В капсулах, как правило, выпускают лекарства, обладающие неприятным вкусом, запахом или раздражающим слизистую оболочку свойством.

Эта лекарственная форма получила широкое распространение, поскольку лекарственные вещества внутри капсул защищены от внешних воздействий, хорошо дозируются, легко проглатываются, быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, весьма важно, что производство капсул на фармацевтических предприятиях почти полностью автоматизировано. Недостатки капсул определяются свойствами желатина, из которого делают оболочки.

Различают два типа капсул: твердые с крышечками и цельные мягкие. Твердые капсулы имеют форму цилиндра и состоят из двух частей — корпуса и крышечки, которые входят одна в другую. Такие твердые капсулы, в зависимости от вместимости, выпускают пяти

размеров: максимальная емкость — 1,37 мл; минимальная — 0,13 мл. Предназначены для дозирования порошкообразных и гранулированных веществ. Мягкие капсулы яйцевидной, сферической, цилиндрической и других форм. Вместимость их до 1,5 мл, реже — больше. В них дозируют жидкие и пастообразные вещества. Маленькие капсулы, вместимостью 0,1–0,2 мл, наполненные маслянистым содержанием, иногда называют «жемчужины» или «перлы».

Для получения капсул используют более 50 химических веществ, но основное — желатин.

Технология капсулированных форм включает ряд моментов: изготовление капсульных оболочек методом «погружения» или капельным; наполнение капсул лекарственным веществом; заклеивание. Нередко капсулы покрывают специальными оболочками с целью локализации действия в кишечнике, а также предохранения слизистой оболочки желудка от раздражения.

Капсулы проверяют для определения средней массы, распадаемости и других показателей. В среднем капсулы должны растворяться в желудочно-кишечном тракте за 20 мин.

Выпускают их в соответствующей упаковке, обеспечивающей стабильность.

В настоящее время в капсулированном виде выпускают несколько десятков лекарственных препаратов, например капсулы левомицетина по 0,01; 0,25 и 0,5 г; капсулы линкомицина по 0,25 г в упаковке по 6 и 20 шт.; капсулы оксациллина натриевой соли по 0,25 г; капсулы ретинола ацетата в масле 0,568% -ного по 0,2 г и т. д.

### **3.1.7. ГЛАЗНЫЕ ПЛЕНКИ**

Глазные пленки (*membranulae ophthalmicae*) — стерильные полимерные пленки, содержащие лекарственные вещества в соответствующих дозах и растворимые в слезной жидкости. Размер пленок стандартный — 9×4,5×0,35 мм. Они имеют неоспоримые преимущества перед глазными каплями: позволяют достаточно точно дозировать препарат, обеспечивают стерильность, поддерживают терапевтическую концентрацию в течение 24 ч и более. При помещении на конъюнктиву пленка быстро смачивается слезной жидкостью и начинает постепенно растворяться. Зрение при этом не нарушается, что обеспечивается одинаковым коэффициентом рефракции полимерного раствора и слезной жидкости.

В настоящее время выпускают и используют пленки глазные, содержащие пилокарпина гидрохлорид, атропина сульфат, флореналь, дикаин и др.

### 3.2. РЕЦЕПТУРА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Порошки.** Для наружного применения, как правило, выписывают в общей массе с указанием в сигнатуре, на какую область тела животного их наносить.

Пример. Выписать 100,0 мельчайшего порошка стрептоцида для лечения раны.

Rp.: *Streptocidi subtilissimi* 100,0  
D. S. Наружное, на рану в области плеча, 2 раза в сутки.

Сложные порошки для наружного применения выписывают по развернутой форме с указанием общего количества лекарственного вещества.

Пример. Выписать порошок, содержащий стрептоцида 40,0 и йодоформа 20,0, для лечения раны в области запястного сустава.

Rp.: *Streptocidi* 40,0  
*Iodoformii* 20,0  
M.f. *pulvis subtilissimus*  
D. S. Наружное, на рану в области запястного сустава, 2 раза в сутки.

Сложные порошки можно выписывать и сокращенно, если при приготовлении присыпки (*Aspersionis*) берется только одно лекарственное вещество и индифферентные вещества.

Пример. Выписать 100,0 присыпки, содержащей 10% йодоформа, для лечения раны в области холки.

Rp.: *Aspersionis Iodoformii* 10% — 100,0  
D. S. Наружное, на рану в области холки.

Внутри порошки выписывают в неразделенной форме (недозированные порошки). В такой форме лекарственные вещества прописывают в рецепте в общей дозе на целый курс лечения без указания степени измельчения, причем доза на один прием довольно большая и ее можно отмерить на прием из общей массы ложкой, стаканом и другими домашними мерками. В неразделенных порошках выписывают вещества невысокой токсичности.

Пример. Выписать магния сульфат в дозе 20,0 на прием в порошке для лошади на 6 приемов. Назначить внутрь, по столовой ложке 2 раза в день.

Rp.: *Magnesii sulfatis* 120,0  
D. S. Внутреннее, по столовой ложке  
на прием утром и вечером.

В дозированных порошках выписывают ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества. Их прописывают в дозах на один прием с указанием количества потребных доз.

Другие лекарственные вещества дозированно выписывают в тех случаях, когда доза на один прием небольшая (0,2; 0,05) и ее невозможно отмерить из общей массы на прием домашними мерками (ложкой, стаканом).

Если доза лекарственного вещества меньше минимальной массы дозированного порошка, то для увеличения общего объема порошка добавляется индифферентное или улучшающее вкус вещество.

Пример 1. Выписать 6 порошков, содержащих по 0,1 кофеина натрия бензоата и 0,5 кислоты ацетилсалициловой. Назначать внутрь собаке по 1 порошку 2 раза в день.

Rp.: *Coffeini-natrii benzoatis* 0,1  
*Acidi acetylsalicylici* 0,5  
*M.f. pulvis*  
D.t.d. N. 6  
S. Внутреннее, по 1 порошку утром и вечером.

Пример 2. Выписать эритромицин в дозе 0,5 на прием в порошке внутрь для теленка на 10 приемов.

Rp.: *Erytromycini* 0,5  
D.t.d. N. 10  
S. Внутреннее, по 1 порошку 2 раза в день.

**Таблетки.** Официальная дозированная лекарственная форма.

В рецепте можно пользоваться двумя прописями, но чаще употребляют ту, в которой указывают названия лекарственных веществ и их разовую дозу. Далее следует предписание о количестве отпускаемых таблеток, но можно начинать выписывать рецепт и с указания лекарственной формы.

Примеры. Выписать 12 таблеток, содержащих по 0,5 норсульфазола. Назначить внутрь ягненку по 1 таблетке 3 раза в день.

Rp.: *Norsulfazoli* 0,5  
D.t.d. N. 12 *in tabulettis*  
S. Внутреннее, по 1 таблетке 3 раза в день.

Или:

Rp.: *Tab. Norsulfazoli* 0,5

D.t.d. N. 12

S. Внутреннее, по 1 таблетке 3 раза в день.

При выписывании сложных таблеток, содержащих два и более лекарственных вещества, необходимо указать все названия.

Примеры. Выписать 8 таблеток, содержащих по 0,03 кофеина и 0,02 фенobarбитала. Назначить внутрь собаке по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: *Coffeini* 0,03

*Phenobarbitali* 0,02

D.t.d. N. 8 *in tabulettis*

S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

Или:

Rp.: *Tabulettae Coffeini* 0,03

*et Phenobarbitali* 0,02

D.t.d. N. 8

S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

При выписывании таблеток, имеющих специальное коммерческое название, составные части не указывают, а только пишут название таблеток и их количество.

Пример. Выписать 10 таблеток «Веродон». Назначать внутрь собаке по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: *Tabulettae Verodonum* N. 10

D.S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

**Драже.** Выписывают по сокращенной прописи.

Пример. Выписать 20 драже, содержащих по 0,025 аминазина. Назначить внутрь собаке по 1 драже 2 раза в день.

Rp.: *Dragee Aminazini* 0,025

D.t.d. N. 20

S. Внутреннее, по 1 драже 2 раза в день.

**Сборы.** В рецепте выписывают преимущественно развернуто и дивизионно. Порядок перечисления растений зависит от их фармакологической активности или от ботанического признака. При добавлении к сбору минеральных соединений их необходимо указывать в конце прописи.

**Глазные лекарственные пленки.** При выписывании в рецепте используют преимущественно сокращенную пропись.

**Гранулы.** Выписывают по сокращенной прописи с указанием в рецепте общего их количества, так как их изготавливают из препаратов с невысокой токсичностью.

Пример. Выписать плантаглюцид козе в виде гранул. Назначить внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Rp.: *Granulorum Plantaglicidi* 50,0  
D.S. Внутреннее,  
по 1 чайной ложке 3 раза в день.

**Капсулы.** Бывают крахмальными (*C. amyloaceae*), желатиновыми эластичными (*C. gelatinosae elasticae*), желатиновыми твердыми (*C. gelatinosae durae*), кератиновыми (*C. keratinosae*), глютоидными (*C. glutoidalis*). При выписывании лекарственных веществ в капсулах указывают название препарата и его дозу на одну капсулу, а потом их количество и в каких капсулах отпускать.

Пример. Выписать экстракт мужского папоротника в дозе 4,0 в желатиновых капсулах по 2,0. Назначать внутрь овце на три приема.

Rp.: *Extracti Filicis maris* 2,0  
D.t.d. N. 6 in capsul's gelatinosis  
S. Внутреннее, по 2 капсулы на прием 1 раз в день.

### 3.3. ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

#### 3.3.1. МАЗИ

Мазь (*unguentum*) — мягкая лекарственная форма вязкой консистенции, состоящая из одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно распределенных в мазевой основе.

Как правило, в состав мази входят противовоспалительные, антисептические, обезболивающие и другие средства. Они предназначены для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность и т. д.

В зависимости от степени дисперсности лекарственного вещества мази принято делить на 4 группы:

1) *гомогенные мази*. В этих мазях лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора, то есть дисперсность приближается к молекулярной;

2) *суспензионные*, или тритурационные, мази. В этих мазях лекарственных вещества представляют собой твердые микроскопически малые частицы, не растворимые в основе. Они распределены в ней по типу суспензии;

3) *эмульсионные мази*. Характеризуются тем, что лекарственное вещество представляет собой жидкость, не растворимую в основе. Ее частицы распределены в мазевой основе как в эмульсии;

4) *комбинированные мази*. В них объединены вещества с различными физико-химическими свойствами.

Мазевая основа обеспечивает консистенцию мази, необходимую концентрацию лекарственных веществ, проникновение их в глубокие слои кожи и т. д. Бесспорно влияние основ на биологическую доступность лекарственных веществ из мазей. Доказано также влияние мазевых основ на действие мази. Поэтому изучению мазевых основ уделяют довольно большое внимание. В качестве мазевых основ используют:

- различные липофильные соединения. Это жировые основы (свиной, звериный, гидрогенизированные жиры и их сплавы с растительными маслами и т. д.). Сюда входят также углеводородные основы (вазелин, смесь парафинов с вазелиновым маслом и т. д.);
- гидрофильные вещества — растворы полисахаридов, полиэтиленгликоли, гели глинистых минералов, растворы и гели белков и т. д.;
- гидрофильно-липофильные продукты. Это могут быть безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами, основы эмульсионного типа и др. Мази на этой основе глубоко проникают в ткани, довольно долго хранятся.

В то же время известно, что мази, приготовленные на природных жирах, хотя глубоко проникают в ткани, но не обеспечивают стабильность. Жироподобные вещества (ланолин и др.) обеспечивают как глубокое проникновение, так и довольно высокую стойкость лекарственной формы. Мази на основе вазелина или парафина действуют поверхностно, но стабильны при хранении. Таким образом, мазевая основа определяет как проникновение мази в слои кожи, так и стабильность препарата.

Некоторые мазевые основы традиционно используются при изготовлении мазей.

*Вазелин (Vaselinum)* — смесь твердых и жидких углеводов, получаемых из нефти. Внешне — однородная мягкая масса желтого или белого (очищенный) цвета. Температура его плавления колеблется в пределах 37–50°C. С химической точки зрения — индифферентное

вещество. В воде не растворим, плохо растворим в спирте, легко растворяется в хлороформе, бензине, эфире и других растворителях.

Стоек при хранении. Может воспринимать до 40% воды по массе. С жирными маслами и жирами смешивается во всех соотношениях. Не омывается щелочами, не окисляется, не прогоркает на воздухе.

Вазелин — хорошая мазевая основа для различных дерматологических и глазных мазей. При изготовлении глазных мазей используют только очищенный вазелин после горячего фильтрования и стерилизации. Для применения на слизистые оболочки вазелин часто комбинировать с ланолином.

*Парафин твердый (Paraffinum solidum)* — смесь твердых углеводородов нефти. Внешне — твердая масса сероватого или желтоватого цвета. Плавится при температуре 50–54°C. Химически стойкое соединение. Как мазевую основу самостоятельно почти не используют. Часто вводят в мазь в качестве уплотнителя.

*Масло вазелиновое (Oleum vaselinum)* — бесцветная маслянистая жидкость, получаемая из нефти после отгонки керосина. Не обладает раздражающими свойствами. Хорошо смешивается с большинством масел. Часто является частью различных мазевых основ (в смеси с парафином и другими веществами).

*Жир свиной очищенный (Adeps suillus depuratus)* — белая однородная масса. Плавится при температуре 34–46°C. Как мазевая основа обладает рядом положительных качеств: не раздражает кожу, хорошо всасывается, но быстро прогоркает. Для консервирования добавляют 2% бензойной кислоты.

*Ланолин (Lanolinum)* — жироподобное вещество, получаемое при промывке овечьей шерсти. Внешне — буровато-желтая масса с температурой плавления 36–42°C. Обладает хорошей растворимостью — растворяется в эфире, хлороформе, бензине и т. д.

Различают ланолин безводный и водный. Безводный ланолин может поглотить до 150% воды, сохраняя мазеобразную консистенцию. Однако для приготовления мазей используют водный ланолин, в составе которого имеется до 30% воды.

Ланолин в глубокие слои кожи проникает несколько хуже, чем иной жир. При длительном хранении частично гидролизует. Используют в качестве мазевой основы как самостоятельно, так и в смеси с вазелином и другими веществами.

Из гидрофильных основ нередко используют желатино-глицериновую комбинацию. В ее состав входят желатин (1–3%), глицерин (10–20%) и вода (70–80%). Примером гидрофильных основ может быть метилцеллюлозный гель. Концентрация метилцеллюлозы в нем



колеблется от 3 до 6%. Для придания эластичности часто вводят глицерин (15–20%). Пропись геля может выглядеть следующим образом: метилцеллюлозы 6,0; глицерина 20,0; воды дистиллированной 74,0.

В качестве основы может использоваться и глицериновая мазь, имеющая состав: глицерина 93,0, крахмала пшеничного 7,0.

В группу гидрофильных основ входят также желатиновые гели. Их получают путем нагревания на водяной бане глицерина (10–20%) с желатином (1–5%). Последний предварительно оставляют набухать в воде (1:70–1:80). Желатиновые гели широко используют при изготовлении различных кремов.

В качестве примера гидрофильно-липофильных основ может служить следующий состав: вазелина 60,0, ланолина 40,0.

Основа для глазных мазей также входит в эту категорию. Ее пропись такова: вазелина сорта «для глазных мазей» 90,0; ланолина безводного 10,0.

Следует заметить, что гидрофильно-липофильные основы по составу — искусственно созданные композиции, обладающие различными свойствами. В них легко можно вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества. Это одна из интересных и перспективных групп основ.

Технология приготовления мазей универсальна и определяется характером распределения лекарственного вещества в мазевой основе.

**Гомогенные мази.** По способу приготовления их делят на три группы:

1) *мази-сплавы* — сочетания различных гидрофобных веществ, сплавленных в фарфоровой чашке. Например, расплавляют 1 часть воска, 2 части спермацета, затем добавляют 7 частей персикового масла. Хорошо перемешивают полученную массу и процеживают. Так получают спермацетовую мазь (*Unguentum Cetacei*);

2) *мази-растворы* получают из лекарственных веществ, растворимых в мазевой основе, что обеспечивает их равномерное распределение. Примером может служить камфорная мазь. Для получения 20 г такой мази в фарфоровой чашке на водяной бане сплавляют 12 г вазелина и 6 г ланолина безводного. Далее для получения 10%-ной мази в расплаве при температуре 40°C растворяют камфору. Все компоненты тщательно перемешивают, затем переносят в баночку и готовят к отпуску;

3) *экстракционные мази* в условиях аптеки готовят нечасто. Примером такой мази является мазь сушеницы топяной. Для ее приго-

товления 30 г мелко нарезанной травы заливают 100 г персикового масла и экстрагируют (настаивают) на водяной бане 30 мин. Затем к процеженной вытяжке добавляют 30 г водного ланолина.

**Суспензионные, или тритurationsные мази.** Такую мазь получают в том случае, если лекарственное вещество, не растворимое в мазевой основе, равномерно распределено в ней по типу суспензии.

Если количество лекарственного вещества не превышает 5% от общего количества мази (то есть готовится 5% -ная мазь), то лекарственное вещество тщательно растирают с половинным количеством соответствующей жидкости, в которой растворяется порошкообразное вещество. При этом используют воду, глицерин, вазелиновое, персиковое масло или другие растворители.

Далее полученную смесь постепенно вводят в мазевую основу, тщательно перемешивают до однородной массы, укупоривают и отпускают из аптеки.

В том случае, если количество нерастворенного лекарственного вещества превышает 5% от общего количества мази, его растирают в половинном количестве расплавленной основы, а затем смешивают с остальным количеством основы.

**Эмульсионные мази.** Получают их в том случае, если жидкий компонент, не растворимый в основе, равномерно распределяется в ней, как в эмульсии.

Эмульсионные мази готовят при прописывании в рецепте мази на жировой основе водорастворимых веществ, например новокаина, ди-каина, нитрата серебра и т. д.

Типичный пример мази эмульсионного типа — мазь, содержащая 10% калия йодида. Для приготовления 50 г такой мази 5 г калия йодида и 0,1 г натрия тиосульфата растворяют в 4,4 мл дистиллированной воды. Полученный раствор эмульгируют с 13,5 г безводного ланолина и смешивают с 27 г очищенного свиного жира.

### 3.3.2. ЛИНИМЕНТЫ

Линименты (*linimenta*) — жидкие мази. Название происходит от *лат. linire* — втирать, что указывает на способ применения. В большинстве случаев линименты используют для втирания в кожу, реже — в виде повязок и тампонов.

В линиментах назначают противовоспалительные, раздражающие, ранозаживляющие и другие средства. Как состав, так и технология линиментов и мазей очень близки, поэтому в некоторых учебниках и учебных пособиях линименты и мази считают одной лекарственной формой.

В физико-химическом отношении линименты представляют собой систему различной степени дисперсности, поэтому линименты бывают гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные.

**Гомогенные линименты** представляют собой смеси масел, масляных растворов (камфоры, ментола, анестезина и др.) с хлороформом, эфирным маслом, метилсалицилатом и т. д. Например, требуется приготовить гомогенный линимент следующего состава: камфоры 3,0, ментола 2,0, метилсалицилата 10,0, масла беленного 50,0, ланолина безводного 5,0. Для этого в фарфоровой чашке взвешивают 5 г ланолина и 50 г масла беленного, нагревают на водяной бане до образования однородной смеси. Далее в эту горячую смесь вносят камфору и ментол, которые растворяют при помешивании. Полученный раствор вносят в отпускной флакон оранжевого стекла, добавляют 10 г метилсалицилата, укупоривают и оформляют к отпуску.

**Суспензионные линименты** готовят путем внесения сухих лекарственных веществ в жидкие компоненты согласно прописи. В отличие от мазей, суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью и могут расслаиваться, поэтому, как правило, при их изготовлении используют загустители, например аэросил (оксил) — 3–5% от общей массы.

Например, суспензионный линимент Вишневского готовят по следующей прописи: дегтя и ксероформа поровну по 3,0; оксила 5,0; масла касторового 89,0.

В ступке тщательно растирают 3 г ксероформа с половинным количеством дегтя (правило Б. В. Дерягина), затем добавляют остальное количество дегтя. В другой ступке растирают 5 г оксила с небольшим количеством (примерно 3 г) касторового масла, затем добавляют остальное количество касторового масла и смешивают с содержимым первой ступки. Переносят всю смесь во флакон оранжевого стекла, укупоривают и оформляют к отпуску.

На флаконе должны быть наклеены соответствующие этикетки: «Сохранять в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

**Эмульсионные линименты.** Пример — аммиачный (летучий) линимент. Он имеет следующий состав (паспорт): кислоты олеиновой 0,5; раствора аммиака (10% -ного) 12,5; масла подсолнечникового 37,0. Такой линимент готовят следующим образом. В отпускной флакон взвешивают 37 г масла подсолнечника и 0,5 г кислоты олеиновой. Флакон тщательно взбалтывают до растворения вещества. Затем во флакон вносят 12,5 мл 10% -ного раствора аммиака и еще раз

содержимое сильно встряхивают. Образуется эмульсия типа «масло в воде». Однако такой линимент при хранении быстро загустевает и становится непригодным к использованию. Чтобы этого не произошло, используют стабилизаторы. В частности, вместо масла подсолнечника в состав линимента вводят равное количество кремнийорганической жидкости — эксилан-4. Технология приготовления линимента сохраняется.

**Комбинированные линименты.** В них объединены вещества с различными физико-химическими свойствами. Например, линименты синтомицина или стрептоцида (более известные под названием синтомициновой или стрептоцидной эмульсии).

### **3.3.3. ПАСТЫ**

Пасты (*pastae*) — это мази, содержащие не менее 25%, но не более 50% порошкообразных веществ. По сравнению с мазями пасты более плотной консистенции, не расплавляются, а лишь размягчаются при температуре тела, длительно удерживаются на пораженном участке.

В пастах назначают лекарственные средства местного действия (противовоспалительные, подсушивающие и т. д.). Как правило, пасты не втирают, а лишь наносят на пораженный участок кожи.

Для приготовления паст используют ту же основу, что и для мазей. Если по рецепту лекарственных веществ менее 25%, то добавляют индифферентные вещества (крахмал, тальк, белую глину и т. д.).

Пасты, как и мази, относят к недозированным лекарственным формам.

### **3.3.4. КАШКИ**

Кашки (*electuaria*) — лекарственные формы для внутреннего применения кашицеобразной или тестообразной консистенции. В ветеринарной практике используют преимущественно для свиней.

В состав каши входят лекарственные вещества и формирующая основа. В качестве компонента основы используют муку, крахмал, сухие дрожжи, сахар, сироп и т. д. Соотношение лекарственных и формирующих веществ может быть различным — 1:2, 1:3 или 1:4.

Кашки готовят в ступке путем тщательного перемешивания компонентов. По консистенции могут быть кашки густые, консистенция которых напоминает болус, или жидкие — легко стекающие со шпателя. Срок хранения кашек ограниченный — не более 2 дней, поэтому, как правило, их готовят *ex tempore*.

### 3.3.5. БОЛЮСЫ

Болюс (*bolus*) — дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, которая, как и кашка, состоит из лекарственного вещества и формообразующей основы. В его состав может входить пшеничная и ржаная мука, порошок алтейного корня, белая глина и т. д.

Готовят путем смешивания компонентов и выкатывания на пергаментной бумаге «палочки».

Болюсы предназначены для внутреннего применения. В ветеринарной практике, как правило, назначают лошадям.

Болюсы как лекарственная форма имеют ограниченный срок хранения — 2–3 дня.

### 3.3.6. СУППОЗИТОРИИ

Суппозитории (*suppositoria*) — дозированная лекарственная форма, твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные (*Suppositoria rectalia*), вагинальные (*Suppositoria vaginalia*) и палочки (*Bacillus*), предназначенные для введения в свищи.

Суппозитории бывают официнальные и магистральные. Фармакопеей предъявляются к суппозиториям определенные требования. Например, ректальные суппозитории могут быть массой от 1,1 до 4,0 г, длиной от 2,5 до 4 см и максимальным диаметром 1,5 см. В то же время есть указание, что для педиатрической практики ректальные суппозитории должны быть массой в пределах 0,5–1,5 г. Ректальные суппозитории могут быть различной формы — конуса, цилиндра с заостренным концом, сигаровидные и т. д.

Вагинальные суппозитории также различаются по форме. Они могут быть шарообразными, овальными или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозиторов составляет 1,5–6 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом. Их длина должна быть указана в рецепте.

В настоящее время ректальные суппозитории рассматривают как лекарственную форму, рассчитанную не только для местного применения. Их назначают также при сердечно-сосудистой недостаточности, нервно-психических расстройствах и т. д. Лекарственные вещества при этой форме применения поступают в большой круг кровообращения, минуя печень. Поэтому с точки зрения фармакокинетики,

по скорости фармакологического действия суппозитории могут быть приравнены к инъекционным формам.

Суппозитории можно рассматривать как сложные лекарственные формы, состоящие из лекарственного вещества и основы. К основе с точки зрения фармации предъявляются определенные требования: она должна быть достаточно твердой и пластичной при комнатной температуре и расплавляться при температуре тела. Основа не должна обладать раздражающим действием, способствовать резорбции лекарственного вещества и т. д.

Основы для суппозитория по своему составу могут быть гидрофобные и гидрофильные.

К гидрофобным основам относят жиры и жироподобные вещества, их сплавы с эмульгаторами или углеводородами. Классическая основа этого типа — масло какао, представляющее собой растительный жир, получаемый из семян шоколадного дерева. Оно имеет ряд положительных качеств: пластично, не раздражает ткани, хорошо смешивается с лекарственными веществами. Но масло какао — дорогой импортный продукт, поэтому для его замены были предложены другие основы:

- сплав кондитерского жира с эмульгатором Т-2;
- сплав ланола (60–80%), гидрогенизированного жира (10–20%) и твердого парафина (10–20%);
- основа Vitepsol, представляющая собой смесь эфиров глицерина и лауриновой кислоты.

К гидрофильным относят желатинно-глицериновую, мыльно-глицериновую и полиэтиленоксидную основы. Например, официальная пропись желатинно-глицериновой основы такова: 1 часть желатина, 2 части воды и 5 частей глицерина.

Технология изготовления суппозитория неоднотипна. Она включает изготовление их ручным методом (выкатыванием) и методом формовки после нагрева суппозиторной массы.

Каждую свечу или шарик завертывают в парафинированную бумагу и упаковывают в картонную или пластмассовую коробку, на которую наклеивают соответствующие этикетки «Наружное» и «Сохранять в прохладном месте».

Методом формовки готовят суппозитории на гидрофобной или гидрофильной основе. Для этого используют специальные металлические или пластмассовые формы. Технология включает ряд моментов. На первом этапе компоненты основы расплавляют в фарфоровой чашке. Далее лекарственные вещества в виде мелких порошков вводят в основу. Следует заметить, чтобы избежать прилипания суппозитория

к стенкам формы, ее гнезда смазывают: если основа гидрофильная — смазка гидрофобная (парафин жидкий); если основа гидрофобная — смазка гидрофильная (спирт мыльный). Полученную массу (основа с введенными лекарственными веществами) заливают в форму и ставят в холодильник на 15–20 мин. После застывания разъединяют разъемные части формы и освобождают суппозитории. Упаковывают и оформляют так же, как при изготовлении суппозиторий методом выкатывания.

### 3.3.7. ПЛАСТЫРИ

Пластырь (*emplastrum*) — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью при температуре тела размягчаться и прилипать к коже. Пластыри — одна из древнейших лекарственных форм, включенная во все фармакопеи мира. Их различают как по составу входящих лекарственных и формообразующих веществ, так и по агрегатному состоянию. Очень часто выпускают в виде полосок тканевой основы, на которую нанесена масса специального состава. Компонентами пластыря могут быть смолы, парафин, воск, каучук, ланолин, вазелин, летучие растворители (эфир, этанол) и различные лекарственные вещества.

На практике наиболее часто используют твердые (размягчающиеся, липкие при температуре тела) и жидкие пластыри (кожные клеи), которые после нанесения на кожу быстро испаряются, улетучиваются (растворитель) и остаются в виде пленки.

По составу компонентов, образующих пластырную массу, различают пластыри смоляно-восковые, свинцовые, каучуковые и др.

Например, **смоляно-восковой пластырь** мозольный состоит из кислоты салициловой 20 частей, канифоли 27 частей, парафина 26 частей, петролятума 27 частей. Благодаря присутствию салициловой кислоты, обладающей кератолитической активностью, пластырь обеспечивает размягчение эпидермиса и удаление мозолей.

Примером **свинцовых пластырей** могут быть пластырь свинцовый простой и пластырь свинцовый сложный. Свинцовый пластырь простой состоит из масла подсолнечного 10 частей, жира свиного очищенного 10 частей, свинца оксида в мельчайшем порошке 10 частей, воды дистиллированной в необходимом для образования однородной пластичной массы количестве. Применяют в хирургической практике наружно при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах, карбункулах и др.

Пластырь свинцовый сложный состоит из пластыря свинцового простого 85 частей, канифоли 10 частей, масла терпентинного 5 час-

тей. Выпускают в виде палочек, завернутых в целлюлозную пленку. Показания к применению такие же, как и пластыря свинцового простого.

**Каучуковые пластыри** изготавливают на основе синтетического и натурального каучука, который как компонент имеет ряд положительных качеств — не раздражает кожу, не изменяет фармакологических свойств лекарственных веществ, влагонепроницаем и т. д. Однако пластичность и липкость его недостаточны, поэтому для придания каучуковому пластырю липкости в его состав вводят канифоль. Кроме того, в массу вводят ланолин и парафин с целью придания пластичности и предохранения от заветывания. Для стабилизации состава добавляют также антиоксиданты.

В категорию каучуковых пластырей входят лейкопластырь эластичный, лейкопластырь мозольный, перцовый и т. д.

**Пластырь перцовый** (*Emplastrum Capsici*) широко применяют как обезболивающее средство при радикулитах, невралгиях, миозитах и т. д.

Пластырная масса содержит экстракт перца стручкового густой 8%, экстракт белладонны густой и настойки арники по 0,6%, каучук натуральный 22%, канифоль сосновую 21%, ланолин безводный 18%, масло вазелиновое 2% и другие компоненты. Масса нанесена на кусок ткани размером 12×18, 10×18 и 6×10 см.

Перед использованием пластыря кожу обезжиривают. С пластыря снимают защитную пленку, предохраняющую клейкую сторону, накладывают на кожу и слегка прижимают. Пластырь можно оставлять на одном месте до 2 сут.

**Жидкие пластыри, или кожные клеи**, представляют собой легколетучие жидкости, которые после испарения растворителя оставляют на коже липкую прочную пленку. Пластырная пленка образуется с помощью таких веществ, как коллодий, канифоль, а также различные полимерные материалы.

Жидкие пластыри применяют в хирургической практике как для закрепления на коже хирургических повязок, так и для лечения больших кожных повреждений (ссадины, царапины и т. д.).

Примером жидких пластырей может быть фурапласт, состоящий из фурацилина 0,25 части, смолы 100 частей (пленкообразователь), диметилфталата 25 частей (пластификатор), ацетона 400 частей и хлороформа 475 частей. Выпускают в банках из оранжевого стекла по 50 мл. Применяют для обработки мелких повреждений кожи с образованием эластичной пленки, устойчивой при контакте с водой.



### 3.4. РЕЦЕПТУРА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Мазь** в рецептах можно выписать по развернутой и сокращенной прописи. Официальные мази выписывают только по сокращенной прописи с указанием только официального названия мази и ее количества. Если такая мазь имеет разную концентрацию, то ее при выписывании необходимо указывать.

Пример. Выписать 25,0 цинковой мази для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Zinci* 25,0  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи 2 раза в день.

Магистральные мази простые, приготовленные на вазелине, выписывают сокращенно, с указанием концентрации лекарственного вещества и количества мази.

Пример. Выписать ксероформ 30,0 в виде 10%-ной мази на вазелине для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Xeroformii* 10% — 30,0  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи 2 раза в день.

Если в рецепте при выписывании простой мази по сокращенной прописи не указывают содержание лекарственного вещества, то всегда готовят 10%-ную, а глазную — 2%-ную мазь. Если мазь содержит лекарственные вещества списка А и Б, то указание их концентрации обязательно.

Пример. Выписать 50,0 ихтиоловой мази для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Ichthyoli* 50,0  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи 3 раза в день.

Магистральные мази простые и сложные, которые готовят не на вазелине или активность действующего вещества в которых выражена в единицах действия (ЕД), выписывают только по развернутой прописи, с указанием количества мазовой основы до общего количества мази.

Пример 1. Выписать 50,0 мази с содержанием по 5% салициловой кислоты и серы очищенной на вазелине с ланолином поровну. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Acidi salicylici*  
*Sulfuris depurati aa 2,5*  
*Vaselini*  
*Lanolini ad 50,0*  
*M.f. unguentum*  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи

Пример 2. Выписать 50,0 мази, содержащей по 10 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли в 1 г мази. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Benzylpenicillini-natrii 500 000 ЕД*  
*Vaselini ad 50,0*  
*M.f. unguentum*  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи.

Пример 3. Выписать 100,0 мази на очищенном свином жире, содержащей 20% серы осажденной. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Sulfuris praecipitati 20,0*  
*Adipis suilli depurati ad 100,0*  
*M.f. unguentum*  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи.

**Пасты** выписывают преимущественно недозированно по развернутой прописи.

Пример. Выписать ксероформ в виде 5% -ной пасты 50,0 с содержанием 30% сухого вещества. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Xeroformii 2,5*  
*Talci 5,0*  
*Zinci oxydi 7,5*  
*Vaselini ad 50,0*  
*M.f. pasta*  
D.S. Наружное, наносить  
на пораженный участок кожи 1–2 раза в день.

Официальные пасты выписывают сокращенно. При сокращенном выписывании пасты для приготовления берут точно 25% сухого вещества.

Пример. Выписать цинка окись в виде 10% -ной пасты 100,0. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Pastae Zinci oxydi* 10% — 100,0  
D.S. Наружное, наносить  
на пораженный участок кожи 1 раз в день.

При выписывании пасты с содержанием 40–50% сухих веществ в сигнатуре необходимо указывать: «Прикладывать на марлевой салфетке к пораженному участку тела», а не «Втирать в пораженный участок кожи».

**Линименты** могут быть официальными и магистральными, простыми и сложными. Магистральные линименты сложного состава выписывают только по развернутой форме прописи.

Пример. Выписать 100,0 линимента, содержащего серы и дегтя по 10% на рыбьем жире. Втирать в пораженный участок кожи.

Rp.: *Sulfuris*  
*Picis liquidae aa* 10,0  
*Olei jecoris Aselli ad* 100,0  
*M.f. linimentum*  
D.S. Наружное, втирать  
в пораженный участок кожи 4 раза в день.

Официальные линименты выписывают по сокращенной прописи с указанием названия линимента и его количества (если выпускается в разных концентрациях, то указывают и концентрацию).

Пример.

Rp.: *Linimenti Streptocidi* 5% — 30,0  
D.S. Наружное, смазывать  
пораженный участок кожи 5 раз в день.

Если при выписывании линимента не указывается мазевая основа, то он готовится на нейтральном жидком масле (подсолнечниковом, льняном).

Пример. Выписать 100,0 линимента, содержащего 20% хлороформа. Втирать в область пораженного сустава.

Rp.: *Chloroformii* 20,0  
*Olei Lini ad* 100,0  
*M.f. linimentum*  
D.S. Наружное, втирать в область пораженного  
сустава 4 раза в день.

Линименты-эмульсии и линименты-суспензии перед применением необходимо взбалтывать, о чем указывают в сигнатуре рецепта.

**Суппозитории** бывают официнальные и магистральные. Официнальные суппозитории выписывают в рецептах по сокращенной прописи.

Пример. Выписать 10 официнальных суппозиториев, содержащих по 0,2 ихтиола. Вводить в прямую кишку собаке по 1 суппозиторию утром и вечером.

Rp.: *Suppositorii cum Ichthyolj* 0,2  
D.t.d. N. 10  
S. В прямую кишку,  
по 1 суппозиторию утром и вечером.

Магистральные суппозитории выписывают всегда по развернутой прописи, чаще всего с указанием дозы лекарственного вещества на один суппозиторий, но допустимы и недозированные прописи. Масса суппозитория для мелких животных колеблется от 2,0 до 10,0; для крупных животных — от 5,0 до 30,0.

При выписывании суппозиториев количество формообразующей основы следует писать *quantum satis* («сколько потребуется»).

Пример 1. Выписать 6 суппозиториев, содержащих по 15 мг экстракта опия сухого и экстракта красавки. Вводить в прямую кишку собаке при болях.

Rp.: *Extracti Opii sicci*  
*Extracti Belladonae aa* 0,09  
*Butyrolj q.s.*  
*Ut.f. suppositiorium rectalium* N. 6  
D.S. В прямую кишку  
по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Пример 2. Выписать 6 суппозиториев ректальных, содержащих анестезин по 0,2.

Rp.: *Anaesthesini* 0,2  
*Olei Cacao q.s.*  
*Ut.f. suppositorium rectalium*  
D.t.d. N. 6  
S. В прямую кишку  
по 1 суппозиторию при болях.

Лечебные палочки выписывают только по развернутой прописи с указанием, какого размера приготовить палочки и сколько их отпустить.

**Кашки** выписывают по развернутой прописи на общее число назначений, с указанием в сигнатуре, на сколько приемов разделить.

Пример. Выписать левомицетин 0,5 на прием для поросенка в форме кашки на 2 приема с простым сиропом.

Rp.: *Laevomycetini* 1,0  
*Farinae Trilici*  
*Sirupi simplicis*  
*Aquae fontanae q.s*  
*Ut.f. electuarius*  
D.S. Внутреннее, разделить  
на 2 приема — утром и вечером.

**Пластыри** выписывают по сокращенной форме с указанием размеров намазанных пластырей и общего количества ненамазанных и жидких пластырей.

Пример 1. Выписать пластырь липкий бактерицидный длиной 10 см, шириной 5 см. Для фиксации краев раны.

Rp.: *Emplastri adhaesivi*  
*bactericidi* 10×5 см  
D.S. Наружное.  
Для фиксации краев раны.

Пример 2. Выписать пластырь свинцовый простой 10,0. Нанести на ткань размером 6×6 см и приложить к пораженному участку.

Rp.: *Emplastri Plumbi simplicis* 10,0  
D.S. Наружное.  
Намазать на полотно размером 6×6 см,  
приложить к пораженному участку.

**Болюсы** выписывают в рецепте дозированно по развернутой прописи без указания точного количества формообразующего вещества и воды.

Пример. Выписать 2 болюса, содержащих по 15,0 фенолсалицилата. Назначить внутрь лошади утром и вечером.

Rp.: *PhenylII salicylatis* 15,0  
*Farinae secalinae et*  
*Aquae fontanae q.s.*  
*Ut.f. bolus*  
D.t.d. N. 2  
S. Внутреннее, по 1 болюсу утром и вечером.

## 3.5. ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

### 3.5.1. РАСТВОРЫ

Раствор (*solutio*) — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ в растворителе. Обязательное требование к раствору — прозрачность, отсутствие взвешенных частиц и осадка. Истинные растворы с точки зрения физического состояния представляют собой жидкие, однофазные, гомогенные системы, в которых частицы лекарственного вещества представлены молекулами или атомами с величиной частиц меньше 1 нм.

В качестве растворителя могут быть использованы различные вещества, не изменяющие состав и фармакологические свойства лекарственного средства. Наиболее часто с этой целью применяют воду дистиллированную и бидистиллированную (*Aqua destillata*, *Aqua bidestillata*). Для инъекционных растворов желательно использовать апиrogenную воду для инъекций (*Aqua pro injectionibus*). Это правило вытекает из того, что в обычной кипяченой воде, а также дистиллированной и бидистиллированной могут содержаться компоненты убитых микробов (белки, полисахариды и др.), которые при введении в организм способны вызвать температурные и другие аллергические реакции.

Апиrogenную воду получают на специальной аппаратуре. Воду предварительно обрабатывают калия перманганатом (25 г на 100 л) с целью окисления органических веществ. В целях удаления аммиака на 100 л воды вводят 50 г алюмокалиевых квасцов. В то же время для перевода соляной кислоты в натрия хлорид добавляют динатрия фосфат (35 г на 100 л).

Растворы для наружного и внутреннего применения в ветеринарной практике можно готовить на кипяченой или водопроводной воде (*Aqua cocta*, *Aqua fontana*).

Во всех случаях, если в рецепте не указан растворитель, растворы готовят на дистиллированной воде. Водные растворы независимо от качества используемой воды называют *Solutio aquosa*.

Для многих лекарственных веществ растворителем может быть спирт этиловый (*Spiritus aethylicus*). Фармакопея различает 95, 90, 70 и 40% -ный спирт. Если в рецепте не указана концентрация спирта, то используют 90% -ный спирт. Спиртовые растворы обозначают как *Solutio spirituosa*. Следует помнить, что спиртовые растворы 1% - и 2% -ные салициловой кислоты, 0,5% - и 5% -ные борной кислоты

готовят на 70% -ном спирте; 1% - и 2% -ные бриллиантового зеленого, 1% -ные метиленового синего — на 60% -ном спирте.

В качестве растворителя иногда применяют глицерин (*Glycerinum*) — густая бесцветная жидкость, сладкого вкуса. По химическому составу — это трехатомный спирт. Когда лекарственное вещество не растворимо или плохо растворимо в воде и спирте, в качестве растворителя используют масла. Как правило, с этой целью применяют масла растительного происхождения — подсолнечное (*Oleum Helianthinum*), персиковое (*Oleum Persicorum*), оливковое (*Oleum Olivarum*); иногда вазелиновое масло (*Oleum vaselinum*).

Эфир (*Aether*) используют, когда лекарственные вещества не растворимы в перечисленных выше растворителях или когда возникает необходимость, чтобы растворитель после применения средства быстро испарился.

В качестве соразтворителей используют:

- спирт бензиловый. Его можно применять как соразтворитель в 1–10% -ной концентрации при изготовлении масляных растворов для инъекций. Бензиловый спирт обладает бактериостатическим действием, а также оказывает кратковременный анестезирующий эффект;
- пропиленгликоль — прозрачную, бесцветную, вязкую жидкость, смешивающуюся с водой и этанолом, но не смешивающуюся с жирными маслами. Хороший растворитель для сульфаниламидов, барбитуратов, антибиотиков и т. д.;
- полиэтиленгликоль — вязкую, гигроскопическую жидкость, хорошо растворимую в воде и спиртах, нерастворимую в жирных маслах. Используют как соразтворимость для многих лекарственных веществ (барбитураты, камфора, антибиотики и т. д.).

В последние годы в фармацевтической промышленности растворителями являются также различные кремнийорганические соединения, диметилсульфоксид и другие синтетические вещества.

**Технологические особенности приготовления растворов.** Водные растворы. *Растворение.* В фармацевтической практике растворы готовят по массе, объему и массообъемным способом. В первом случае (по массе), как правило, готовят растворы на вязких растворителях (глицерине, растительном масле и т. д.), при этом как растворитель, так и растворимое вещество отвешивают на весах. Объемный способ принят для приготовления растворов этанола различной концентрации. При массообъемном способе сухие вещества отвешивают на весах, а растворитель отмеривают мерной посудой до получения нужного объема.

Перед началом технологических операций следует уточнить по фармакопее дозу ядовитых и сильнодействующих веществ (список А и Б).

Растворение — основная стадия изготовления растворов. Абсолютно нерастворимых веществ в природе не существует. Однако растворимость лекарственных средств так сильно колеблется, что для удобства работы фармацевтов в ГФ принят условный термин, обозначающий количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1,0 г вещества.

Некоторые жидкости, например этанол, глицерин и др., смешиваются с водой в любых соотношениях. Большинство же жидкостей ограниченно растворяются друг в друге. С повышением температуры растворимость как твердых веществ, так и жидкостей, как правило, увеличивается. Если препарат включает несколько лекарственных веществ, то вначале растворяют те, которые выписаны в меньшем количестве.

Некоторые вещества (меди сульфат, амидопирин, кислота борная и т. д.) растворяются очень медленно. В этом случае для ускорения растворения пользуются некоторыми приемами. Иногда лекарственные вещества растирают в ступке с небольшим количеством воды, а потом смешивают с остальным количеством растворителя. Очень часто для повышения растворимости прибегают к нагреванию. Это приводит к уменьшению прочности кристаллической решетки, увеличению диффузии и т. д. В конечном счете растворимость возрастает.

Если количество лекарственного вещества не превышает 5%, его взвешивают и растворяют в 100 мл (объемах) растворителя. В том случае, если требуется приготовить раствор большей концентрации, лекарственное вещество взвешивают, переносят в мерную колбу и доливают растворитель до нужного объема.

В связи с тем, что при изготовлении растворов высокой концентрации из ряда лекарственных веществ объем водных растворов значительно увеличивается, пользуются специальными таблицами (см. табл. 5).

Например, коэффициент увеличения объема (КУО) анальгина равен 0,68. По условиям рецепта требуется приготовить 500 мл 25%-ного раствора. При растворении 125 г анальгина объем раствора увеличится на  $0,68 \times 125 = 85$  мл. Следовательно, требуемый объем воды составит  $500 - 85 = 415$  мл.

Концентрация растворов, приготовленных различными способами, может выражаться по-разному: в процентах, перечислением количества растворяемого вещества и растворителя, с указанием доведения раствора до заданного объема, в виде отношения, массообъемным соотношением.



Таблица расчета объема водных растворов

Лекарственное вещество	КУО, мг/г	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, кг/м <sup>3</sup>
Амидопирин	0,9	5	1,0032
Аммония хлорид	—	20	1,0551
Анальгин	0,68	—	—
Антипирин	0,85	—	—
Барбитал-натрий	0,64	10	1,0350
Гексаметилентетрамин	0,78	10	1,0212
Глюкоза	0,64	50	1,1857
Калия бромид	0,27	20	1,1438
Калия йодид	0,25	20	1,1478
Кальция хлорид	0,58	50	1,2066
Кодеина фосфат	—	10	1,0321
Кофеина-бензоат натрия	0,65	10	1,0341
Магния сульфат	0,50	50	1,2206
Натрия бензоат	0,60	10	1,0381
Натрия бромид	0,29	20	1,1488
Натрия гидрокарбонат	0,3	5	1,0331
Натрия салицилат	0,59	10	1,0301
Натрия хлорид	0,33	—	—
Хлорал гидрат	0,57	20	1,0860

Следует заметить, что из всех способов выражения концентрации растворов наиболее употребителен первый, то есть в процентах.

*Стабилизация растворов.* Очень многие лекарственные вещества в связи с особенностями химического состава не стойки при хранении. Например, соли слабых оснований и сильных кислот могут гидролизироваться. Нагревание растворов во флаконах из щелочного стекла приводит к изменению реакции среды за счет выделения стеклом щелочи. Это также отражается на составе и фармакологических свойствах лекарств. Поэтому, учитывая химический состав лекарственных веществ, для их стабилизации применяют определенные препараты и технологические режимы:

- атропина сульфат, пилокарпина гидрохлорид, скополамина гидробромид, новокаин и другие стабилизируют добавлением 0,1 н. раствора соляной кислоты из расчета 1 мл на 100 мл раствора;

- растворы натрия тиосульфата стабилизируют добавлением гидрокарбоната натрия из расчета 2 г на 100 мл;
- кофеин-бензоат натрия — путем добавления 0,4 мл 0,1 н. NaOH на 100 мл;
- растворы стрептоцида — сульфитом натрия из расчета 0,2 г на 100 мл.

*Механическая очистка.* Механическая очистка, или фильтрование, растворов проводится с помощью стеклянной воронки и фильтрующих материалов. Ими могут быть марля, вата, фланель, ватно-марлевый тампон. Используют также бумажные или стеклянные фильтры № 1±4. В последнем случае нужен вакуум, который создается специальными установками. Очищенный фильтрованием раствор проверяют на отсутствие механических загрязнений, переворачивая склянку вверх дном и просматривая жидкость в проходящем свете.

*Стерилизация.* Может осуществляться различными способами в зависимости от термолабильности лекарственных веществ:

- в сушильных шкафах при различных температурных режимах: при 180°C — 20–60 мин, или при 200°C — 10–30 мин;
- в автоклавах при 120°C — 10–15 мин.

Растворы из термолабильных веществ стерилизуют тиндализацией, то есть нагреванием в водяной бане при 60–65°C 5 раз по 1 ч. Однако ряд лекарственных препаратов (адреналина гидрохлорид, аминазин и др.) не выдерживает тепловой обработки. В этих случаях прибегают к стерилизации фильтрованием. Поскольку диаметр большинства патогенных и условно-патогенных микробов не менее 1–2 мкм, можно рекомендовать фильтрацию растворов через мелкопористые фильтры. В настоящее время в фармации используют керамические и фарфоровые фильтры (диаметр пор 3–4 мкм), стеклянные (около 2 мкм), бумажно-асбестовые (1–1,8 мкм), а также мембранные (ультра) фильтры.

Нередко необходимо приготовить растворы (для инъекций, глазных капель) в асептических условиях. Для этого в аптеке выделяют специальное помещение, обрабатываемое бактерицидными лампами. Целесообразно использовать рециркуляционные воздухоочистители, обеспечивающие быструю и эффективную очистку воздуха путем фильтрации через фильтр из ультратонких волокон с последующим ультрафиолетовым облучением.

Особенно тяжелое клиническое состояние наблюдают у пациентов в том случае, если пирогенной активностью обладают растворы для внутривенных спинномозговых инъекций и т. д.

Создание апирогенных растворов — весьма трудное дело, так как пирогены термостабильны, проходят фарфоровые бактериальные

фильтры, поэтому используют различные химические и физико-химические методы депириогенизации.

При изготовлении асептических растворов к ним добавляют консерванты — 0,5% фенола или 0,3% трикрезола и нагревают на водяной бане при 80°C в течение 30 мин. В случае высокой термолабильности лекарственного вещества препарат готовят строго асептически.

Капли для наружного применения. Готовят их в асептических условиях на апиrogenной воде, фильтруют, фасуют в стерильные флаконы емкостью 30 мл, которые укупоривают резиновыми пробками под обкатку металлическими колпачками и стерилизуют при 120°C 8 мин или текучим паром при 100°C 30 мин.

Разновидностью растворов для наружного применения являются глазные капли, представляющие собой водные, масляные растворы или мельчайшие суспензии лекарственных веществ, предназначенные для инсталляции в глаз. Они должны быть стерильными, стойкими при хранении и не содержать видимых механических загрязнений. Их осмотическое давление должно соответствовать осмотическому давлению изотонического раствора натрия хлорида (0,9±0,2%).

Глазные капли готовят в асептических условиях весообъемным способом. В качестве растворителей применяют свежеприготовленную стерильную воду и стерильные жирные масла, используемые для изготовления инъекционных растворов.

Состав глазных капель весьма разнообразен. Насчитывается около 80 лекарственных веществ, применяемых в глазной практике в разных сочетаниях. Двухкомпонентные глазные капли в рецептуре аптек составляют до 35%, а четырехкомпонентные — до 22%.

Фармацевтическая промышленность в качестве глазных капель предлагает также некоторые суспензии (кортизон, гидрокортизон и др.). Размер их частиц (10–12 мкм) не причиняет глазу вреда.

Приготовленное лекарство, в данном случае глазные капли, подлежит контролю. На первом этапе проверяют внешний вид препарата. Глазные капли должны представлять собой прозрачную бесцветную жидкость. На следующем этапе устанавливают подлинность препарата и проводят его количественное определение согласно ГФ. Например, глазные капли, представляющие собой 10,06%-ного раствора пилокарпина гидрохлорида, подвергают контролю на подлинность и количественный состав следующим образом:

1) определение подлинности — к 2–5 каплям раствора добавляют 1–2 капли разведенной серной кислоты, 1 мл раствора пероксида водорода, 1–2 капли бихромата калия, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформенный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет;

2) количественное определение — к 0,5 мл раствора прибавляют 2–3 мл хлороформа и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор — фенолфталеин). В этом случае 1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,02447 пилокарпина гидрохлорида.

Вышеобозначенные глазные капли хранят в защищенном от света месте при температуре 3–5°C.

Срок хранения глазных капель, как и других растворов, определяется физико-химическими свойствами входящих ингредиентов. Для большинства растворов, приготовленных асептически без стерилизации, он составляет 3–7 дней. Однако следует помнить, что сроки хранения в аптеках изготовленных глазных мазей или капель, капель для носа и растворов для инъекций регламентируются соответствующими инструкциями.

### 3.5.2. МИКСТУРЫ

Микстура (*mixtura*) — жидкая лекарственная форма, получаемая растворением или смешиванием различных лекарственных веществ в жидкостях. Как правило, микстуры содержат не менее трех ингредиентов. В качестве растворителя чаще всего берут воду, но можно использовать настои, отвары и другие жидкости. Поэтому лекарственные вещества могут быть в растворенном или взвешенном состоянии. В связи с этим микстуры бывают прозрачными, мутными и с осадком.

При наличии в микстуре труднорастворимых и нерастворимых веществ в сигнатуре указывают: «Перед употреблением взбалтывать!»

Микстуры назначаются преимущественно внутрь. Дозируются обычно условно столовыми, десертными, чайными ложками, а также стаканами.

При приготовлении микстур сложного состава следует руководствоваться определенными правилами, которые включены в соответствующие инструкции.

1. Жидкие лекарства для наружного и внутреннего применения готовят весообъемным методом и отпускают в миллилитрах. При этом используют мерные колбы, цилиндры, бюреточные установки, пипетки и другую мерную посуду. Растворы ядовитых (список А) и сильнодействующих веществ добавляют в рассчитанное количество дистиллированной воды в первую очередь. В то же время настойки, экстракты, новогаленовые и другие препараты добавляют к водному раствору в конце технологического процесса.

2. Общий объем микстуры определяется суммированием объемов жидких ингредиентов. Например, требуется приготовить микстуру по следующей прописи: раствора кальция хлорида 10%-ного 200 мл, настойки валерианы 10 мл, адонизида 6 мл. Во флакон для отпуска отмеряют 200 мл раствора кальция хлорида, 10 мл настойки валерианы и 6 мл адонизида. Объем микстуры составит 216 мл.

3. Сухие препараты, входящие в состав микстуры в количестве не более 5%, растворяют в отмеренном количестве воды или другой жидкости. При определении общего количества микстуры количество сухих препаратов в данном случае в расчет не принимают. Например, требуется приготовить микстуру по прописи: анальгина — 3,0, натрия бромиды — 4,0, воды дистиллированной — 200,0. При изготовлении микстуры данного состава в склянку для отпуска отмеряют 20 мл 20%-ного раствора натрия бромида, что соответствует 4,0 сухого вещества. Анальгин растворяют в 180 мл воды и процеживают в склянку для отпуска. Объем микстуры от добавления анальгина увеличился на 2,3 мл. Однако это в расчет не принимается и объем микстуры определяется — 200 мл.

4. В том случае, если в состав микстуры входят сухие вещества в количестве 5% и выше, при расчете следует учитывать коэффициент увеличения объема, то есть прирост объема раствора при растворении 1 г вещества. Например, требуется приготовить микстуру по прописи: раствора кальция хлорида 5%-ного 200,0, глюкозы 60,0, натрия бромида 3,0. Объем микстуры не должен превышать 200 мл. Поэтому по табл. 5 находим, что коэффициент увеличения объема водного раствора при растворении глюкозы составляет 0,64. Следовательно, при растворении 60 г глюкозы объем увеличивается на  $0,64 \times 60 = 38,4$  мл. Если в аптеке есть концентрированные растворы веществ, то предпочитают пользоваться ими, а не сухими веществами. Исходя из этого, вместо 200 мл 5%-ного раствора кальция хлорида можно взять 20 мл 50%-ного раствора. Натрия бромид в количестве 3,0 содержится в 15 мл 20%-ного раствора, которым тоже воспользуемся. Таким образом, осталось рассчитать количество дистиллированной воды, необходимой для получения 200 мл микстуры:  $200 - (20 + 38,4) = 141,6$  мл. В стакан отмеряют 141,6 мл воды, растворяют в этом количестве 60 г глюкозы. Раствор фильтруют во флакон для отпуска, туда же отмеряют 20 мл 50%-ного раствора кальция хлорида и 15 мл 20%-ного раствора бромида натрия. Взбалтывают. Микстура в объеме 200 мл готова.

5. При приготовлении микстур, в состав которых входят настои и отвары из лекарственного сырья, сухие препараты растворяют в про-

щеженном и охлажденном настое или отваре. После растворения полученный раствор должен быть еще раз процежен. Например, требуется приготовить микстуру следующего состава: настоя травы пустырника из 12,0–200 мл, натрия бромида — 4,0, настойки валерианы — 6 мл. Настой травы пустырника готовят согласно ГФ с учетом коэффициента водопоглощения. Далее в приготовленном настое растворяют 4 г натрия бромида и добавляют 6 мл настойки валерианы. Объем микстуры равен 206 мл.

### 3.5.3. СУСПЕНЗИИ

Суспензия (*suspensio*) — жидкая лекарственная форма, в которой мельчайшие частицы нерастворимых твердых веществ (дисперсная фаза) находятся во взвешенном состоянии в жидкости (дисперсионная среда). Поэтому суспензии можно рассматривать как гетерогенную систему, в которой размеры частиц дисперсной фазы могут составлять 1–100 мкм. В зависимости от величины частиц различают тонкие (0,1–1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии. Суспензии неустойчивы при хранении — в них образуется осадок или хлопья, плавающие на поверхности. С этой целью для повышения устойчивости в состав вводят поверхностно-активные вещества. Перед употреблением рекомендуют взбалтывать.

Суспензии готовят дисперсионным или конденсационным методом.

Дисперсионным способом готовят суспензии из хорошо смачивающихся водой (гидрофильных) и плохо смачивающихся (гидрофобных) лекарственных веществ. В обоих случаях лекарственные вещества в воде не растворимы. Из гидрофильных веществ для приготовления суспензии наиболее часто используют танальбин, алюминия гидроокись, висмута нитрат основной и др. Из гидрофобных веществ применяют терпингидрат, стрептоцид, норсульфазол, сульфадиметоксин и др.

Из гидрофильных лекарственных веществ суспензии готовят методом взмучивания. В ступку помещают навеску выписанного в рецепте вещества и на 1,0 г добавляют в среднем 0,5 мл выписанной в рецепте жидкости. Тщательно растирают 1–2 мин, затем доливают 10-кратное количество жидкости, интенсивно смешивают и оставляют на 2–3 мин. Верхний слой смывают, осадок растирают и вновь добавляют жидкость. Такие манипуляции проводят до получения нужной лекарственной формы.

Суспензии гидрофобных веществ готовят с добавлением поверхностно-активных веществ.

Конденсационный способ заключается в укрупнении исходных частиц в результате реакций между двумя веществами с образованием

нового вещества. Например, необходимо приготовить суспензию по прописи: аммония хлорида и свинца ацетата по 2,0, этанола 90% -ного 10 мл, воды дистиллированной 150 мл. Для этого в ступке растирают 2 г аммония хлорида и 2 г свинца ацетата с небольшим количеством дистиллированной воды (примерно 2 мл). В результате реакции между этими веществами образуется свинца хлорид, не растворимый ни в воде, ни в этаноле. Образующуюся взвесь разбавляют в ступке 2–3-кратным количеством воды и переносят в отпускной флакон. Остаток взвеси в ступке смывают оставшейся водой, которую также переносят во флакон. Туда же добавляют 10 мл 90% -ного этанола. Флакон укупоривают, встряхивают и оформляют к отпуску. Контроль качества изготовленных суспензий проводят так же, как и других жидких лекарственных препаратов. Кроме того, оценивают такие специфические свойства суспензий, как однородность и ресуспендируемость.

Однородность оценивают визуально. Ресуспендируемость определяют при взбалтывании суспензии. При взбалтывании в течение 15–20 с после 24 ч хранения и в течение 40–60 с после 3 сут хранения твердые частицы, составляющие осадок, должны равномерно распределяться по всему объему суспензии.

Суспензии готовят в основном для наружного и внутреннего потребления. Некоторые суспензии применяют парентерально. При этом следует помнить, что суспензии рекомендуют вводить только внутримышечно или в полости тела. Суспензии для наружного применения готовят заводским способом. Например, суспензию гидрокортизона ацетата 2,5% -ного выпускают в ампулах по 2 мл.

### **3.5.4. ЭМУЛЬСИИ**

Эмульсия (*emulsum*) — жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (масла, бальзамы) в виде мельчайших капель находятся в водной среде. Но мельчайшие капли жидкости могут находиться во взвешенном состоянии, не сливаясь, только в том случае, если они окружены тонким слоем вещества, которое препятствует их сливанию в более крупные капли. Таким веществом (эмульгатором) может быть желатина, желатоза, желток яйца, различные слизи и т. д. Следовательно, эмульсия может рассматриваться как лекарственная форма, состоящая из дисперсной среды (вода), дисперсной фазы (масло) и эмульгатора.

Различают истинные (семенные) и ложные (масляные) эмульсии. Истинные эмульсии готовят без добавления эмульгатора, так как в семенах, из которых получают эмульсии (мак, конопля, арахис, лен,

тыква и т. д.) содержатся белковые, жироподобные и слизистые вещества, выполняющие роль эмульгатора. Семенные эмульсии готовят в соотношении 1:10.

Технология приготовления семенной эмульсии заключается в следующем. Семена освобождают от твердой оболочки и толкут в специальной фарфоровой ступке с небольшим количеством воды (примерно 0,1 часть массы семян) до получения однородной массы. Затем добавляют остальное количество воды, постепенно перемешивая эмульсию. Эмульсии из семян (кроме семян тыквы) процеживают через двойной слой марли. При необходимости доводят водой до требуемой по рецепту массы. Если требуется по рецепту, то настойки, сиропы и новогаленовые препараты добавляют к готовой эмульсии.

Масляные (ложные) эмульсии готовят из жирных масел (подсолнечное, оливковое, персиковое, миндальное, кукурузное и др.). Для хорошего эмульгирования на 10 частей масла берут 5 частей эмульгатора и 85 частей воды. Если в рецепте не указан вид масла, используют персиковое или миндальное масло.

В качестве эмульгатора могут быть использованы различные вещества как природного происхождения (желатоза, пектин, желток и др.), так и синтетические (эмульгатор Т-2) и полусинтетические (метилцеллюлоза).

Технология приготовления масляных эмульсий заключается в следующем. В ступку помещают эмульгатор и тщательно растирают его. Добавляют масло и небольшое количество воды ( $\frac{1}{2}-\frac{1}{3}$  часть от массы масла и эмульгатора). Интенсивно растирают до получения однородной массы. Получается так называемая первичная эмульсия. Затем добавляют остальную воду, фильтруют в мерную посуду и при необходимости добавляют воду до нужного объема. Следует отметить, что эмульсии из масел можно стабилизировать крахмальным клейстером.

Например, требуется приготовить эмульсию по следующей прописи: эмульсии масляной 200,0; натрия бромид 1,0; кофеин-бензоата натрия 0,5; экстракта белладонны 0,15. Для этого в большой ступке смешивают 10 г желатозы с 15 мл дистиллированной воды, затем небольшими порциями добавляют 20 г миндального масла. Смесь тщательно перемешивают до характерного потрескивания и образования однородной белой массы. Далее наливают в мерный стакан примерно 145 мл воды, вносят сухой экстракт белладонны, добавляют порошок натрия бромида (или 5 мл 20% -ного раствора) и кофеин-бензоат натрия (или 5 мл 10% -ного раствора). После тщательного размешивания полученный раствор в несколько приемов добавляют в ступку к первичной эмульсии, постоянно перемешивая.



Затем в тарированный отпускной флакон процеживают готовый препарат, доводят массу дистиллированной водой до нужного объема. Флакон укупоривают, встряхивают и оформляют к отпуску. В готовую масляную эмульсию можно вводить лекарственные вещества, если они растворимы в воде и масле. Нерастворимые вещества вводят в эмульсию в виде мельчайшего порошка и тщательно перемешивают. Сиропы, настойки, жидкие экстракты добавляют к готовой эмульсии непосредственно во флакон.

Эмульсии можно готовить и в специальных аппаратах (гомогенизаторах). В этом случае они бывают однородны, содержат капельки масла примерно одинакового размера — 0,1–2 мкм.

Если в процессе изготовления эмульсии используется эмульгатор Т-2, то его берут в количестве 1,5 г на 10 г масла. Можно использовать в качестве эмульгатора и сухое цельное молоко в количестве, равном массе масла.

Качество приготовленных эмульсий подлежит контролю и оценке. В первую очередь определяют устойчивость эмульсий. Для этого их нагревают до температуры 50°C. После охлаждения эмульсии не должны расслаиваться. Способность к расслаиванию определяют также путем центрифугирования. Эмульсии не должны расслаиваться при центрифугировании в течение 15 мин со скоростью 1,5 тыс. мин<sup>-1</sup>.

Однородность эмульсии определяется при микроскопировании. Картина под микроскопом должна напоминать таковую при микроскопировании молока.

Эмульсия как лекарственная форма не подлежит длительному хранению. Отпускают во флаконах с этикетками «Сохранять в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

### **3.5.5. НАСТОЙ И ОТВАР**

Настой (*insum*) и отвар (*decoctum*) — водные извлечения из растительного сырья, которые содержат различные действующие начала — органические кислоты, эфирные масла, гликозиды, алкалоиды и т. д. Эти лекарственные формы готовят из природного (нативного) сырья.

Вышеназванные лекарственные формы (настои и отвары), а также слизи объединены общим названием — водные извлечения. Помимо лекарственных веществ, обладающих ценным фармакологическим действием, они, как правило, содержат то или иное количество балластных веществ — сахара, крахмала, смолы, красящих веществ и т. д.

Настои и отвары служат для внутреннего и наружного потребления. Их часто прописывают в комплексе с другими лекарственными веществами.

## Коэффициенты водопоглощения сырья

Вид сырья	Коэффициент водопоглощения	Вид сырья	Коэффициент водопоглощения
Кора дуба	2,0	Лист сенны	1,8
Кора калины	2,0	Лист толокнянки	1,4
Кора крушины	1,6	Лист шалфея	3,3
Корень истода	2,2	Плоды шиповника	1,1
Корень солодки	1,7	Спорынья	2,3
Корневище с корнями валерианы	2,9	Трава горьца	2,8
Корневище змеевика	2,0	Трава зверобоя	1,6
Корневище с корнями кровохлебки	1,7	Трава ландыша	2,5
Корневище лапчатки	1,4	Трава полыни	2,1
Лист крапивы	1,8	Трава пустырника	2,0
Лист мать-и-мачехи	3,0	Трава сушеницы	2,2
Цветки липы	3,4	Цветки ромашки	3,4
Лист мяты	2,4	Трава хвоща полевого	3,0

При изготовлении настоев и отваров растительный материал удерживает часть жидкости. Кроме того, некоторое количество жидкости теряется в процессе испарения. Поэтому при изготовлении настоев и отваров следует брать несколько больше воды, чем указано в рецепте, учитывая коэффициент водопоглощения (табл. 6), показывающий количество жидкости, удерживаемой 1 г растительного сырья после его отжатия.

Настои, как правило, готовят из листьев, цветков растений, а также в тех случаях, когда растительное сырье содержит летучие эфирные масла или вещества, разрушающиеся при длительной тепловой обработке, из плотных частей растений, корней и корневищ, например из корневища с корнями валерианы готовят настой, а не отвар.

Отвары готовят из более грубых частей растений (коры, стеблей, корней, семян, плодов и т. д.). Иногда в этих целях используют листья с твердой кожистой оболочкой, например листья толокнянки.

Используемое растительное сырье для того, чтобы облегчить доступ воды внутрь клеток, а также обеспечить больший контакт растворителя с растительным материалом, должно быть предварительно измельчено. Однако при очень сильном измельчении настоев или

отвар будет содержать много обрывков растительных волокон, балластных веществ, что ухудшит его качество. Поэтому согласно ГФ растительное сырье измельчают до следующих размеров: листья, цветы, траву — до частиц не более 5 мм; кожистые листья толокнянки и других растений — до 1 мм; стебли, кору и корневища — до 3 мм; плоды и семена — до 0,5 мм. Растительное сырье и дистиллированную воду для приготовления настоев и отваров берут в следующих соотношениях:

- 1:10, то есть на 1 весовую часть растительного сырья с невысокой активностью 10 частей холодной дистиллированной или кипяченой воды. Так поступают во всех случаях, если в рецепте не обозначено количество сырья;
- 1:30, то есть на 1 весовую часть сырья берут 30 частей воды. Такие соотношения соблюдают при изготовлении водных вытяжек из травы горичвета, ландыша, корневища с корнями валерианы и т. д.;
- 1:400, то есть на 1 весовую часть сырья берут 400 частей воды, в том случае, если растительное сырье содержит ядовитые или сильнодействующие начала (листья наперстянки, корень ипекакуаны и т. д.).

Настои и отвары готовят в инфундирных аппаратах или эмалированной (стеклянной, керамической и т. д.) посуде по технологии, приведенной ниже.

1. Измельчить растительное сырье до требуемых размеров.

2. Рассчитать необходимое количество дистиллированной воды, учитывая коэффициенты водопоглощения (см. табл. 6). Например, для шалфея этот показатель равен 3,3. Следовательно, при изготовлении 200 мл настоя из 20 г листьев шалфея следует взять 266 мл воды, то есть  $200 + (20 \times 3,30)$ .

3. Поместить сырье в инфундирный аппарат или соответствующий сосуд, залить необходимым количеством дистиллированной воды комнатной температуры.

4. Для экстрагирования или извлечения из растительного сырья действующих начал инфундирку помещают в инфундирный аппарат или кипящую водяную баню. Экстракция идет постепенно. Вначале происходит смачивание сырья, затем — проникновение воды внутрь растительных клеток. Биологически активные вещества растворяются, и происходит их десорбция, то есть поступление в жидкую фазу (настоя или отвара) и распределение по всему объему извлечения.

Для приготовления настоя инфундирку при частом помешивании держат в водяной бане 15 мин, для получения отвара — 30 мин.

Затем инфундирку вынимают и охлаждают при комнатной температуре: настои — 45 мин, отвары — 10 мин. В том случае, если настои готовят с пометкой «сiто», то время нагревания увеличивают до 25 мин, а охлаждают под холодной водой. Следует иметь в виду, что настоек, например из листьев сенны, процеживают только после полного охлаждения.

Не охлаждают после нагревания водные извлечения из коры дуба, листьев толокнянки, корневища змеевика и т. д., которые содержат много дубильных веществ. Со снижением температуры последние быстро выпадают в осадок. Водные извлечения из корня алтея, содержащего много слизистых веществ, следует готовить только при комнатной температуре.

5. Следующая стадия приготовления водных извлечений — процеживание в мерный сосуд. Для этого используют двойной слой марли с комочком ваты. Полученную жидкость доводят до требуемого объема дистиллированной водой или водой после промывания осадка.

К готовому настою или отвару, если этого требует рецепт, добавляют сиропы, настойки, новогаленовые препараты и т. д.

При приготовлении настоев и отваров из лекарственного сырья, содержащего алкалоиды, например из рожков спорыньи, добавляют лимонную, соляную или другие кислоты, чтобы перевести алкалоиды в легко растворимые соединения. В таком виде они максимально переходят в водное извлечение.

В последние годы широкое распространение получило приготовление настоев и отваров из концентрированных препаратов. Они могут быть сухими или жидкими и стандартизованы по действующим веществам. Использование таких концентратов делает возможным получение жидких форм с помощью бюреточной системы (табл. 7).

Настои и отвары отпускают только свежеприготовленными. На флаконах при отпуске должны быть этикетки: «Сохранять в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Т а б л и ц а 7

Экстракты для изготовления настоев и отваров

Экстракт	Разведение	Экстракт	Разведение
Алтея сухой	1:1	Ландыша сухой	1:2
Валерианы жидкий	1:2	Наперстянки сухой	1:1
Горицвета сухой	1:1	Пустырника жидкий	1:2
Горицвета жидкий	1:2	Термопсиса сухой	1:1

К недостаткам этих лекарственных форм следует отнести нестойкость при хранении. В водных извлечениях возможно химическое превращение веществ. Наиболее легко гидролизуются сложные эфиры и амиды. Настои и отвары не стерилизуют, поэтому в них легко развиваются плесневые и дрожжевые грибы. Все вышеизложенное должен иметь в виду как врач, выписывающий лекарственное вещество в этой форме, так и фармацевт, готовящий лекарство. В последние годы для антимикробной стабилизации предложен ряд консервирующих веществ (10% этанола, 0,1% натрия бензоата, 0,05–0,1% кислоты сорбиновой и т. д.).

Кроме общепринятых способов приготовления настоев и отваров, есть частные случаи, обусловленные химическим составом сырья.

Пример 1. Отвар цветков девясила: 100 г измельченных цветков заливают 1000 мл горячей воды, подогревают до кипения и настаивают 1–2 ч. Сырье отжимают и жидкость процеживают. Хранят в прохладном месте (в стеклянной посуде) не более 5 дней;

Пример 2. Отвары плодов черемухи: 1 столовую ложку высушенных плодов черемухи измельчают (до частиц не более 0,5 мм), заливают 200 мл кипящей воды и кипятят 20 мин, после чего вытяжку процеживают.

### 3.5.6. НАСТОЙКИ

Настойка (*tinctura*) — спиртовое или водно-спиртовое извлечение из растительного сырья, получаемое без нагревания и удаления экстрагента. Готовят настойки на фармацевтических заводах и поэтому все они — официальные препараты. По составу их делят на простые, приготовленные из одного вида сырья, и сложные — приготовленные из различных видов сырья, иногда с добавлением лекарственных веществ. В большинстве случаев для получения настоек используют высушенный растительный материал, иногда — свежее сырье. В свежем сырье действующие вещества находятся в растворе внутри клеток, поэтому процесс экстрагирования из свежего сырья сводится к вымыванию клеточного сока из разрушенных клеток и открытию пор. В высушенном сырье алкалоиды, гликозиды и другие соединения в виде сухих конгломератов находятся внутри клетки (на ее стенках или в порах). Поэтому экстрагирование высушенного растительного сырья — многоступенчатый процесс, представленный следующими стадиями:

- 1) проникновение экстрагента в материал и смачивание его;
- 2) растворение находящихся в высушенном сырье биологически активных веществ;

3) вымывание клеточного содержимого через поры клеток в межклеточные пространства и далее на поверхность растительного материала;

4) массоперенос активного начала от поверхности растительного материала в раствор.

К веществу, которое предполагается использовать в качестве экстрагента, предъявляют определенные требования: оно должно извлекать определенную группу биологически активных веществ, то есть иметь узкий спектр действия; проявлять избирательную способность (извлекать максимальное количество действующих начал и минимальное количество сопутствующих); проявлять малую токсичность и т. д.

В качестве экстрагентов применяют различные вещества, наиболее часто — этанол. Из аналогичных растворителей применяют также ацетон, бутанол и др. С этой же целью часто применяют воду, глицерин и др. Перспективные экстрагенты — сжиженные газы (пропан, бутан, жидкий аммиак и др.), с помощью которых из растительного сырья можно извлекать вещества с различной полярностью (гидрофильные и гидрофобные). Экстрагирование сжиженными газами проводят под большим давлением, при снятии которого экстрагент улетучивается, а экстрактивные вещества, что так важно, остаются в сухом виде.

Для извлечения действующих начал в фармацевтической промышленности применяются различные методы, что определяется рядом моментов — видом растительного материала, его структурой, свойствами экстрагента и т. д.

Мацерация (*лат.* *maseratio* — вымачивание) относится к статическим методам экстрагирования. При этом измельченное растительное сырье заливают растворителем и настаивают при комнатной температуре 7 сут. После этого сырье отжимают и измеряют объем полученной вытяжки. Поскольку часть растворителя остается в шроте, последний промывают свежей порцией растворителя и доводят им количество требуемой настойки до нужного объема. Этот метод — малоэффективный, так как растительный материал находится в неподвижном состоянии и экстракция осуществляется только за счет пассивной диффузии.

Ремацерация, или дробная мацерация, — разновидность мацерации. Она заключается в том, что экстрагент делят на 3–4 части и последовательно настаивают сырье в первой, второй, третьей и четвертой части. Вытяжки сливают. В этом случае периодическая смена экстрагента позволяет ускорить процесс извлечения.

Перколяция (*лат. percolatio* — процеживание) заключается в непрерывном пропускании через сырье потока экстрагента. Состоит из трех этапов. Вначале 4–5 ч намачивают сырье половинным количеством экстрагента. В это время растворяются действующие начала внутри клеток и образуется концентрированная жидкость (первичный сок). Следующий этап перколяции — настаивание. Растительное сырье переносят в специальный аппарат — перколятор, закрывают сверху полотном и заливают растворителем так, чтобы материал был покрыт на 3–4 см. В таком состоянии растительный материал оставляют еще на 24–48 ч. Это — мацерационная пауза, во время которой результаты молекулярной диффузии, экстрагируемые вещества в значительном количестве переходят в экстрагент. Третий этап процесса — собственно перколяция. Она заключается в следующем. Открывают нижний кран перколятора и спускают жидкость по каплям. В это же время сверху из другого сосуда с такой же скоростью поступает свежий растворитель. При этом концентрированный (первичный) сок из растительного сырья вытесняется током свежего экстрагента. Таким способом примерно за 24 ч из растительного материала извлекают максимальное количество действующих начал.

Кроме этих широко применяемых методов получения настоек в фармацевтической промышленности используют реперколяцию — повторная или многократная перколяция, противоточное и циркуляционное экстрагирование, растворение густых и сухих экстрактов, например чилибухи, и другие методы.

Для настоек характерно массообъемное соотношение между сырьем и готовым продуктом. Обычно из неядовитых растений настойки готовят в соотношении 1:5, а из ядовитых — 1:10. В отдельных случаях настойки готовят в соотношении 1:10 из сырья, не содержащего сильнодействующих веществ (настойка боярышника, календулы и др.).

По степени очистки настойки — одни из самых несовершенных препаратов. Очистка их заключается в отстаивании полученных вытяжек в течение нескольких дней при температуре не выше 8°C. Отстоявшуюся вытяжку сливают и фильтруют.

Стандартизацию настоек проводят по этанолу, содержанию действующих веществ, а также регламентируют тяжелые металлы.

Однако при изготовлении ряда настоек в технологический процесс вводят отдельные изменения, что позволяет получать более концентрированные препараты. Примером может быть технология настойки мяты перечной (*Tinctura Menthae piperitae*). Состав: листьев мяты 50,0; масла мяты 50,0 и этанола 90%-ного до 1000 мл. Особен-

ность изготовления препарата заключается в следующем. Используют метод дробной мацерации. Получают 950 мл извлечения, в котором растворяют 50 г масла мяты и доводят до объема 1 л 90%-ным этанолом.

### 3.5.7. ЭКСТРАКТЫ

Экстракт (*extractum*) — концентрированная вытяжка, полученная из лекарственного растительного сырья. Как лекарственная форма был известен уже за несколько тысячелетий до нашей эры.

В зависимости от консистенции экстракты бывают жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты (*extracta fluida*) — окрашенные жидкости, содержащие биологически активные вещества, извлеченные из растительного сырья. Густые экстракты (*extracta spissa*) — вязкие массы, содержащие не более 25% влаги. Сухие экстракты (*extracta sicca*) представляют собой сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Для извлечения активного начала из растительного сырья используют различные экстрагенты — воду, спирт этиловый (обычно 70%-ный), масла и т. д.

Технология получения экстрактов включает следующие основные моменты: экстрагирование, очистку полученного извлечения, выпаривание, высушивание, стандартизацию. Однако вид растворителя, особенность лекарственного растения, из которого готовят экстракт, и другие факторы определяют особенности приготовления тех или иных экстрактов.

Водные экстракты готовят из отдельных растений (солодковый корень, одуванчик, трилистник, полынь и некоторые другие). При этом используют различные технологические приемы — перколяцию, противоточную экстракцию, подогрев и т. д. Затем водные извлечения подвергают очистке от сопутствующих веществ и выпаривают в вакуумных аппаратах при температуре 50–60°C.

Густые экстракты контролируют на содержание влаги, присутствие тяжелых металлов, иногда кислоты глицерризиновой.

**Спиртовые экстракты**, так же как и водные, могут быть жидкими, густыми и сухими. В качестве экстрагента часто используют спирт этиловый (этанол) в концентрации от 30 до 90%, чаще — 70%. Иногда для полного извлечения действующих веществ используют небольшое количество других спиртов — амилового, пропилового и др., которые потом полностью удаляют. Для полного извлечения действующих начал из растительного сырья необходимо, чтобы экстрагента для перколяции было в 7–9 раз больше.



Для получения густых и сухих экстрактов вытяжки очищают различными способами и затем стандартизируют.

Из корневищ папоротника мужского получают эфирный экстракт. Кроме эфира, для экстракции применяют и другие вещества — дихлорэтан, углерод четыреххлористый и т. д. Стандартизацию проводят по содержанию активно действующего начала — филицина. Концентрация последнего должна быть не менее 25–28%.

**Масляные экстракты** получают из растительного сырья с помощью растительных или минеральных масел. В настоящее время в качестве масляных экстрактов применяют экстракт из листьев белены (масло белены), травы зверобоя, плодов шиповника, а также облепихи (масло облепихи). Экстрагирование растительного материала проводят методом мацерации подогретыми маслами (60–70°C), а также используют противоточное экстрагирование 70%-ным этанолом или другими растворителями.

Однако в получении отдельных растительных препаратов, в отличие от синтезируемых по общим схемам, есть свои особенности. Например, действующее начало белены — алкалоиды, которые плохо растворимы. Поэтому вначале листья белены обрабатывают аммиачно-этанольным раствором, затем проводят экстракцию растительным маслом. Масляный экстракт травы зверобоя получают методом мацерации с 10-кратным количеством масла при подогревании. Экстрагирование действующих начал из плодов шиповника вначале проводят органическими растворителями (дихлорэтаном и др.). Затем экстрагент отгоняют, а полученную массу стандартизируют по содержанию каротиноидов.

### **3.5.8. НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Новогаленовые препараты — препараты лекарственных растений, приготовляемые по особой технологии, что позволяет максимально освободить их от балластных веществ.

В отличие от галеновых (настоёв, экстрактов), новогаленовые препараты благодаря высокой степени очистки отличаются стабильностью, стандартизируются биологическими или химическими методами. Их готовят фабрично-заводским путем. Каждый препарат имеет свое название. Для парентерального применения эти препараты выпускают в ампулах, а для внутреннего — во флаконах.

В группу новогаленовых препаратов входят, к примеру, следующие средства, выпускаемые фармацевтической промышленностью.

*Адонизид (Adonisidum)* — получают из травы адониса весеннего. В качестве экстрагента используют смесь, состоящую из 95 частей

хлороформа и 5 частей 96% -ного этанола по объему. Данный экстрагент очень хорошо извлекает все сердечные гликозиды.

Из 275 кг травы адониса с активностью 50–60 ЛЕД получают около 100 кг концентрата адонизидов с высокой активностью (100–200 ЛЕД в 1 мл). Далее к концентрату добавляют этанол, хлорбутанол-гидрат и воду в таком количестве, чтобы в 1 мл конечного продукта содержалось 23–27 ЛЕД.

Препарат выпускают для внутреннего применения (кардиотоническое средство) во флаконах из темного стекла по 15 мл.

*Лантозид (Lantosidum)* получают из листьев наперстянки шерстистой. Его активность — 10–12 ЛЕД в 1 мл, а содержание этанола — 68–70%.

Выпускают во флаконах-капельницах по 15 мл.

*Коргликон (Corgliconum)* — получают из травы ландыша майского. Препарат стерилизуют фильтрованием через мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,3 мкм, поэтому его можно применять внутривенно при острой сердечной недостаточности.

Выпускают в виде 0,06% -ного раствора в ампулах по 1 мл (активность 11–16 ЛЕД).

*Раунатин (Raunatinum)* — препарат, содержащий сумму алкалоидов из коры корней растения раувольфия змеиная или других видов. Из коры выделено около 5% различных алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.). Вкус препарата очень горький. Выпускают в таблетках по 0,002 г, покрытых оболочкой. Применяют как гипотензивное средство.

*Фламин (Flaminum)* — препарат, содержащий сумму флавоноидов бессмертника песчаного. Он представляет собой желтый аморфный порошок, обладающий горьким вкусом.

Выпускают в таблетках по 0,05 г и рекомендуют как желчегонное средство.

### 3.5.9. АЭРОЗОЛИ

Аэрозоли (*aerosolum*) — аэродисперсные системы с газообразной дисперсной средой и свободными твердыми или жидкими частицами лекарственных веществ, которые составляют дисперсную фазу.

В промышленном животноводстве для повышения эффективности труда при массовых обработках животных, в том числе птицы, используют аэрозольные генераторы (САГ, ДАГ разной модификации) для получения дисперсионных аэрозолей вакцин, химиопрепаратов и дезинфектантов. Также существуют аэрозоли, выпускаемые фабричным путем.

Для хранения лекарственных веществ в состоянии аэрозоля его упаковывают в специальные баллоны. Газообразующие компоненты аэрозоля называются пропеллентами, то есть выталкивающими газами. Ими могут быть различные химические вещества. К пропеллентам предъявляют определенные требования: они должны быть химически стойкими, совместимыми с лекарственными веществами, не раздражать кожу, не быть токсичными и т. д.

Основная группа пропеллентов — фреоны (хладоны) — фторпроизводные метана, этана, пропана и др. При небольшом избыточном давлении и невысокой температуре окружающей среды они способны переходить из газообразного состояния в жидкое. В качестве пропеллентов применяют также сжатый азот, азота закись, углерода диоксид и др.

Лекарственные препараты в аэрозольной упаковке выпускают заводским путем для использования в различных целях. Широко распространены аэрозоли ингаляционные («Ингакамп», «Каметон» и др.), которые применяют для лечения заболевания верхних дыхательных путей. Размер частиц лекарственных веществ не должен превышать 5–10 мкм.

Для наружного применения также используют различные аэрозольные препараты, например «Оксициклозоль» (действующие вещества: окситетрациклина гидрохлорид и преднизолон), препарат «Неогелазоль» (в его состав входят неомицин, гелиомицин, метилурацил, вспомогательные вещества и пропеллентхладон-12). Их применяют при пиодермии, инфицированных ранах, трофических язвах и т. д.

### 3.6. РЕЦЕПТУРА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**Растворы.** По цели назначения различают растворы для наружного, внутреннего применения и инъекций.

Растворы для наружного применения бывают простые и сложные. Выписывают их в рецептах недозированно, в количествах, зависящих от величины обрабатываемого участка.

Простые растворы выписывают сокращенно и развернуто. При выписывании в сокращенной форме, если раствор не водный, указывают и растворитель (спиртовой — *spirituosa*, масляный — *oleosa*). Сложные рецепты выписывают только по развернутой прописи. Если в качестве растворителя берут спирт не 90% -ной, а другой концентрации, то рецепт выписывают только развернуто.

Концентрация раствора может выражаться в процентах, цифровом и массообъемном отношении.

Растворы для наружного применения можно выписывать:

- в концентрации, пригодной для применения;
- в виде концентрированного раствора для приготовления из него рабочего раствора;
- в форме порошка для приготовления из него раствора перед применением.

Растворы в концентрации, пригодной для применения, выписывают развернуто и сокращенно в небольшом количестве.

Пример. Выписать танин в виде 2%-ного спиртового раствора в количестве 200 мл. Назначить для обработки ран.

Rp.: *Solutionis Tannini spirituosae* 2% — 200 ml  
D.S. Наружное, для обработки ран  
2 раза в день.

Или:

Rp.: *Tannini* 4,0  
*Spiritus aethylici ad* 200 ml  
M.D.S. Наружное, для обработки ран  
2 раза в день.

При выписывании раствора по развернутой прописи для сохранения его концентрации количество растворителя необходимо указать до общего количества раствора, для чего в растворе пишется дополнительное обозначение *ad*.

Если при выписывании рецепта сокращенно не указывается растворитель, то раствор готовят на воде.

Пример. Выписать фурацилин в виде раствора (500 мл) в соотношении 1:5000. Назначать для обработки ран.

Rp.: *Solutionis Furacilini* 1:5000 — 500 ml  
D.S. Наружное, для обработки ран  
3 раза в день.

При приготовлении раствора по этому рецепту в качестве растворителя необходимо использовать воду.

В виде концентрированных растворов для приготовления из них растворов более слабой концентрации выписывают лекарственные вещества, когда требуется раствор в довольно больших количествах или когда при хранении в растворе слабой концентрации вещество быстро теряет лечебные свойства. Например, для обработки ран у животного ежедневно требуется 500 мл раствора перманганата калия 0,1%-ной концентрации. Рану необходимо обрабатывать в течение

7 дней, следовательно, всего необходимо приготовить 3500 мл раствора. При хранении в невысоких концентрациях растворы перманганата калия быстро теряют лечебные свойства, поэтому в данном случае целесообразно выписывать концентрированные растворы, а из них ежедневно готовить рабочие. Концентрированные растворы выписывают в концентрациях, позволяющих легко и быстро приготовить рабочие растворы в домашних условиях. Растворы перманганата калия лучше выписывать 5%-ной концентрации. Объем (в мл) концентрированного раствора, необходимый для приготовления рабочего раствора, определяют по формуле

$$X = ab/c = (500 \times 0,1) : 5 = 10,$$

где  $a$  — количество рабочего раствора;  $b$  — концентрация рабочего раствора;  $c$  — имеющаяся концентрация.

Следовательно, для приготовления 500 мл 0,1%-ного раствора перманганата калия требуется 10 мл (или десертная ложка) 5%-ного раствора.

Пример

Rp.: *Solutionis Kalii permanganatis* 5% — 70 ml

D.S. Наружное, по десертной ложке  
на 0,5 л дистиллированной воды  
3 раза в день перед обработкой ран.

Лекарственные вещества в чистом виде для приготовления из них растворов выписывают, когда необходимо большое количество раствора и нецелесообразно его готовить в аптеке или когда лекарственное вещество в растворе не стойкое.

Пример. Выписать фенол чистый для приготовления из него 3%-ного раствора в количестве 20 л для дезинфекции.

Rp.: *Phenoli puri* 600,0

D.S. Растворить в 20 л воды  
перед проведением дезинфекции.

Растворы для внутреннего применения бывают простые (имеющие одно растворенное вещество) и сложные (имеющие несколько растворенных веществ).

При выписывании растворов для приема внутрь необходимо знать дозу лекарственного вещества на прием, количество приемов, объем раствора для разового применения, концентрацию и общее количество раствора. Объем раствора зависит от дозы. Если доза лекарственного вещества меньше 0,1, то раствор рекомендуется назначать в каплях, а если больше — ложками, стаканами.

Растворы для внутреннего употребления выписывают недозированно. Простые растворы можно выписывать развернуто и сокращенно.

Пример. Выписать кальция хлорид в дозе 2,0 на прием в растворе для телянка на 12 приемов. Назначать по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка (20 мл) содержит 2,0 вещества, то есть раствор будет 10% -ным.

Расчет количества раствора: на один прием телянку назначается 20 мл раствора, следовательно, на 12 приемов необходимо приготовить 240 мл.

Rp.: *Solutionis Calcii chloridi* 10% — 240 ml

D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке  
4 раза в день.

При введении лекарственного вещества в дозах меньше 0,1 раствор внутрь назначают в каплях (в 1 мл водного раствора содержится 20 капель, 95% -ного спирта этилового — 52, 70% -ного спирта — 50, жидких масел — 40–50, эфира — 60–62 капли).

Пример. Выписать натрия бромид собаке в дозе 0,05 на прием в растворе внутрь на 9 приемов. Назначить по 20 капель на прием 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 20 капель (1 мл) содержит 0,05 вещества, то есть раствор будет 5% -ным. Расчет количества раствора: на 1 прием назначается 1 мл раствора, следовательно, общее количество раствора — 9 мл.

Rp.: *Solutionis Natrii bromidi* 5% — 9 ml

D.S. Внутреннее, по 20 капель  
на прием 3 раза в день.

Сложные растворы выписывают только по развернутой прописи.

Пример. Выписать разведенную хлористоводородную кислоту в дозе 1,0 с пепсином в дозе 0,3 на прием в растворе для телянка на 9 приемов. Назначать по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет количества препаратов: хлористоводородной кислоты на 9 приемов — 9,0, пепсина — 2,7.

Расчет количества раствора: на 1 прием назначается 20 мл раствора, следовательно, общее количество раствора — 180 мл.

Rp.: *Acidi hydrochlorici diluti* 9,0

*Pepsini* 2,7

*Aq. destillatae ad* 180 ml

M.D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке  
на прием 3 раза в день.

При выписывании растворов для введения в полость прямой кишки необходимо знать: дозу препарата на одно введение; количество введений; объем одной клизмы.

Объем раствора зависит от цели его введения в полость прямой кишки и вида животного.

Объем лечебных клизм небольшой и составляет для крупных животных до 1 л, для мелких — 50–100 мл. Объем очистительной клизмы принят для крупных животных до 10 л, а для мелких — 200–2000 мл.

Раздражающие вещества, вводимые в полость прямой кишки, всегда выписывают со слизью, и слизи должно быть минимум в 10 раз больше, чем раздражающего препарата.

Пример. Выписать хлоралгидрат в дозе 30,0 в растворе для введения в полость прямой кишки лошади.

Rp.: *Chlorali hydratis* 30,0  
*Mucilaginis Amyli* 300 ml  
M.D.S. В полость прямой кишки на одно введение.

Растворы для инъекций должны быть стерильными, стойкими, апиrogenными (не вызывать повышения температуры тела), свободными от механических примесей.

Растворы для инъекций в ампулах выписывают только сокращенной формой. Концентрацию раствора необходимо обозначать в процентах (другие обозначения концентрации не приняты), а количество — в миллилитрах.

Пример 1. Выписать 18 ампул, содержащих по 10 мл 20%-ного раствора кофеина — бензоата натрия. Назначать подкожно корове по 30 мл 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Coffeini natrio — benzoatis* 20% — 10 ml  
D.t.d. N. 18 in ampullis  
S. Подкожно, по 30 мл 2 раза в день.

Пример 2. Выписать 12 ампул, содержащих по 10 мл 20%-ного масляного раствора камфоры. Назначать по 30 мл подкожно лошади 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Camphorae oleosae* 20% — 10 ml  
D.t.d. N. 12 in ampullis  
S. Подкожно, по 30 мл 2 раза в день.

При выписывании в ампулах новогаленовых препаратов, а также жидких органопрепаратов и официнальных растворов лекарственных

веществ указывают название препарата (слово *solutio* не пишут) и его количество в миллилитрах.

Пример 1. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл деланизида. Назначить внутривенно собаке по 0,5 мл в 20 мл 20% -ного раствора глюкозы (вводить медленно!).

Rp.: *Delaniside* 1 ml

D.t.d. N. 10 in *ampullis*

S. Внутривенно (медленно!), по 0,5 мл 2 раза в день в 20 мл 20% -ного раствора глюкозы.

Пример 2. Выписать 9 ампул, содержащих по 1 мл питуитрина. Назначить подкожно корове по 3 мл 1 раз в день.

Rp.: *Pituitrini* 1 ml

D.t.d. N. 9 in *ampullis*

S. Подкожно, по 3 мл 1 раз в день.

Пример 3. Выписать 8 ампул, содержащих по 2 мл кордиамина (25% -ный раствор диэтиламида никотиновой кислоты). Назначить подкожно свинье по 2 мл 2 раза в день.

Rp.: *Cordiamini* 2 ml

D.t.d. N. 8 in *ampullis*

S. Подкожно, по 2 мл 2 раза в день.

Лекарственные средства для инъекций выпускают во флаконах. Выписывают так же, как и в ампулах, только в *subscriptio* не указывается, что лекарственное средство необходимо отпускать во флаконе.

Пример. Выписать 12 флаконов, содержащих по 600 000 ЕД бензилпенициллина новокаиновой соли. Назначать внутримышечно овце по 600 000 ЕД 2 раза в сутки, предварительно растворив в 4 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Rp.: *Benzylpenicillini-novocaini* 600 000 ЕД

D.t.d. N. 12

S. Внутримышечно, по 600 000 ЕД

2 раза в сутки. Содержимое флакона

перед введением развести в 4 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

При выписывании в ампулах сухого вещества указаний о стерилизации не дается, а порядок растворения его необходимо указать в сигнатуре.



Пример. Выписать 7 ампул, содержащих 0,1 сухой лидазы. Назначить подкожно овце по 0,1 мл 1 раз в день. Перед введением растворить в 1 мл 0,5% -ного раствора новокаина.

Rp.: *Lydasi* 0,1

D.t.d. *N. 7 in ampullis*

S. Подкожно, по 0,1 мл 1 раз в день.

Содержимое ампулы перед введением растворить в 1 мл 0,5% -ного раствора новокаина.

Если простые и сложные растворы для инъекций готовят в аптеке, то их отпускают из аптеки в склянках. Простые растворы можно выписывать сокращенно и развернуто, сложные — только развернуто. Растворы всегда выписывают недозированно, с указанием в рецепте о проведении стерилизации лекарственных форм.

Пример 1. Выписать анальгин по 10,0 на одну подкожную инъекцию в виде 25% -ного раствора в общей склянке на 3 инъекции для коровы.

Rp.: *Solutionis Analgini sterilisatae* 25% — 120 ml

D.S. Подкожно, по 40 мл 1 раз в день.

Или:

Rp.: *Analgini* 30,0

*Aquae destillatae ad* 120 ml

M.f. *solutio. Sterilisetur!*

D.S. Подкожно, по 40 мл 1 раз в день.

Пример 2. Выписать 500 мл 0,25% -ного раствора новокаина в изотоническом растворе хлорида натрия. Назначить для инфильтрационной анестезии.

Rp.: *Novocaini* 1,25

*Natrii chloridi* 4,5

*Aquae destillatae ad* 500 ml

M.f. *solutio sterilisaetur!*

D.S. Для инфильтрационной анестезии.

Если в сложные растворы для инъекций входит вещество, легко разрушающееся при нагревании, то в рецепте пишется дополнительное обозначение *Adde aseptice* («Добавь асептично»).

Пример. Выписать мезатон в дозе 0,1 на внутримышечную инъекцию с добавлением 5 мл 0,1% -ного раствора адреналина гидрохлорида. Назначить внутримышечно лошади.

Rp.: *Mesatoni* 0,1  
*Aquae detillatae ad* 10 ml  
*M.f. solutio sterilisata*  
*Adde asepticæ solutionis*  
*Adrenalini hydrochloridi* 0,1% — 5 ml  
D. S. Внутримышечно, на 1 инъекцию.

Ряд лекарственных веществ в растворах быстро разрушается и теряет свои специфические свойства. Их выписывают в чистом виде, а в сигнатуре указывают, как приготовить раствор.

Пример. Выписать гексенал в дозе 1,0 в виде 10% -ного раствора для внутривенного введения собаке.

Rp.: *Hexenali* 1,0  
D.S. Внутривенно, содержимое флакона растворить в 10 мл стерильной бидистиллированной воды непосредственно перед применением.

**Настои и отвары** выписывают только сокращенно, недозированно, с указанием, из какого количества растительного сырья сколько приготовить лекарства.

Пример. Выписать 600 мл настоя из 60,0 травы тысячелистника на 3 приема теленку. Назначить по 1 стакану 3 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Millefolii ex* 60,0 — 600 ml  
D.S. Внутреннее, по 1 стакану на прием  
3 раза в день.

Если концентрация настоя или отвара указывается в отношениях, то для выписывания рецепта требуется пересчет в массообъемную концентрацию.

Пример. Выписать теленку на 3 дня настой из травы ландыша в концентрации 1:30. Назначить по 2 столовых ложки 3 раза в день.

Расчет для прописи. Вначале определяют общее количество настоя. По 2 столовых ложки 3 раза в день на 3 дня — это 18 столовых ложек, или 360 мл. Затем вычисляют количество травы ландыша. При концентрации 1:30 из 1,0 травы требуется приготовить 30 мл настоя. Для приготовления 360 мл настоя требуется 12,0 лекарственного сырья.

Rp.: *Infusi herbae Convallariae ex* 12,0 — 360 ml  
D.S. Внутреннее, по 2 столовых ложки  
3 раза в день.

При выписывании настоев или отваров из растительного сырья с высокой активностью количество его в рецептах можно не указывать.

Пример. Выписать 1200 мл отвара из коры дуба. Назначить внутрь по стакану 3 раза в день.

Rp.: *Decocti conicis Quercus* 1200 ml

D.S. Внутреннее, по 1 стакану 3 раза в день.

В аптеке для приготовления отвара возьмут 120,0 коры дуба, то есть приготовят отвар 1:10.

**Настойки.** Их выписывают сокращенно с указанием общего количества в миллилитрах.

Пример. Выписать 15 мл настойки валерианы. Назначить внутрь собаке по 15 капель на прием 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae* 15 ml

D.S. Внутреннее, по 15 капель на прием  
3 раза в день.

При одновременном назначении двух и более настоек в равных дозах их необходимо выписывать поровну.

Пример. Выписать по 30 мл настойки валерианы и настойки лан-дыша. Назначить внутрь собаке по 30 капель 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae*

*Tincturae Convallariae* aa 15 ml

M.D.S. Внутреннее, по 30 капель 3 раза в день.

**Экстракты.** По консистенции бывают жидкие (*fluidum*), густые (*spissum*) и сухие (*siccum*).

Жидкие экстракты выписывают так же, как и настойки.

Пример. Выписать жидкий экстракт крушины на 6 приемов. Назначить внутрь корове по столовой ложке 2 раза в день.

Rp.: *Extracti Frangulae fluidi* 120 ml

D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке 2 раза в день.

Сухие и густые экстракты выписывают в порошках, таблетках, капсулах, пилюлях и т. д.

Пример. Выписать экстракт ревеня сухой в дозе 0,5 на 4 приема. Назначить внутрь кошке в форме порошка 1 раз в день.

Rp.: *Extracti Rrei sicci* 0,5

D.t.d. N. 4 in pulv.

S. Внутреннее, по 1 порошку 1 раз в день.

**Эмульсии.** По способу приготовления различают эмульсии масляные и семенные.

Семенные эмульсии выписывают недозированно, чаще сокращенно.

Пример. Выписать 200 мл эмульсии из семян конопли. Назначить внутрь свинье на 1 прием.

Rp.: *Emulsi seminis Cannabis* 200 ml

D.S. Внутреннее, на 1 прием.

Масляные эмульсии также выписывают недозированно двумя вариантами (сокращенным и развернутым).

Пример. Выписать касторовое масло в виде эмульсии в дозе 10,0 на 2 приема. Назначить внутрь собаке.

Rp.: *Emulsi olei Ricini* — 200 ml

D.S. Внутреннее, на 2 приема  
(утром и вечером).

Rp.: *Olei Ricini* 20 ml

*Gelalosae* 10,0

*Aquae destillatae ad* 200 ml

M.f. *emulsum*

D.S. Внутреннее, на 2 приема  
(утром и вечером).

**Слизи.** Выписывают сокращенно, с указанием общего количества.

Пример. Выписать 100,0 слизи крахмала. Назначить внутрь теленку на 1 прием.

Rp.: *Mucilaginis Amyli* 100,0

D.S. Внутреннее, на 1 прием.

Если слизь назначают для уменьшения раздражающего действия препарата, то ее берется в 10 раз больше дозы лекарственного вещества.

Пример. Выписать хлоралгидрат в дозе 10,0 со слизью салепа. Назначить свинье на 1 клизму.

Rp.: *Chlorali hydratis* 10,0

*Mucilaginis Salepi* 100,0

M.D.S. На 1 клизму.

**Суспензии.** В рецепте выписывают сокращенно и развернуто. Сокращенно выписывают официнальные и магистральные суспензии, приготовленные на воде.

Пример. Выписать гидрокортизона ацетат в форме 0,5%-ной суспензии в количестве 10 мл. Назначить наружно.

Rp.: *Suspensionis Hydrocortisoni acetatis* 0,5% — 10 ml  
D.S. Наружное, по 5 капель на рану 3 раза в день.  
Перед употреблением взбалтывать.

При выписывании суспензии в сигнатуре всегда следует указывать «Перед применением взбалтывать». Суспензии официнальные можно выписывать в рецепте без указания концентрации, если их выпускают только в одной концентрации.

В случае если суспензию приготавливают не на воде, а на других жидкостях, то ее выписывают в рецепте развернуто.

Пример. Выписать трихомонацид в дозе 0,5 на введение в форме 2,5% -ной суспензии на вазелиновом масле. Назначать для введения в полость влагалища 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Rp.: *Trichomonacidi* 5,0  
*Olei vaselini* 200 ml  
M.D.S. Вводить в полость влагалища  
по 20 мл 2 раза в день.  
Перед употреблением взбалтывать.

Суспензии для парентерального введения прописывают в рецепте с указанием о стерильности.

**Микстуры.** Выписывают, как правило, развернуто, но можно и полусокращенно. При выписывании микстур внутрь нужно знать дозу лекарственного вещества на прием и количество приемов.

Пример 1. Выписать 200 мл микстуры с содержанием кодеина фосфата 0,5 и калия бромиды 5,0 на прием. Назначить внутрь свиные по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: *Codeini phosphatis* 5,0  
*Kalii bromidi* 50,0  
*Aquae destillatae ad* 200 ml  
M.D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке  
3 раза в день.

Пример 2. Выписать на 12 приемов микстуру, состоящую из настоя травы термопсиса 1:200 с прибавлением натрия гидрокарбоната в дозе 6,0 на прием. Назначить внутрь по 3 столовых ложки овце 3 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Thermopsidis* 1,2 — 240 ml  
*Natrii hydrocarbonatis* 72,0  
M.D.S. Внутреннее, по 3 столовых ложки  
3 раза в день.

## 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗВРЕДНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

---

### 4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**И**зучение эффективности и безвредности каждого нового лекарственного препарата, внедряемого в животноводство и ветеринарную практику, — необходимое важное условие.

При изучении эффективности препарата должны быть представлены материалы, характеризующие наиболее полно фармакологические, химиотерапевтические и другие свойства препарата, дающие основание считать целесообразным его применение в качестве средства для профилактики и лечения заболеваний, кормовой добавки, стимулятора продуктивности и т. п. Проводимые исследования должны характеризовать специфическую активность препарата, его особенности и преимущества по сравнению с ранее известными и хорошо изученными препаратами аналогичного типа действия. Сюда относятся определение эффективной дозы и схемы применения, показания к применению, биодоступность, фармакокинетика, выделение из организма и др.

Исследования проводят на лабораторных животных и животных тех видов, для которых предназначен препарат. Сначала определяют активность препарата согласно ГФ и другим НТД, после чего в экспериментальных исследованиях устанавливают лечебно-профилактические дозы при определенных патологиях, а в ряде случаев это делается одновременно.

**Принцип метода биологической оценки сердечных гликозидов.** Биологическая оценка сердечных средств основана на способности сердечных гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных.

Активность сердечных средств оценивают по сравнению с активностью стандартных образцов и выражают в единицах действия (ЕД).

Испытания проводят на лягушках, кошках или голубях. Устанавливают наименьшие дозы стандартного образца и испытуемого препарата, вызывающие систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание ЕД в 1 г исследуемого средства, если испытываются лекарственные растения или сухие концентраты; в одной таблетке — при испытании таблеток или в 1 мл, если испытываются жидкие лекарственные формы.

**Стандартные образцы и понятие ЕД.** Стандартными образцами при испытании листьев и препаратов наперстянки пурпуровой и крупноцветковой, травы, цветков, листьев и препаратов ландыша служат специально изготовленные спиртовые экстракты из названных растений, содержащие сумму гликозидов и очищенные от сопутствующих веществ.

Стандартными образцами при испытании других лекарственных растений и полученных из них препаратов служат индивидуальные кристаллические гликозиды: при испытании препаратов наперстянки шерстистой — целанид-стандарт; при испытании травы, препаратов горичвета — цимарин-стандарт, при испытании семян и препаратов строфанта — строфантин G-стандарт; при испытании травы и семян желтушника серого — эризимин-стандарт.

Биологическую активность стандартных образцов устанавливают на лягушках-самцах (*Rana temporaria*) массой 28–33 г при подкожном введении в октябре–ноябре (таких лягушек условно называют стандартными или нормальными), а также на кошках или голубях в определенных условиях опыта.

При испытании на лягушках разведения стандартных образцов подбирают с таким расчетом, чтобы одна лягушачья единица действия (1 ЛЕД) соответствовала дозе стандартного образца, вызывающей в определенных условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек.

Под 1 ЛЕД наперстянки и ландыша подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл стандартного образца, разведенного в 4 раза водой. Неразведенные стандартные образцы наперстянки и ландыша содержат в 1 мл 13,33 ЛЕД.

Под 1 ЛЕД цимарина, целанида подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл спиртового раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации: цимарина — 1:13 333, целанида — 1:5000.

Под 1 ЛЕД строфантина G, эризимина подразумевают специфическую биологическую активность 0,4 мл спиртового раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации: строфан-

тина G — 1:20 000, эризими́на — 1:25 000. При испытании сердечных средств на кошках и голубях активность препарата выражают в кошачьих и голубиных единицах действия КЕД и ГЕД. Под 1 КЕД или 1 ГЕД подразумевают дозу стандартного образца или испытуемого препарата из расчета на 1 кг массы животного, в том числе птицы, вызывающую систолическую остановку сердца кошки или голубя и устанавливаемую в определенных условиях опыта. Эта доза является смертельной.

Разведения стандартного образца или испытуемого препарата подбирают с таким расчетом, чтобы 1 КЕД или 1 ГЕД содержались примерно в 15 мл раствора.

**Отбор лягушек и их содержание.** Для опытов пригодны лягушки-самцы вида травяная (*Rana temporaria*) массой 28–40 г; водяная озерная (*Rana ridibunda*) или прудовая (*Rana esculenta*) массой 30–70 г.

Зимой лягушек содержат в бассейне с проточной водой в полутемном помещении при температуре от 3 до 8°C. Таких лягушек могут использовать для опытов зимой. Весной и летом лягушки должны быть свежепойманными. До опытов их выдерживают в бассейнах с проточной водой в течение 2–3 сут. Температура воды в бассейне в теплое время года не должна превышать 15°C. Помещение лаборатории, где проводят биологические испытания, должно быть светлым, но защищенным от прямых солнечных лучей; температура воздуха в нем 15–22°C. В лаборатории должна быть раковина для содержания подопытных лягушек, в которую их помещают за 1–1,5 ч до проведения опыта.

**Техника испытания и принцип расчета.** Отбирают партию лягушек одного вида, близких по массе. Взвешивание животных проводят непосредственно перед опытом с точностью до 0,5 г с отклонениями от средней массы в группе не более чем на  $\pm 2,5$  г: 28–33, 30–35, 35–40...65–70 г.

Лягушек (5 или 10 шт.) укрепляют на досках брюшком кверху с предельно вытянутыми конечностями, булавки вкалывают в верхнюю часть морды и в суставы передних и задних конечностей.

Пинцетом захватывают кожу на груди и вырезают в ней прямоугольное отверстие. Вырезанный лоскут кожи откидывают в сторону. При этом становится отчетливо видимой грудина, просвечивающая через мышцы в виде белой пластины, напоминающей по форме песочные часы. Приподняв пинцетом грудину в узкой части, тонкими ножницами перерезают ее поперек выше и ниже места наложения пинцета, так что образуется узкое поперечное оконце, через которое видны дуги аорты и предсердия. Тонким (глазным) пинцетом проникают



в разрез (осторожно, чтобы не поранить предсердия и крупные сосуды), слегка вытягивают сердечную сорочку и рассекают ее ножницами. Затем легкими надавливаниями на брюшко лягушки выводят сердце наружу. При препарировании следят за тем, чтобы через образованное отверстие не выступали наружу печень и легкие и сердце свободно помещалось на лишенном кожи участке, не прикасаясь к наружной поверхности кожи. В течение опыта обнаженное сердце каждые 15–20 мин смачивают 0,6%-ным раствором натрия хлорида (наносят пипеткой 2–3 капли).

Испытания на травяных лягушках следует проводить, вводя растворы в лимфатические бедренные мешки (под кожу), в сердце (в полость желудочка), на водяных — в сердце (в полость желудочка) или в вену; под кожу вводят только растворы, содержащие гликозиды ландыша.

Лягушкам, относящимся к одной группе (5 шт.), вводят одинаковые дозы испытуемого раствора.

Препараты, подлежащие испытанию, предварительно разводят водой с таким расчетом, чтобы 0,3 или 0,4 мл испытуемого раствора соответствовали 1 ЛЕД. Для этого среднее количество ЕД препарата умножают на количество миллилитров, соответствующее 1 ЛЕД. Например, в 1 мл раствора коргликона 0,06%-ного для инъекций содержится в среднем 13,3 ЛЕД ( $13,3 \times 0,3 = 3,99$ , то есть разведение препарата 1:4).

**Метод испытания при введении под кожу.** Растворы вводят шприцем с тонкой иглой в бедренные лимфатические мешки лягушек. Дозы, не превышающие 0,35 мл, инъецируют в одну конечность, большие дозы (но не более 0,7 мл) — равными частями в обе конечности.

После этого наблюдают за лягушками и определяют наименьшую дозу, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства (3–4) из 5 лягушек данной группы в течение 1 ч, если испытывают сырье и препараты наперстянки, ландыша, горицвета, или в течение 2 ч, если испытывают сырье и препараты строфанта, желтушника. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, продолжают наблюдение еще 10 мин (при длительности наблюдения 1 ч) и учитывают количество лягушек, у которых остановка сердца наступила в дополнительное время. Длительность систолической остановки сердца должна быть не менее 15 мин. Лягушек, у которых сердце начинает вновь сокращаться ранее, чем через 15 мин после остановки, в расчет не принимают.

В протоколах опытов отмечают время введения препарата и результаты опытов для каждой лягушки в отдельности. Каждое отдель-

ное испытание начинают с определения чувствительности данной партии лягушек к стандартному образцу. С этой целью несколькими группам лягушек (по 5 животных в каждой) вводят разные дозы стандартного образца: одной группе — дозу, соответствующую 1 ЛЕД (по 0,3 или 0,4 мл в зависимости от того, какой применяется стандарт), другим — на 0,05–0,1 мл больше. Находят наименьшую дозу стандартного образца, вызывающую остановку сердца у большинства (3–4 из 5) лягушек, и устанавливают таким образом чувствительность опытной партии лягушек по сравнению со стандартными лягушками. Затем в тех же условиях опыта группе из 5 лягушек той же партии вводят раствор испытуемого препарата в дозе, соответствующей найденной наименьшей дозе стандартного образца, и наблюдают за животными в течение 1 или 2 ч (в зависимости от того, какой препарат испытывают). Если в результате наблюдений будет установлено, что введенная доза недостаточна или слишком велика, ее увеличивают или уменьшают, причем разница между дозами должна быть не более 0,1 мл. Опыты проводят до тех пор, пока не будет найдена наименьшая доза испытуемого препарата, вызывающая систолическую остановку сердца у большинства (3–4 из 5) лягушек.

Далее рассчитывают содержание ЕД в 1 мл, 1 г или 1 таблетке испытуемого препарата.

Для сырья и препаратов наперстянки, ландыша, горицвета расчет проводят по формуле

$$\frac{BK}{0,3A},$$

где  $B$  — наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора стандартного образца;  $K$  — число, обозначающее разведение испытуемого препарата; 0,3 — доза в миллилитрах, соответствующая 1 ЛЕД;  $A$  — наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора испытуемого препарата.

Для сырья и препаратов строфанта, желтушника расчет проводят по формуле

$$\frac{BK}{0,4A}.$$

**Определение биологической активности гонадотропина хорионического.** Активность испытуемого препарата гонадотропина хорионического определяют биологическим методом по критерию массы добавочных половых желез путем сопоставления активности испытуемого препарата с активностью стандартного препарата гонадотропина хорионического.

Стандартный препарат представляет собой препарат гонадотропина хорионического, активность которого определена путем многократного сопоставления с активностью международного стандарта. За ЕД принимают специфическую активность массы стандартного препарата, эквивалентной по биологическому действию 1 МЕ гонадотропина хорионического. Стандартный препарат гонадотропина хорионического готовит и рассылает лаборатория Государственного контроля качества эндокринных препаратов.

Определение биологической активности гонадотропина хорионического проводят на неполовозрелых крысах-самцах массой 35–50 г. Животных распределяют на 4 группы способом случайного выбора; в каждой группе должно быть не менее 10 крыс. В опыте одновременно испытывают 2 дозы (большую и меньшую) стандартного препарата и 2 дозы испытуемого препарата. Вводят подкожно 1 раз в день 1 или 2 ЕД препарата в объеме 0,5–1 мл в течение 4 дней. Большая суммарная доза составляет 8 ЕД, меньшая — 4 ЕД на 1 крысу. На 5-й день крыс убивают, вскрывают брюшную полость и отпрепаровывают комплекс добавочных половых желез, включая семенные пузырьки, простату и простатическую часть уретры. Удаленные органы освобождают от жировой клетчатки, слегка обсушивают фильтровальной бумагой и взвешивают на торсионных весах с точностью до 1 мг.

Логарифм относительной активности испытуемого препарата ( $M$ ) находят по формуле

$$M = 0,3(Y_{t2} + Y_{t1} - Y_{s2} + Y_{s1}) / (Y_{t2} - Y_{t1} + Y_{s2} - Y_{s1}),$$

где 0,3 — логарифмический интервал между дозами;  $Y_{t1}$  и  $Y_{t2}$  — средняя масса желез в группах крыс, получавших меньшую и большую дозы испытуемого препарата;  $Y_{s1}$  и  $Y_{s2}$  — средняя масса желез в группах крыс, получавших меньшую и большую дозы стандартного препарата.

Относительная активность испытуемого препарата ( $R$ ) есть антилогарифм  $M$ . Для нахождения абсолютной величины активности испытуемого препарата в единицах предполагаемую активность умножают на  $R$ .

Определение проводят не менее 2 раз с каждым образцом испытуемого препарата, исходя из одной и той же его предполагаемой активности. Затем на основе данных двух или большего числа опытов находят среднюю величину  $M$ , далее, исходя из нее, среднюю величину  $R$  и среднюю абсолютную величину активности испытуемого препарата путем умножения предполагаемой активности на среднюю величину  $R$ .

Пример. В опыте по определению биологической активности препарата гонадотропина хорионического с предполагаемым содержанием 500 ЕД в 1 флаконе получены следующие величины массы добавочных половых желез в миллиграммах:

S1	S2	T1	T2
100	146	108	137
72	123	76	114
95	104	92	139
84	116	82	102
99	152	100	133
87	106	871	105
93	155	101	155
79	127	77	108
106	158	99	144
90	121	88	156
$\Sigma Y = 905,0$ $Y = 90,5$	$\Sigma Y = 1308,0$ $Y = 130,8$	$\Sigma Y = 910,0$ $Y = 91,0$	$\Sigma Y = 1293,0$ $Y = 129,3$

$$M = \frac{0,3 \times (129,3 + 91,0 - 130,8 - 90,5)}{(129,3 - 91,0 + 130,8 - 90,5)} = \frac{-0,3}{78,6} = -0,0038 \quad 1,9962.$$

$R$  — антилогарифм  $1,9962 = 0,9913$ .

Содержание гонадотропина хорионического в единицах по данным этого опыта:  $0,9913 \cdot 500 = 495,65$  ЕД в 1 флаконе.

**Определение биологической активности антибиотиков.** Биологическую активность антибиотиков определяют методом диффузии в агар (питательные среды). Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями испытуемого препарата с угнетением роста известными концентрациями стандартного препарата антибиотика.

Биологическая активность выражается в ЕД — специфической активности, количественное выражение которой для каждого антибиотика указано в соответствующей фармакопейной статье.

Рабочими стандартами при исследовании антибиотиков служат специально изготовленные очищенные образцы препаратов, активность которых установлена по стандартным международным препаратам. Изготовление рабочих стандартов и выпуск их осуществляет Государственный контрольный институт медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича.

Рабочие стандарты антибиотиков выпускают в запаянных ампулах нейтрального стекла и хранят при температуре не выше  $0^{\circ}\text{C}$ .

**Метод определения.** В чашки Петри одинакового диаметра с ровным и плоским дном, установленные на горизонтальном столике, отрегулированном по ватерпасу, разливают расплавленные среды

определенного состава в один или два слоя. Для нижнего слоя используют незасеянные среды, для верхнего или одного слоя — агаровую среду предварительно засевают соответствующей тест-культурой. Если культура представляет собой суспензию вегетативных клеток, температура расплавленной для засева среды не должна превышать 48–50°C, при использовании суспензии спор — 65–70°C. После застывания засеянного агара на поверхности его с помощью трафарета или специального прибора под углом 60° друг к другу на расстоянии около 28 мм от центра чашки расставляют 6 стерильных цилиндров из нержавеющей стали или алюминия. Все цилиндры должны быть одинаковыми по массе и размеру, приблизительно 10 мм высотой и внутренним диаметром 6 мм. Вместо цилиндров в среде с помощью стерильного бора могут быть сделаны лунки диаметром 8 мм.

В цилиндры или лунки каждой чашки одновременно специальной пипеткой вносят по 0,1 мл или другой подходящий объем стандартного раствора и испытуемого раствора препарата, чередуя их друг с другом. Чашки выдерживают около 2 ч при комнатной температуре; в это время происходит диффузия антибиотика в агар.

Растворы стандартного и испытуемого препаратов готовят в соответствующих стерильных растворителях: основные растворы стандартов — из расчета 1000 ЕД в 1 мл или 1 мг в 1 мл; основные растворы испытуемых препаратов — из расчета 1 мг в 1 мл, испытуемые растворы — разведением основных растворов до нужных концентраций.

Таблетки, драже и содержимое капсул перед определением растирают в порошок. Основной раствор готовят из расчета 1 мг в 1 мл, тщательно растирая порошок. После перемешивания раствору дают отстояться или центрифугируют. Испытуемый раствор готовят разведением основного прозрачного раствора.

Чашки инкубируют при 36–38°C в течение 16–18 ч. Диаметры зон угнетения роста тест-микроба, образуемые испытуемыми концентрациями растворов стандартного и исследуемого препаратов, измеряют с возможно большей точностью при помощи фотоувеличителя или других соответствующих приборов.

Биологическую активность антибиотиков рассчитывают по стандартной кривой. Для построения стандартной кривой используют пять концентраций стандартного препарата. Одна из концентраций, по которой вносят поправки для всех других концентраций, — контрольная. Применяемые для построения кривой концентрации не должны отличаться от контрольной концентрации более чем на –40 или +50%. Для каждой концентрации, кроме контрольной, используют три чашки. В три цилиндра или лунки каждой чашки вносят

раствор контрольной концентрации, в три другие — одну из взятых концентраций стандарта. После измерения зон задержки роста для каждой концентрации выводят среднюю величину зоны из трех чашек, затем — среднюю величину зоны для контрольной концентрации из всех чашек (36 зон).

По разности между средней величиной зоны контрольной концентрации, выведенной из всех чашек, и средней величиной зоны контрольной концентрации, выведенной из трех чашек с каждой отдельной концентрацией, находят поправку к величине зоны данной концентрации. Найденную поправку прибавляют к средней величине зоны данной концентрации, если она положительная, и вычитают, если она отрицательная.

Пример. Средняя величина зоны для контрольной концентрации 1 ЕД/мл, выведенная из 36 зон, — 19,2 мм. Средняя величина зоны для той же концентрации, выведенная из трех чашек, на которых испытывался раствор с концентрацией 0,8 ЕД/мл, — 19 мм. Следовательно, величина поправки будет +0,2 мм. Средняя величина зоны для концентрации 0,8 ЕД/мл — 17,9 мм; прибавляя поправку +0,2 мм, получаем величину 18,1 мм. Таким же образом исправляют значение величины зон для всех концентраций.

По исправленным значениям величин зон взятых концентраций и средней величине зоны контрольной концентрации из всех чашек строят стандартную кривую по полулогарифмической сетке расчета активности антибиотиков, откладывая на оси абсцисс величины зон против показаний соответствующих концентраций на оси ординат. Если условия опыта остаются постоянными, то стандартной кривой можно пользоваться длительное время, проверяя время от времени угол наклона кривой по двум концентрациям на 3–5 чашках. Для определения активности препарата готовят одно разведение с концентрацией, близкой к контрольной концентрации стандарта. Для каждого испытания используют не менее трех чашек. В три цилиндра каждой чашки из лунки вносят испытуемый раствор исследуемого препарата, а в три другие — контрольную концентрацию стандартного препарата.

После инкубации замеряют зоны угнетения, образуемые контрольной концентрацией стандарта и испытуемым раствором препарата. Находят среднее значение величин зон из трех чашек. Разность между найденными средними величинами зон испытуемого раствора препарата и контрольной концентрацией прибавляют к значению величины зоны контрольной концентрации на кривой. Затем по кривой находят концентрацию, соответствующую найденной величине зон (в ЕД/мл). Умножением полученной концентрации на степень

разведения получают содержание ЕД (активность) в 1 мл основного раствора или в 1 мг препарата.

**Определение на куриных эмбрионах терапевтической активности препаратов.** Определение активности препаратов по отношению к кишечной палочке, сальмонеллам, патогенным грибам кандиды, спирохетам проводят на 9–10-дневных куриных эмбрионах. Препараты растворяют в изотоническом растворе или специальных растворителях. При использовании последних их также вводят без препарата группы контрольных эмбрионов. Испытуемый препарат в растворе вводят в объеме 0,2 мл в хорионаллантоисную полость или на хорионаллантоисную оболочку. Культуральную взвесь в объеме 0,1–0,2 мл инъецируют в то же отверстие за 6 ч до и через 6 ч после введения испытуемого препарата или же одновременно, в зависимости от назначения. Отверстие в эмбрионе, через которое вводят препараты и культуру микроорганизмов, парафинируют. Все манипуляции с эмбрионами осуществляют в стерильных условиях. Испытуемые дозы препаратов: 5, 10, 25, 50, 100 мг/кг массы эмбрионов; микроорганизмов —  $10^6$ , грибов —  $10^6$ , спирохет —  $10^6$  в 1 мл культуры.

На каждую испытуемую дозу препарата, терапевтическую, профилактическую берут 4–5 эмбрионов. Опыт воспроизводят в 2–3 повторностях.

При определении лечебного и профилактического действия предусматривается контроль: чистый; зараженный; на препарат в наивысшей дозе; на технику введения по данному методу — изотонический раствор.

Терапевтическую эффективность препаратов учитывают на 2–5-е сут. после заражения возбудителями колибактериоза и пуллороза тифа, на 3–5-е сут. после заражения возбудителем кандидамикоза и на 3–5-е сут. после заражения спирохетами. Эмбрионов, погибших через 24 ч, не учитывают.

Оценку эффективности проводят по определению коэффициента терапевтической эффективности (КТЭ) по формуле

$$E = a100/b - A100/B,$$

где  $E$  — коэффициент терапевтической эффективности;  $a$  — число выживших эмбрионов в опыте;  $b$  — число эмбрионов в подопытной группе;  $A$  — число выживших эмбрионов в контроле;  $B$  — число эмбрионов в контроле.

При учете антиспирохетозного действия препаратов путем микроскопии мазков во внимание принимают только выявление или отсутствие спирохет в крови эмбрионов.

За исключением особых случаев, КТЭ препарата должен быть не ниже 55%. Если это достигается при дозе 10 мг/кг эмбриона, препарат следует считать высокоэффективным; при дозе 25 мг/кг — достаточно эффективным и при дозе 50 мг/кг — эффективным.

Выяснено, что для многих антимикробных и антиспирохетозных препаратов доза 10 мг/кг эмбриона приблизительно соответствует по эффективности ингаляционной дозе 250–300 мг/м<sup>3</sup> и доза 50 мг/кг — ингаляционной дозе 500–700 мг/м<sup>3</sup>.

## 4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Определение токсического действия препарата преследует основную цель — выявление побочных нежелательных эффектов и исключение отдаленного действия на животных и человека. При этом ставят следующие задачи: определить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества; выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому средству органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений; изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения препарата; выяснить длительность циркуляции фармакологического вещества в организме животных.

Новое средство изучают в сравнении с фармакологическим стандартом или с оригинальным фармакологическим средством на лабораторных животных не менее трех видов, определенного возраста и массы. Токсикологические исследования препаратов проводят в следующей последовательности:

- изучение острой токсичности препаратов; изучение хронической токсичности препаратов; исследование кумулятивных свойств;
- выявление отдаленных действий препаратов эмбриотоксического, тератогенного, мутагенного и бластогенного действия веществ;
- изучение токсичности препаратов для сельскохозяйственных животных;
- установление сроков выделения остатков препарата из организма, а также с молоком и яйцами;
- исследование детоксикации препарата в молоке, мясе, яйцах при хранении, технологической или кулинарной обработке.

**Изучение острой токсичности препаратов.** Острая токсичность — вредное действие препарата, проявляющееся после однократного применения или повторного введения через короткие (не более 6 ч)



интервалы в течение суток. Основные параметры острой токсичности препаратов вычисляют при помощи любых статистических методов: Кербера (1931), Першина (1939) и др., позволяющих провести сравнительную оценку полученных данных. Токсичность изучают при нескольких путях введения, причем необходимо использовать тот путь, при котором была показана терапевтическая активность рекомендуемого средства.

Дозы препарата для опытов берут так, чтобы низшая из них не вызывала гибели животных (МПД), высшая вызывала 100%-ную гибель (ЛД<sub>100</sub>) и между ними укладывалось не менее четырех промежуточных доз, вызывающих гибель больше или меньше 50% подопытных, и находят ЛД<sub>50</sub>.

Расчет ЛД<sub>50</sub> производят по методу Кербера:

$$\text{ЛД}_{50} = D_m - \Sigma Z_d M,$$

где  $D_m$  — доза, вызывающая гибель всех животных;  $Z$  — половина суммы числа животных, погибших от двух последующих доз;  $d$  — разница в величине двух последующих доз;  $M$  — количество животных на каждую дозу;  $\Sigma$  — сумма.

Максимально переносимую дозу определяют непосредственно на животных данного вида. Параметры острой токсичности, установленные в опытах на мышах, служат основанием для подбора доз в опытах на животных других видов. При этом надо учитывать, что золотистые хомяки могут проявлять непредсказуемо высокую чувствительность к некоторым соединениям.

При введении препарата в желудок грызунам 2–3 ч не дают корм, кошкам пропускают утреннее кормление. Не растворимые в воде препараты вводят в виде суспензии в 1%-ном крахмальном клейстере или с применением поверхностно-активных веществ, например твина-80. Вводимый объем не должен превышать 1 мл на 20 г массы тела мыши и 2 мл на 100 г массы тела крысы. Корм животным дают через 3 ч после введения препарата. Отказ от корма — первый, иногда единственный признак интоксикации.

Регистрируют характер токсического действия с полным и подробным описанием картины отравления. Обращают внимание на поведение, двигательную активность животного, регистрируют дыхание, частоту пульса, температуру тела, наблюдают за появлением саливации, рвоты, судорог, характером стула. Эти данные могут быть в дальнейшем дополнены результатами макро- и микроскопического исследования внутренних органов. Учитывают скорость развития интоксикации и обратимости токсического действия, сроки гибели животных.

**Коэффициент видовой чувствительности (по И. П. Улановой, 1970)**

Степень проявления	Коэффициент видовой чувствительности	Баллы
Невыраженная	3	1
Умеренная	3–9	2–3
Выраженная	9 и более	4 и более

Определение средних смертельных доз на негрызунах и грызунах позволяет рассчитать коэффициент видовой чувствительности, что, в свою очередь, дает возможность предвидеть опасность токсического действия тестируемого препарата для человека.

Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) определяют по соотношению средних смертельных доз — наибольшей и наименьшей у лабораторных животных разных видов (табл. 8).

В случае если у исследуемого препарата из-за низкой токсичности не удастся установить среднюю смертельную дозу для животных разных видов, то КВЧ определяют по соотношению максимально не-летальных доз — наибольшей и наименьшей.

Пример. В острых опытах было установлено, что ЛД<sub>50</sub> препарата X у крыс составила 8,2 г/кг, а у кошек — 0,5 г/кг, следовательно, КВЧ =  $8,2 : 0,5 = 16,4$ .

Далее по таблице находим, что выявленный КВЧ оценивается как выраженная видовая чувствительность, в нашем примере — кошек по отношению к крысам.

Согласно принятой классификации токсичности препаратов (Л. И. Медведь, 1964) по степени токсичности они делятся на 4 класса (при однократном введении препарата через рот):

- 1-й класс (сильнодействующие) — ЛД<sub>50</sub> до 50 мг/кг;
- 2-й класс (высокотоксичные) — ЛД<sub>50</sub> от 50 до 200 мг/кг;
- 3-й класс (среднетоксичные) — ЛД<sub>50</sub> от 200 до 1000 мг/кг;
- 4-й класс (малотоксичные) — ЛД<sub>50</sub> свыше 1000 мг/кг.

Исследуемый препарат вводят в желудок в растворе или с кормом.

В виде растворов вводят растворимые в воде или масле препараты. Нерастворимые вещества вводят в форме эмульсий или суспензий. Животным контрольной группы вводят в соответствующих количествах растворители, эмульсию, содержащую только эмульгатор. Исследуемые препараты вводят в желудок натошак белым мышам, крысам, морским свинкам при помощи шприца с металлическим зондом, кроликам при помощи резинового зонда. Объем жидкости, вводимой в желудок, в зависимости от массы животных должен составлять

максимально для мышей — 0,5–1 мл, для крыс — 3–5, для морских свинок — 10 и кроликов — 30 мл.

При даче препарата с кормом следят, чтобы вся порция корма, содержащая препарат, была съедена. Поить и кормить животных после введения препарата в желудок нужно не ранее чем через 3–4 ч.

Учитывают следующие показатели: внешний вид и поведение животных, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к корму, подвижность, ритм и частоту дыхания, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки гибели животных или их выздоровления. Учет ведут в течение 2–3 недель.

Для характеристики токсичности лекарственных средств устанавливают также пороговую дозу вещества — минимальная доза, при введении которой в организме возникает небольшой, но статистически достоверный сдвиг какого-либо чувствительного интегрального или специфического показателя.

**Определение местного раздражающего действия.** Местное действие вещества при нанесении на кожу, учитывая его концентрацию, исследуют на морских свинках и кроликах. О наличии у препаратов раздражающих свойств судят по появлению на месте аппликации гиперемии, отека, утолщения кожной складки и расчесов. Признаки поверхностного дерматита без образования корок и трещин свидетельствуют о слабом местном действии. Появление отека, эритемы, трещин, корок, выпадение волос, пигментация указывают на выраженный дерматит. Геморрагические корки, после отторжения которых остаются глубокие язвы и трещины, резкий отек и гиперемия характерны для препаратов, обладающих сильным местным действием.

Исследуют влияние препаратов:

- применяемых внутрь — на слизистую желудочно-кишечного тракта;
- применяемых ингаляционно — на слизистую оболочку полости рта, носа, носоглотки, дыхательных путей; препаратов, вводимых под кожу и внутримышечно, — на ткани при инъекции;
- вводимых в вену — на стенку вены и подкожную клетчатку (кроме того, исследуется влияние на свертываемость крови и отсутствие гемолитического действия);
- вводимых в конъюнктивальный мешок — на ткани глаза после однократного и многократного введения; при наличии раздражающего действия — с гистологическим исследованием тканей глаза;
- вводимых ректально или в вагину — на слизистые оболочки прямой кишки или влагалища.

**Изучение токсичности при ингаляционном воздействии.** Определяют возможность отравления препаратами через дыхательные пути. В специальных герметичных камерах изучают их токсичность в парообразной, пылевидной или капельно-жидкой форме. Для подачи воздуха с препаратом в паровых камерах используют компрессор, в пылевых — пылеподатчик, в аэрозольных — форсунки для распыления жидкости.

Острую ингаляционную токсичность с целью установления носительной токсичности препарата, характера действия и специфического эффекта, выявления различий в видовой чувствительности животных изучают при воздействии разовой дозы в период экспозиции.

Основные параметры:  $LD_{50}$  и  $Lim(ac)$  — порог вредного однократного (острого) действия аэрозолей и минимальная концентрация, вызывающая достоверные структурно-функциональные изменения в органах контакта или органах-мишенях, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, и возможные неблагоприятные эффекты в показателях гомеостаза.

Подострую ингаляционную токсичность изучают с целью  $Lim(cb)$  — порога хронического воздействия, то есть минимальной концентрации, вызывающей достоверные изменения структурно-функциональных, гематологических, биохимических и токсико-кинетических показателей при многократном, близком к токсическому поступлению, а также для определения уровня недействующей дозы.

Ориентиром для выбора доз служат показатели острой токсичности, информация о свойствах препарата. Как минимум используют три уровня концентраций.

При 1–3-кратном применении препарата в практике его воздействие в эксперименте должно быть не менее 10 сут., при 10–15-кратном — 30 сут.

В опытах используют молодых, но половозрелых животных: белых мышей массой 18–24 г, белых крыс массой 125–200 г, кроликов массой 2–3 кг. Группы сельскохозяйственных животных формируют с учетом возраста. Подопытные группы из мелких лабораторных животных должны состоять из 6–12 особей, а в группах из телят, поросят и других число животных может быть уменьшено до 2–3 особей. Статистически достоверные группы контрольных животных подвергают воздействию аэрозолей растворителя или инертного вещества. Экспозиция для сельскохозяйственных животных, крыс — 4 ч, для белых мышей — 2 ч. Температура воздуха 15–20°C.

Показатели, характеризующие ответные реакции животных на воздействие аэрозолей, определяют с учетом их развития во времени: в период воздействия, через 1 ч, 1, 3, 7, 144 сут.

Изучают изменение частоты дыхания, состояние конъюнктивы, поведение, реакции, поедаемость кормов, изменение массы тела, токсикологические эффекты и смертность, гематологические и биохимические показатели сыворотки крови, а также гистологические и гистохимические показатели. Безопасный уровень воздействия (БУВ) определяют с учетом коэффициента запаса (отношение  $\text{Lim}(cb)$  к БУВ). Он должен быть не менее 3, а при выраженной материальной кумуляции, значительных различиях видовой чувствительности, выраженном кожном воздействии может быть увеличен. Экспозицию сокращают до 30 мин, воздействие — многократное.

**Изучение аллергенных свойств препаратов.** Испытания проводят на морских свинках массой 250–300 г, лучше альбиносах, или на кроликах массой 2–3 кг. Количество животных в опытных и контрольных группах — не менее 10.

Аллергенные свойства препарата изучают после установления параметров токсичности препарата при однократном введении.

*Метод эпикутанных аппликаций.* Опыт проводят на молодых лабораторных животных 2–3 видов. Перед опытом оценивают первично-раздражающее действие препарата путем однократных накожных аппликаций в нативном виде и разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и т. д. Определяют концентрацию, которая не вызывает реакции кожи животного.

Животных сенсибилизируют путем многократных (5–30) аппликаций вещества на один и тот же участок кожи в концентрации, установленной в предварительном опыте. В случае развития выраженного дерматоза аппликации прекращают.

На спине животных предварительно выстригают волосы на участке размером 1,5×2 или 2×3 см. Кроликам аппликации делают в направлении от шеи к хвосту, морским свинкам — от задней трети спины к голове. Препарат применяют в виде водного, спиртового, на ацетоне раствора, а также эмульсии или мази. На поверхность кожи наносят 0,1 мл раствора препарата, выдерживают 4 ч и удаляют. Через 14–21 день после последней аппликации на кожу свежевостриженного участка спины наносят разрешающую дозу изучаемого препарата в той же концентрации и в нескольких разведениях (титры сенсибилизации). Через 12–24 ч на месте аппликации возникает аллергическая реакция разной интенсивности: эритема, инфильтрация, изъязвление, некроз ткани.

По силе аллергенного действия различают:

- сильный аллерген, который дает не менее 80% случаев аллергических реакций с быстрым развитием и выраженным проявлением всех клинико-морфологических признаков аллергии;
- средней силы аллерген, если положительная аллергическая реакция отмечается у 50–80% животных и вызывает большинство клинико-морфологических признаков;
- слабый аллерген, если положительная аллергическая реакция наблюдается менее чем у 50% животных и клинико-морфологические признаки аллергии выражены слабо и не полностью.

Если вещество будет отнесено к сильным аллергенам, то следует сделать вывод о нецелесообразности его внедрения в ветеринарную практику.

*Метод оценки на куриных эмбрионах.* Предназначен для предварительной оценки острой токсичности ветпрепаратов. Для этих целей используют 7-дневные эмбрионы кур. Все манипуляции по введению фармакологических веществ в эмбрионы кур выполняют в условиях, исключающих их бактериальное загрязнение. Из всех растворов исследуемых соединений делают посевы в среду с мясопептонным бульоном (МПБ) и мясопептонным агаром (МПА) с последующим бактериологическим контролем через 24–72 ч содержания посевов в термостате.

Перед введением изучаемых веществ производят овоскопию эмбрионов и обводят карандашом на скорлупе границу воздушного пространства, а также обозначают место нахождения зародыша. Перед введением препарата боковую поверхность и тупой конец яйца протирают сначала 5%-ным спиртовым раствором йода, а затем спиртом. В этих местах специально заточенным в виде копыа скальпелем делают по одному проникающему в воздушную камеру отверстие. Оно необходимо для того, чтобы введенное в желточный мешок вещество не вытекало обратно. При горизонтальном положении яйца через отверстие в боковой поверхности на глубину 2–3 см вводят иглу и при помощи однограммового шприца (с делениями по 0,01 мл) инъецируют 0,1–0,2 мл испытуемого вещества. После этого отверстие в скорлупе заливают стерильным расплавленным парафином.

Испытуемый препарат вводят в желточный мешок в различных дозах (5–7), используя 8–10 эмбрионов на каждую дозу. Параллельно с этим равному количеству подопытных эмбрионов в желточный мешок вводят растворитель в объеме 0,1–0,2 мл. Эмбрионы инкубируют 14 дней по общепринятому режиму инкубации куриных яиц. Ежедневно путем овоскопирования учитывают гибель эмбрионов,

определяют причину гибели путем патологоанатомического вскрытия и микроскопического исследования.

При оценке токсичности препарата определяют дозу: максимальную переносимую, абсолютно смертельную и вызывающую гибель 50% подопытных эмбрионов. Токсичность препаратов для эмбрионов рекомендуется оценивать по ЛД<sub>50</sub>. При ЛД<sub>50</sub> до 50 мг/кг препарат считается сильнодействующим, до 20 мг/кг — высокотоксичным, до 100 мг/кг — среднетоксичным и выше 100 мг/кг — малотоксичным.

**Изучение хронической токсичности препаратов.** Цель хронических токсикологических исследований — выявление степени повреждающего действия препарата при его длительном введении, на наиболее чувствительные органы и системы организма, а также изучение степени обратимости вызываемых повреждений.

Продолжительность введения фармакологического вещества лабораторным животным при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности его применения для лечения или профилактики заболеваний животных (табл. 9).

Хроническую токсичность изучают на животных не менее чем двух видов (крысы, кролики). При изучении хронической токсичности антибактериальных средств использовать морских свинок нежелательно, так как они чувствительны к этой группе препаратов, что связано с подавлением кишечной флоры.

Исследуемые препараты вводят в организм ежедневно. Пути введения, методы отбора проб такие же, как и в остром опыте. Хроническую токсичность препарата изучают не менее чем в трех дозах, при этом руководствуются результатами, полученными при исследовании его острой токсичности. На каждую дозу концентрации препарата берут: мышей — 10, крыс — 10, кроликов — 3–6. Самок и самцов содержат отдельно.

Таблица 9

**Продолжительность введения фармакологического вещества сельскохозяйственным и лабораторным животным**

Длительность применения препарата для сельскохозяйственных животных	Срок введения препарата лабораторным животным
Однократное	3 дня
1–6 дней	10 дней
7–14 дней	1 мес.
15–30 дней	2–4 мес.
1–6 мес.	6–12 мес.
Более 6 мес.	12–18 мес.

При пероральном введении препарат смешивают с водой или разводят в соответствующих растворителях. Животным контрольной группы дают растворитель в тех же дозах и таким же способом, как и в опыте.

В течение всего опыта животные находятся под наблюдением. При этом учитывают потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, весовые показатели, местное раздражающее действие, гематологические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитарную формулу, гематокрит, скорость свертывания крови). Исследуют функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ритм сокращения сердца, ритм и глубину дыхательных движений), печени (тексеналовый сон, бромсульфаленовую пробу, общий белок, белковые фракции сыворотки крови, активность щелочной фосфатазы, липазы и др.). Методы исследования для оценки функционального состояния органов и систем организма должны быть современными и достаточно чувствительными, чтобы обеспечить регистрацию признаков возможного повреждающего действия изучаемого препарата.

Всех животных, погибших в течение опыта, вскрывают, чтобы установить характер повреждающего действия испытуемого фармакологического средства. Кроме того, часть животных из каждой группы убивают для патоморфологических исследований. Определяют массу органов и проводят их гистологическое исследование.

При оценке изменений, наблюдаемых у животных в хроническом опыте, необходимо исключить возможность влияния всех побочных факторов, не связанных с приемом препарата (заболевания животных, кормление, содержание и т. д.). Полученные результаты обязательно статистически обрабатывают.

**Исследование кумулятивных свойств.** При многократном поступлении через малые интервалы времени вещество может или накапливаться в организме (материальная кумуляция — кумуляция вещества), или вызывать суммирование эффекта, то есть суммирование изменений, связанных с длительным действием яда (функциональная кумуляция).

Индекс кумуляции препарата — это отношение  $LD_{50}$  при однократном введении к  $LD_{50}$  при  $n$ -кратном введении. Определять коэффициент кумуляции можно различными методами, основанными на учете гибели животных при повторном введении фармакологических средств, в частности, используя тест субхронической токсичности (Лим с сотр., 1961). В этом случае наблюдают за животными в течение



26±4 дня. Препараты в дозе, составляющей 0,1 ранее установленной однократной ЛД<sub>50</sub>, вводят перорально животным опытной группы первые 4 дня. Затем каждые последующие 4 дня дозу препаратов повышают в 1,5 раза. Таким образом, к концу опыта в зависимости от препарата вводимая доза достигает 0,34–1,12 ЛД<sub>50</sub>.

В течение опыта наблюдают за животными, учитывая: состояние (возбуждение, угнетение); характер и степень активности и координацию движений; реакцию животного на ориентировочные, тактильные и болевые раздражения; наличие тремора, судорог, парезов, параличей, выделений из глаз, носа, мочевыводящих путей; изменение цвета кожных покровов, массы тела, аппетита; состояние сердечно-сосудистой системы, дыхания, желудочно-кишечного тракта, температуры тела. Определяют активность холинэстеразы, периферический состав крови, ставят пробы, характеризующие функциональное состояние печени, почек, других органов.

Оценивают результаты исследования по отношению к средним эффективным дозам (ЕД<sub>50</sub>, ЛД<sub>50</sub>) острого, подострого действия.

Коэффициент кумуляции определяют по формуле Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича (1964):

$$K = \frac{ЛД_{50_n} (ЕД_{50_n})}{ЛД_{50_1} (ЕД_{50_1})},$$

где  $K$  — коэффициент кумуляции; ЛД<sub>50<sub>1</sub></sub>, ЛД<sub>50<sub>n</sub></sub> — средние летальные дозы при однократном и  $n$ -кратном введениях; ЕД<sub>50<sub>1</sub></sub>, ЕД<sub>50<sub>n</sub></sub> — дозы, вызывающие определенный эффект при однократном и  $n$ -кратном введениях.

Если коэффициент кумуляции оказывается больше 1, то это говорит об отсутствии кумулятивных свойств исследуемого препарата.

Если препарат обладает выраженными кумулятивными свойствами, то выясняют процессы накопления, распределения, пути и скорость выделения из организма самого препарата и его метаболитов. С этой целью 50–60 крысам одновременно в желудок вводят максимально переносимую дозу вещества. Животных убивают через 24 и 48 ч, 5, 10, 15 и 20 дней после введения препарата. Сроки убоя должны совпадать с периодами возникновения интоксикации, максимальным проявлением ее и моментом исчезновения симптомов отравления. В каждый срок убивают по 5–6 животных.

Препарат определяют в крови, моче, желчи, кале, внутренних органах, головном мозге, мышцах, жировой клетчатке, железах внутренней секреции.

**Выявление отдаленных действий препаратов. Оценка эмбриотоксической и тератогенной активности препаратов на эмбрионах кур.** Метод предназначен для предварительной оценки эмбриотоксического и тератогенного действия препаратов. Исследования проводят на 7-дневных эмбрионах кур. Препараты вводят в разных дозах (не менее трех доз:  $1/2$ ,  $1/10$  и  $1/100$  ЛД<sub>50</sub> для эмбрионов, установленных ранее при изучении острой токсичности); можно исследовать и другие промежуточные дозы в зависимости от токсичности препарата и других обстоятельств эксперимента.

Инъектируют препараты в желточный мешок по методике, описанной при исследовании острой токсичности препаратов на эмбрионах кур. На каждую дозу препарата берут 30 эмбрионов. Эмбрион после введения исследуемых веществ подвергают инкубации по общепринятому режиму. Ежедневно проводят овоскопирование эмбрионов, что позволяет определить их жизнеспособность. Погибшие эмбрионы удаляют. На 19-е сутки инкубации от каждой группы отбирают по 20 яиц и убивают эмбрионы, помещая яйца на 30 мин в морозильную камеру холодильника. Эмбрионы извлекают, осматривают и взвешивают. Для изучения степени их развития определяют длину конечностей и краниокаудальный размер. Затем плоды переносят в чашки Петри с физиологическим раствором и осматривают под стереоскопическим микроскопом МБС-9 или другим. Исследуют состояние глаз, клюва, черепа, конечностей, позвоночника и т. д. После внешнего осмотра половину эмбрионов фиксируют в жидкости Буэна (перенасыщенный раствор пикриновой кислоты — 15 частей, 40%-ный формалин — 3 части, ледяная уксусная кислота — 1 часть) для последующего изучения состояния внутренних органов, другую половину — в 96%-ном спирте для изучения скелета. Внутренние органы исследуют по методу Вильсона (Wilson, 1965), модифицированному в отделе эмбриологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (Дыбан с соавт., 1966). Декальцинируют ткани эмбрионов в жидкости Буэна, выдерживая эмбрионы 7–12 сут. в этой жидкости. После чего на корковом столике острым скальпелем делают сегментарные срезы: 1 — носовые пазухи; 2 — большие полушария; 3 — мозжечок, продолговатый мозг; 4 — трахея, пищевод, сосуды; 5 — сердце, легкие; 6 — кишечник, печень; 7 — почки.

Скелет изучают по методу Даусона (Dawson, 1926), модифицированному в отделе эмбриологии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Для этого вскрывают брюшную полость эмбрионов, извлекают внутренние органы, взвешивают их. Эмбрионы фиксируют в 96%-ном спирте не менее 7 дней, периодически (5–6 раз)

меняют при этом спирт, затем их погружают в 1% -ный раствор едкого калия (КОН) для просветления мягких тканей. Время нахождения в этом растворе определяют эмпирически: когда будут видны закладки костей, эмбрионы вынимают из щелочи и промывают водопроводной водой. Затем переносят их в раствор А (150 мл глицерина, 800 мл дистиллированной воды и 10 г КОН), к которому перед употреблением добавляют раствор Б (1% -ный раствор красного ализарина) до появления светло-фиолетового цвета.

Обычно через 3–5 сут окостеневшие участки скелета окрашивают в интенсивный красно-фиолетовый цвет. Для окончательного просветления эмбрионы переносят в чистый раствор А на 15–17 дней. Затем, чтобы предупредить загнивание, производят медленную проводку их через смеси спирта, глицерина и воды в разных пропорциях (1:2:7, 2:2:6, 4:4:2 соответственно), равные части спирта и глицерина, чистый глицерин, к которому добавляют 1–2 капли формалина. Эмбрионы с окрашенным скелетом изучают под стереоскопическим микроскопом МБС-9 или другим, при помощи окуляр-микрометра определяют длину закладок окостенения, подсчитывают количество ребер и позвонков.

Чтобы выявить действие исследуемых соединений на потомство, инкубацию проводят до момента выведения цыплят. Для этого оставляют по 10–12 эмбрионов от каждой группы. Вылупившихся цыплят взвешивают к концу первых суток и в дальнейшем наблюдают за ними в течение 2 мес. Периодически отмечают динамику движения массы цыплят, процент отхода молодняка в каждой группе.

Все полученные данные обрабатывают методом вариационной статистики.

*Тестирование тератогенной и эмбриотоксической активности препаратов на лабораторных животных.* Тератогенную и эмбриотоксическую активность изучают на крысах, мышах и кроликах (Методические рекомендации, 1972). Тестирование проводят в следующей последовательности: вначале испытывают препараты на крысах, затем — на мышах и на последнем этапе — на кроликах. Если на крысах выявились тератогенные свойства, дополнительные исследования на беременных мышах и кроликах не целесообразны. Вместе с тем, если препарат предназначен для беременных животных и на крысах не выявил ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия, необходимо дополнительно тестировать препарат на беременных мышах. При отрицательных результатах отдаленное действие препарата изучают на кроликах.

Тератогенная активность, обнаруженная при испытании на одном из названных видов животных, служит серьезным предостережением против назначения данного препарата.

Тестирование проводят только на совершенно здоровых половозрелых животных, которые должны содержаться в оптимальных условиях, предусмотренных для содержания подопытных животных. Скученное содержание, неполноценное кормление, плохой уход, а особенно скрытые латентные инфекции не только повышают уровень спонтанных уродств и эмбриональной смертности, но и резко искажают результаты тератогенного эксперимента, делают невозможным использование полученных данных для оценки фармакологических препаратов.

Тестирование можно проводить и на нелинейных животных, но лучше использовать инбредных или гибриды, полученные при скрещивании инбредных линий. Самок нужно содержать отдельно от самцов и точно регистрировать время спаривания.

В опытах на крысах и мышах нужно подсаживать самок вечером и исследовать мазок из их влагалища утром следующего дня. День обнаружения спермиев в мазке у крыс (или влагалищной пробки у мышей) учитывают как первый день беременности.

*Дозы препаратов.* Необходимо испытать три дозы препарата: токсическую (но нелетальную) для самок, терапевтическую (фармакологически активную для животных данного вида) и среднюю между токсической для самок и терапевтической.

В первой серии опытов испытывают токсическую дозу для самок. Если эта доза не вызывает уродства и гибели эмбрионов, дальнейшее тестирование нецелесообразно. При проявлении повреждающего действия на эмбриогенез необходимо тестирование продолжить, то есть испытать соединение в те сроки развития, когда чувствительность эмбрионов к данному препарату наиболее высокая, в терапевтической и средней между токсической для самок и терапевтической дозах.

Если препарат проявляет эмбриотоксический и тератогенный эффект, определяют дозу, которая в сроки наибольшей чувствительности вызывает гибель 50% эмбрионов (ЛД<sub>50</sub> для эмбрионов). Далее рекомендуется найти дозу, которая вызывает уродства у 50% эмбрионов (ТД<sub>50</sub>). Наконец, следует определить дозу, которая действует минимально (но статистически достоверно) повреждающе на развитие эмбрионов.

*Сроки беременности при тестировании разных доз.* Нельзя испытывать фармакологические препараты только во время так называемых критических периодов эмбриогенеза, так как в разные периоды развития эмбрионы не одинаково чувствительны к различным химическим веществам. Поэтому необходимо тестировать препарат на каждый день беременности. Рекомендуется предварительно определять

дозу, которую нужно будет испытывать на протяжении всей беременности. В таком предварительном опыте четырем группам беременных крыс однократно вводят препарат на 8, 9 и 11-й день беременности, но в дозе, не летальной для самок. Если эта доза вызывает гибель всех эмбрионов, то для основного опыта подбирают более низкую токсическую для самок дозу.

В основном опыте эту токсическую дозу испытывают с 1-го по 17-й день беременности. В таком опыте должно быть 17 групп крыс, каждой из которых в один из дней беременности однократно вводят препарат. Сопоставляя результаты, полученные в каждой группе, устанавливают сроки беременности, когда повреждающее действие тестируемого препарата на эмбрионы выражено в максимальной степени. Затем в наиболее чувствительные к данному препарату сроки беременности испытывают терапевтическую и среднюю между токсической и терапевтической дозу.

Так как в ветеринарии многие препараты (антикоксидийные, биостимуляторы и др.) применяют многократно, то тестирование эмбриотоксического и тератогенного действия их целесообразно проводить на протяжении всей беременности в максимально терапевтической дозе или в дозе, превышающей ее в 2–3 раза.

*Введение тестируемого препарата.* В первую очередь испытывают метод введения, рекомендованный для клинического применения тестируемого препарата. Однако эмбриотоксическая и тератогенная активность может зависеть от способа введения препарата, поэтому желательно сравнивать действие на эмбриогенез парентерального и перорального применения тестируемого фармакологического вещества.

Перорально препарат вводят через желудочный зонд, так как применение с кормом, во-первых, не позволяет точно судить о количестве вещества, поступившего в организм самки, во-вторых, может приводить к тому, что животные будут отказываться от корма или съедать его меньше, что, в свою очередь, влияет на эмбриогенез.

Препарат вводят животным в том виде, в котором изучали их терапевтическую активность. Если для растворения применяли специальные растворители или добавки, то отдельно изучают их тератогенное и эмбриотоксическое действие.

*Количество животных.* Результаты опытов на большой группе животных, получавших препарат только в отдельные сроки беременности, не могут служить основанием для суждения о тератогенной или эмбриотоксической активности фармакологического вещества. Количество животных, необходимое для выполнения намеченной

программы тестирования, следует рассчитывать исходя из того, что для проверки одной дозы препарата в каждый из дней беременности необходимо не менее 12 беременных крыс. Следовательно, для выявления наиболее чувствительных к тестируемому препарату сроков в опыте необходимо иметь 17 групп, каждая из которых должна состоять не менее чем из 12 беременных крыс. Столько же беременных крыс должно быть в каждой группе при испытании соединения в чувствительные сроки эмбриогенеза в терапевтической и средней между терапевтической и токсической для самок дозах. Это же правило относится к опытам, в которых испытывают разные способы введения фармакологического препарата, а также к контрольным группам животных, получающих при беременности растворитель.

*Учет результатов тестирования.* Достоверность тестирования во многом зависит от того, в какие сроки беременности исследовали действие фармакологического препарата. Рекомендуется учитывать последствия действия тестируемого препарата незадолго до рождения (то есть у крыс — на 20–21-й день беременности, у мышей — на 19–20-й день, у кроликов — на 26–28-й). В эти сроки подсчитывают показатели эмбриональной смертности, описывают частоту и типы уродств и выводят показатели тератогенной активности.

Токсическое действие препарата в самые поздние сроки беременности может привести к гибели плодов во время родов или вскоре после рождения. Поэтому, если испытывают препарат, рекомендованный для применения в самом конце беременности или во время родов, помимо описанной ранее стандартной схемы тестирования, отбирают несколько животных и на протяжении нескольких дней до ожидаемых родов вводят им этот препарат в терапевтической дозе. У этих животных регистрируют время и характер течения родов, число мертвых, живых и уродливых новорожденных. Затем нужно проследить за выживаемостью новорожденных на протяжении двух недель.

Во время опытов учитывают то, что крысы могут поедать новорожденных, особенно уродливые или мертвые плоды. Поэтому нужно предотвратить это, например использовать специальные клетки и т. п. Кроме того, нельзя забывать, что часть новорожденных может погибнуть и в тех случаях, когда самки во время беременности не подвергались никаким воздействиям. Следовательно, нужно располагать одинаковым количеством контрольных и подопытных животных для того, чтобы ошибочно не принять спонтанную гибель новорожденных за показатель токсического действия препарата в конце беременности.

*Критерии повреждающего действия фармакологических веществ на эмбриональное развитие.* Критериями повреждающего действия

фармакологических агентов во время беременности являются гибель эмбрионов и аномалии развития плодов (уродства), характеризующие тератогенный эффект.

Для суждения об эмбриотоксической активности подсчитывают количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций, а также количество мест резорбций, живых и мертвых плодов. Для вычисления показателя предимплантационной смертности находят разность между количеством желтых тел и количеством мест имплантаций и определяют, какую долю в процентах составит эта цифра от числа желтых тел. Для выведения показателя постимплантационной смертности вычисляют разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов и определяют, какую долю в процентах составит эта цифра от числа имплантаций. Показателем общей эмбриональной смертности служит разность между числом желтых тел беременности и количеством живых плодов, выраженная в процентах от числа желтых тел беременности.

*Методы выявления уродств (тератогенный эффект).* Рекомендуются умерщвлять подопытных животных в конце беременности. Плоды взвешивают, измеряют их длину, определяют пол. Затем плоды переносят в чашку Петри с физиологическим раствором и исследуют под бинокулярной лупой (МБС-1, МБС-2 или МБС-9). Внешний осмотр позволяет выявить аномалии глаз (аноптальмия, микрофтальмия), мозга (экзенцефалия, мозговые грыжи, краниорахишизис), лицевого черепа (заячья губа, волчья пасть), конечностей, пальцев, позвоночника, хвоста, передней брюшной стенки. Для полного выявления тератогенного действия тестируемого препарата необходимо не только осмотреть плоды под бинокулярной лупой, но и исследовать при помощи комплексного микроанатомического метода (на серии разрезов, сделанных от руки бритвой, и на тотальных препаратах, окрашенных ализаринном). Для этого после внешнего осмотра и регистрации всех обнаруженных аномалий развития разделяют плоды на две равные группы: одну из них фиксируют жидкостью Буэна и используют для изучения состояния внутренних органов, другую — фиксируют в 96%-ном спирте и используют для изучения развития скелета.

Показателем тератогенной активности служит число плодов с уродствами в процентах по отношению к общему количеству живых плодов. Учитывают все уродства, обнаруженные не только при макроскопическом осмотре плодов, но и при изучении развития внутренних органов и костной системы.

*Исследование внутренних органов плода.* Проводят на плодах, которые фиксировались жидкостью Буэна не менее 1–2 недель. Укреп-

ляют плод на корковом столике и безопасной бритвой параллельно нижней челюсти отделяют голову от туловища. Первый разрез головы проводят перпендикулярно нижней челюсти непосредственно за зибрисами. На этом разрезе видно состояние нижней челюсти, переднего отдела твердого нёба и носовой полости. Второй разрез делают через середину глазных яблок и охватывают обонятельные луковицы. На третьем разрезе изучают состояние головного мозга (коры больших полушарий, боковых и трех-четырех желудочков). Четвертый разрез проходит за ушными раковинами. На нем изучают состояние четвертого мозгового желудочка. Пятый разрез идет через гортань, пищевод, спинной мозг, сосуды и слюнные железы. На шестом, проходящем параллельно предыдущему, видны пищевод, трахея, спинной мозг, крупные сосуды. Седьмой разрез делают через органы грудной полости непосредственно за передними конечностями. На этом разрезе видны сердце, легкие, бронхи, пищевод, спинной мозг. Восьмой разрез проводят по середине между седьмым разрезом и пупочным кольцом через печень. Печень после осмотра осторожно удаляют пинцетом и исследуют состояние диафрагмы. Девятый разрез проходит ниже пупочного кольца. На этом разрезе видны печень, желудок, кишечник, поджелудочная железа. Осторожно удалив петли кишечника и печень, можно наблюдать органы таза: почки, мочеточники, мочевой пузырь, прямую кишку, внутренние половые органы. Необходимо обратить особое внимание на состояние лоханок почек (возможность гидронефроза), матки с яичниками или тестикулов с придатками. Некоторые фармакологические вещества вызывают преимущественно аномалии развития этих органов.

Если при осмотре под лупой на том или ином разрезе обнаруживают аномалии внутренних органов, эту часть плода проводят по спиртам, заключают в парафин и исследуют на серии гистологических срезов.

Для изучения скелета крыс используют метод Даусона (Dawson, 1926), описанный в разделе исследований по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия препаратов на эмбрионах кур. Кроме того, при изучении токсичности препаратов ГФ дополнительно предусматривает ускоренное испытание на токсичность, пирогенность и стерильность.

**Испытание на токсичность.** Проводят на здоровых белых мышах обоего пола массой 19–21 г, которые ранее не подвергались никаким испытаниям. За 24 ч до испытания и во время его животные должны находиться в помещении с постоянной температурой. За 2 ч до взвешивания и отбора животных для испытаний у них отбирают корм и воду.



Каждую серию препарата испытывают на пяти мышах. (Растворитель, концентрация раствора (тест-доза) и способ введения указаны в частных статьях.) Раствор препарата, подлежащего испытанию, подогревают до 37°C и в объеме 0,5 мл вводят в хвостовую вену мыши со скоростью 0,1 мл/с, если в частной статье нет других указаний. Если в частной статье предусмотрен иной путь введения в брюшную полость, под кожу или в желудок, объем раствора может быть увеличен до 1 мл. В желудок раствор вводят шприцем через инъекционную иглу с наплавленной оливой на конце или при помощи другого приспособления.

Наблюдение за животными, если в частной статье нет других указаний, ведут 48 ч. Препарат считают выдержавшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одна из подопытных мышей. В случае гибели одной мыши опыт повторяют на пяти мышах массой  $20 \pm 0,5$  г; в случае гибели двух мышей испытание повторяют на 15 животных. Если при повторном испытании ни одна мышь не погибнет, то есть суммарная гибель животных в двух опытах не превысит 10%, препарат считается выдержавшим испытание. В противном случае препарат бракуют. От каждой серии, содержащей не более 10 000 флаконов или ампул, для испытания на токсичность отбирают по два флакона или две ампулы. Если флаконов или ампул в серии больше, отбирают по три флакона или ампулы. Для испытания из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). Общее количество отобранного лекарственного средства должно быть достаточным для проведения трех полных испытаний.

**Испытание на пирогенность.** Проводят на здоровых кроликах обоего пола, не альбиносах, массой 2–3,5 кг, содержащихся на полноценном рационе. Каждый кролик должен находиться в отдельной клетке в помещении с постоянной температурой. Колебания температуры не могут превышать  $\pm 3^\circ\text{C}$ . При уборке клеток и взвешивании животных оберегают от возбуждения (избегать шума и резких движений).

В течение недели, предшествующей опыту, кролики не должны терять в массе. Взвешивают их до дачи корма не менее 3 раз через день. Животные, теряющие в массе, к опыту непригодны. В течение 3 сут. перед испытанием у каждого подопытного кролика измеряют температуру. Делают это ежедневно утром до дачи корма при помощи медицинского ртутного или электротермометра, позволяющего определить температуру с точностью до  $0,1^\circ\text{C}$ . Датчик термометра вводят в прямую кишку на глубину 7–9 см (в зависимости от массы кролика) за внутренний сфинктер на время, необходимое для дости-

жения максимальной температуры. Исходная температура подопытных кроликов должна быть в пределах 38,5–39,5°C. Животные с более высокой или более низкой температурой для опыта непригодны. Кроликов, впервые предназначенных для испытания лекарственных средств, проверяют также на реактивность путем внутривенного введения 10 мл/кг 0,9% -ного стерильного непирогенного раствора натрия хлорида, соответствующего требованиям фармакопейной статьи. В случае изменения температуры у кроликов более чем на  $\pm 0,4^\circ\text{C}$  животные считаются непригодными для опыта.

Не позднее чем за 18 ч до опыта кроликов переводят в помещение, в котором проводят испытание на пирогенность. Эта комната с температурой, не отличающейся от температуры помещения, в котором кроликов содержали до опыта, более чем на  $\pm 2^\circ\text{C}$ , и с колебаниями во время испытания, не превышающими  $2^\circ\text{C}$ , изолированная от шума. Вечером накануне опыта у животных отбирают остаток корма. До и во время опыта животные корма не получают, воду дают без ограничения.

Если нет других указаний в частной статье, для испытания отбирают не менее двух флаконов или ампул от каждой серии, содержащей от 1000 до 10 000 флаконов или ампул. При большем количестве флаконов или ампул в серии отбирают по три флакона или ампулы. Из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). От серии, содержащей до 1000 флаконов или ампул, для испытания отбирают один флакон или одну ампулу.

Вода для инъекций или другие применяемые растворители, а также шприцы и иглы должны быть стерильными и непирогенными, испытываемые лекарственные средства должны быть стерильными. Их вводят кроликам в ушную вену. Другие пути введения указаны в частной статье на лекарственное средство. Для каждого кролика берут отдельную иглу. Растворы испытываемых лекарственных средств, подогретые до  $37^\circ\text{C}$  (при отсутствии других указаний в частных статьях), вводят в количествах и растворителях, предусмотренных соответствующими частными статьями. Для испытания на пирогенность воды для инъекций предварительно готовят из нее изотонический 0,9% -ный раствор натрия хлорида. Натрия хлорид должен быть стерильным и непирогенным, что обеспечивается стерилизацией его воздушным методом при температуре 180 или  $200^\circ\text{C}$  в течение 30–60 мин, в зависимости от массы образца. Шприцы, иглы и необходимую стеклянную посуду стерилизуют этим же методом при температуре  $180^\circ\text{C}$  в течение 60 мин. Количество вводимого изотонического 0,9% -ного раствора натрия хлорида составляет 10 мл на 1 кг массы кролика. Все количество раствора, предварительно нагретого до  $37^\circ\text{C}$ , вводят в течение 2 мин.

Испытуемый раствор проверяют на трех кроликах, близких по массе (отличающихся не более чем на 0,5 кг). Перед введением раствора у кролика дважды с интервалом 30 мин измеряют температуру. Различия в показаниях температуры не должны превышать 0,2°C, в противном случае кролика для испытания не используют. Результат последнего измерения принимают за исходную температуру. Раствор вводят не позднее чем через 15–30 мин после последнего измерения температуры. Последующее измерение температуры при внутривенном введении испытуемого раствора проводят 3 раза с промежутками в 1 ч. При других путях введения — 5 раз с промежутками в 1 ч, если в частной статье нет других указаний.

Воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у трех кроликов меньше или равна 1,4°C. Если эта сумма превышает 2,2°C, то воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными. В случаях, когда сумма повышений температуры у трех кроликов находится в пределах 1,5–2,2°C, испытание повторяют на пяти кроликах. В этом случае воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех восьми кроликов не превышает 3,7°C. Если же эта сумма равна или больше 3,8°C, воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными. В частной фармакопейной статье могут быть указаны другие пределы отклонения температуры. Если в частной статье на лекарственное средство нет других указаний, случаи понижения температуры у кроликов принимают за ноль.

Кролики, бывшие в опыте, могут быть использованы для определения пирогенности повторно, но не ранее чем через трое суток, если введенный им до этого раствор лекарственного средства или вода для инъекций были непирогенными. Если же введенный раствор лекарственного средства или вода для инъекций оказались пирогенными, кролики могут быть использованы для дальнейших опытов через две недели. При повышении температуры у кроликов в подобных случаях на 1,2°C и более они используются через 3 нед. Если исследуемые вещества обладают антигенными свойствами, то одних и тех же кроликов нельзя использовать для испытания повторно (если нет специальных указаний в частной статье).

**Испытание на стерильность.** Проводят в специальных боксах, оборудованных подачей стерильного воздуха и оснащенных бактерицидными лампами. В боксах не должно быть лишних предметов. Применяют питательные среды, имеющие паспорт и проверенные на интенсивность роста в них тест-микробов.

**Определение стерильности вакцин, анатоксинов и антитоксических сывороток.** Стерильность неразлитых препаратов вакцин, анатоксинов и антитоксических сывороток контролируют путем исследований проб, взятых после тщательного перемешивания из каждой бутылки в начале, середине и в конце разлива. Разлитую продукцию проверяют в количестве не менее четырех образцов от каждой бутылки данной серии.

Стерильность названных препаратов независимо от наличия и характера консерванта испытывают путем посева по 1 мл каждого образца в две пробирки, содержащие по 20 мл тиогликолевой среды. Посевы выдерживают в термостате при 37°C 5 сут. По истечении этого срока из одной пробирки с тиогликолевой средой делают высевы по 0,5 мл на скошенный агар с 0,5% глюкозы; в пробирку с бульоном, содержащим 0,5% глюкозы; в пробирку со средой Сабуро, а также по 1 мл в две пробирки с тиогликолевой средой.

Основа перечисленных питательных сред, кроме среды Сабуро, — триптический гидролизат казеина.

Посевы на среду Сабуро и в одну из двух пробирок с тиогликолевой средой выдерживают 5 сут. при температуре 20–22°C. Посевы на остальные среды, в том числе и во вторую пробирку первичного посева на тиогликолевую среду, выдерживают 5 сут. при 37°C.

Результаты посевов учитывают через 10 сут. после первичного посева образцов на тиогликолевую среду. Дополнительные испытания препаратов на отсутствие специфической микрофлоры проводят согласно методикам, изложенным в соответствующих МРТУ 42, с учетом особенностей питания и условий роста микроорганизмов, используемых при производстве препарата.

**Определение стерильности эндокринных препаратов.** Стерильность неразлитых эндокринных препаратов контролируют, исследуя пробы, взятые после тщательного перемешивания из каждой бутылки в начале, середине и в конце разлива. Стерильность разлитой продукции проверяют, беря по четыре образца по возможности в разное время после начала разлива от каждой бутылки данной серии.

Стерильность эндокринных препаратов испытывают путем посева по 0,5 мл в пробирки со скошенным агаром, бульоном с 0,5% глюкозы, бульоном с 0,1% агара и кусочками мяса. Посевы выдерживают при 37°C в течение 8 сут.

Для выявления плесени и дрожжей делают посев на среду Сабуро и в бульон. Посевы выдерживают при 22°C в течение 8 сут. Основой всех питательных сред является бульон Хоттингера. Посевы просматривают ежедневно.

Масляные растворы препаратов в количестве 1 мл перед посевом эмульгируют встряхиванием с бусами в 5 мл стерильного изотонического 0,9% -ного раствора натрия хлорида. По 1 мл полученной взвеси высевают в пробирки с 10 мл бульона и 0,5% глюкозы, а также в пробирки со скошенным агаром, с бульоном и кусочками мяса, бульоном, на среду Сабуро. Все посевы, кроме посева на среду Сабуро и в бульон, выдерживают при 37°C в течение 10 сут. Посевы на среду Сабуро и в бульон выдерживают при 22°C в течение 10 сут.

При посеве препарата в форме суспензии в питательной среде образуется муть или осадок. Такие посевы выдерживают в термостате трое суток, а затем высевают по 1 мл в пробирки с аналогичными средами и ставят в термостат на 5 сут.

**Определение стерильности кровезаменителей.** Стерильность контролируют путем исследования проб, взятых в количестве трех флаконов от каждой загрузки автоклава. Делают посевы по 0,5 мл каждого образца в бульон с 0,5% глюкозы, бульон без глюкозы, бульон с 0,1% агара и кусочками мяса и жидкую среду Сабуро. Берут по две пробирки каждой среды. Посевы, кроме посевов на среду Сабуро и в бульон без глюкозы, выдерживают при 37°C в течение 8 сут. Посевы на среду Сабуро и в бульон выдерживают при 22°C в течение 8 сут.

Основа перечисленных питательных сред, кроме среды Сабуро, — бульон Хоттингера.

Допускается применение других питательных сред, согласно «Инструкции по бактериологическому контролю консервированной крови, ее компонентов, препаратов, консервированного костного мозга, кровезаменителей и консервирующих растворов», утвержденной Министерством здравоохранения.

Изучение мутагенного и бластогенного действия препарата проводят специальные научные подразделения.

#### **4.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКОВ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

**Стабильность (устойчивость) лекарственного вещества.** Исследованиям стабильности лекарственных веществ уделяется большое внимание, ими занимаются различные СП фармации, в том числе и в фармацевтической химии.

Стабильность лекарственного вещества и его качество тесно связаны между собой. Основной критерий стабильности — сохранение качества лекарственного вещества. Снижение активности лекарствен-

ного вещества указывает на его нестабильность и уменьшение количества активно действующего вещества. Как правило, активность лекарственного вещества не должна уменьшаться в течение 3–4 лет на 10% в готовых лекарственных формах и в течение 3 месяцев — в лекарствах, приготовленных в аптеках.

Срок годности лекарственного средства — это период времени, течение которого оно должно полностью сохранять свою фармакологическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ, другой НТД (ФС, ВФС, ТУ) для данного средства.

По истечении срока годности препарат не может быть использован без переконтроля качества и изменения установленного срока годности. Между понятием «срок годности», имеющим временный смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество лекарства, существует определенная взаимосвязь.

Изменения (разложение) лекарственного вещества можно установить визуально. Однако разложение лекарственных веществ не всегда сопровождается снижением активности и образованием токсических продуктов. И наоборот, внешний вид лекарства может не претерпевать изменений, а химические исследования обнаруживают их. Вот почему все фармацевтические предприятия обязаны уделять стабильности первостепенное значение. Она может быть повышена на основе исследований механизма химических процессов, происходящих при хранении лекарств, и создания способов ингибирования этих процессов. Это имеет как социальное (безопасность пациентов), так и большое экономическое значение, поскольку списание непригодных, утративших свои качества лекарств наносит значительные убытки. Поэтому во всех странах мира над проблемой повышения стабильности лекарственных веществ работают многие совместные предприятия.

**Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарств.** Процессы, происходящие при хранении лекарственных веществ, могут привести к изменению их химического состава или физических свойств (кислотности, образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния, появлению несвойственного данному препарату запаха и т. д.). Это приводит к постепенной потере фармакологической активности и накоплению посторонних примесей.

Из *физических факторов* наибольшее влияние на стабильность лекарств оказывают температура, свет и влажность. С повышением температуры резко возрастает скорость химических реакций. Например, при температурном коэффициенте, равном 2, скорость реакции

при нагревании реагирующих веществ от 20 до 100°C возрастает в 256 раз. Снижение температуры также влияет на лекарственные вещества. Например, ампулированные растворы, содержащие 0,1% адреналина гидрохлорида, 25–40% глюкозы, 25% магния сульфата, 10% кальция хлорида, 5% эфедрина гидрохлорида, 2% новокаина, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до –43°C. Бактерицидные же и некоторые другие препараты разлагаются при температуре ниже 0°C. При многократном замораживании и оттаивании происходят процессы, называемые криолизом. Особенно чувствительны к нему крахмал, глюкоза, стрептомицин, новокаин. Из этого вытекает необходимость установления оптимальных температурных условий для хранения тех или иных лекарственных веществ.

Под влиянием *ультразвуковых колебаний* ускоряются реакции окисления, деструкции и др.

*Свет* по-разному влияет на лекарственные вещества. Обычно на свету ускоряется разложение. Сухие кристаллические вещества менее чувствительны к свету, чем растворы. У гигроскопических веществ после растворения в кристаллизационной воде повышается светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активируют химические процессы. Фотокаталитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых лекарственных веществ (фенолов, аминов, сульфаниламидов) изменяется окраска, форма кристаллов. Есть лекарственные вещества, на свету сохраняющиеся лучше, чем в темноте. Препараты, содержащие соли железа (II), стабильны и повышают устойчивость к свету других веществ.

*Влажность воздуха*, как правило, снижает стабильность лекарственных веществ. Пониженная влажность воздуха, повышенная температура уменьшают содержание кристаллизационной воды в веществах, что приводит к росту концентрации препаратов, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и др.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных лекарственных средств; при этом могут изменяться внешний вид, цвет, концентрация активного вещества. Вследствие указанных процессов образуются продукты разложения, снижается фармакологическая активность и может повышаться токсичность.

*Химические процессы*, происходящие при хранении лекарственных веществ, весьма разнообразны. Они тесно связаны с влиянием физических факторов. Знание механизма и скорости протекания этих

процессов дает возможность ускорять или замедлять ход химических реакций и, следовательно, повышать стабильность препаратов. Гидролиз, реакции окисления–восстановления, декарбоксилирования, фотохимическая деструкция, изомеризация — далеко не полный перечень этих процессов.

*Гидролиз* — химический процесс, наиболее часто происходящий при хранении производных сложных эфиров, имидов, лактонов, лактамов, амидов, уретанов, уреидов и других классов лекарственных соединений. Некоторые вещества гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности. Также активизируются процессы гидролиза в присутствии следов металлов (меди, цинка, железа и др.).

Наиболее существенно на скорость гидролиза веществ в растворах влияют растворители и рН среды (наиболее выражен этот процесс в воде). Ингибируют процесс, действуя растворами соляной кислоты, буферными растворами или растворами щелочей. Выбор стабилизатора зависит от химических свойств вещества. Константа скорости при гидролизе зависит от рН раствора. Можно установить интервал значений рН среды, при котором константа скорости гидролиза будет иметь минимальную величину. Константа скорости гидролиза зависит от ионной силы раствора, диэлектрической постоянной. Поэтому в качестве стабилизаторов используют натрия хлорид и другие соли. Эти приемы имеют большое значение для увеличения сроков годности многих растворов лекарственных веществ, особенно инъекционных. Для каждого лекарственного вещества оптимальные условия хранения индивидуальные.

На процесс гидролиза ингибирующе влияет добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ). Особенно эффективны аниоактивное ПАВ лаурилсульфат натрия, катиоактивное ПАВ этилтриметиламмония бромид, которые в 10–20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

*Окисление* — процесс, являющийся одной из причин разложения лекарственных веществ. Некоторые из них (производные фенолов) окисляются, находясь в кристаллическом состоянии. Процесс окисления заметно активизируется при растворении. Особенно легко окисляются вещества, проявляющие активные восстановительные свойства (альдегиды, гидразиды, производные фенотиазина и др.). Признаки окисления — изменение окраски вещества или его раствора, появление опалесценции. Основной фактор, вызывающий окисление, — кислород воздуха. Процесс окисления заметно активизируется при повышении температуры и влажности, УФ-облучении. Его



катализируют различные примеси, особенно тяжелых металлов, в частности железа (III), меди (II), свинца, никеля и др. Нередко процессу окисления предшествует процесс гидролиза (сульфацил-натрий) или, наоборот, гидролитическое расщепление следует за окислением (аскорбиновая кислота). Меры по уменьшению процессов окисления сводятся прежде всего к снижению влияния кислорода и максимальному удалению примесей, катализирующих этот процесс.

*Процессы изомеризации*, возникающие иногда при хранении лекарственных веществ, также могут быть причиной, снижающей фармакологическую активность, поскольку оптические изомеры могут значительно отличаться по активности (в растворе адреналина постепенно происходит процесс рацемизации — образование смеси двух изомеров, один из которых — правовращающий — в 15–20 раз менее активен, чем левовращающий).

**Зависимость стабильности лекарственных средств от условий получения, хранения и транспортировки.** Изменения лекарственных веществ возможны, начиная от получения до приема пациентом, поэтому стабильность лекарств во многом зависит от соблюдения условий технологического процесса. При этом важная роль принадлежит степени чистоты исходных продуктов, растворителям, аппаратуре, соблюдению регламента производства и многих других факторов. При этом стабильность веществ зависит как от химических, так и от физических свойств. Например, в зависимости от условий кристаллизации могут изменяться размеры кристаллов, оформление граней и т. д. А эти физические свойства кристаллов влияют на гигроскопичность, химическую активность, а следовательно, и на стабильность вещества. Влияют на стабильность лекарственных веществ и различные механические силы (процессы измельчения, прессования и т. д.), при которых может возникать разрыв химических связей и изменения реакционной способности. Этими процессами занимается механохимия. По чувствительности к механическим воздействиям лекарственные вещества отличаются друг от друга. Особенно изменяются физико-химические свойства кристаллических веществ. В них могут появляться точечные дефекты, уменьшаться размеры кристаллов, разупорядчиваться структура, вплоть до полной аморфизации (барбитураты, стрептоцид, левомицетина пальмитат). При механическом измельчении часто может происходить гидролитическое расщепление (кислота ацетилсалициловая, *л*-аминосалициловая и др.).

Для некоторых препаратов, например БАВ (гормоны, витамины, гликозиды, антибиотики), оказалось невозможным повысить стабиль-

ность, поэтому в процессе производства в лекарственные формы этих препаратов вносят избыток активных веществ — до 110–120%.

При хранении через определенное время активность их снижается до 89–90%, поэтому допускаются такие их пределы в препаратах.

Учитывая влияние на стабильность лекарственных веществ, условий их хранения, данные параметры оговорены в ГФ и другой НТД в виде общих указаний, то есть в чем и как хранить то или иное лекарственное средство (во флаконах желтого стекла, герметично и т. д.). Поскольку эти условия не охватывают все группы лекарственных средств, потребовался специальный документ, регламентирующий условия хранения лекарственных средств «Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (утверждена приказом МЗ СССР от 15.05.1981 г.). По каждой из этих групп приведен перечень препаратов, требующих соответствующих условий хранения. Защиты от воздействия света требуют многие лекарственные вещества. В инструкции указано, в какой таре и где следует хранить то или иное вещество (группу лекарственных веществ). Обычно для хранения таких лекарств используют темные помещения, светонепроницаемые ящики и шкафы, которые изнутри окрашивают черной краской. Перечень таких веществ велик: нитраты, нитриты, кислородсодержащие производные галогенов, нитро- и нитрозосоединения, фенолы, амиды и аминокислоты, производные фенотиазина, кортикостероиды, витамины, антибиотики, эфирные и жирные масла, а также галеновые препараты. Особо чувствительные к свету вещества (серебра нитрат, прозерин) хранят в стеклянной таре, оклеенной черной светонепроницаемой бумагой. А вот препараты железа (II), наоборот, требуют хранения в таре светлого стекла на ярком свете.

Защиты от воздействия влаги требуют гигроскопические вещества и вещества, легко растворимые в воде (соли азотной, азотистой, фосфорной, галогеноводородных кислот, калия ацетат, препараты ряда алкалоидов, гликозидов, ферментов, антибиотиков, сухие препараты). Защита от воздействия влаги достигается хранением в сухом прохладном месте в плотно закупоренной таре из влагонепроницаемых материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги, плотной пластмассы). Особо гигроскопичные вещества (кальция хлорид, калия хлорид, димедрол) хранят в герметично закупоренной таре с залитой парафином пробкой.

Вещества, улетучивающиеся при хранении (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, тимол, хлоралгидрат, метилсалицилат), хранят в прохладном месте в герметично закупоренной таре. К этой

же группе относятся этиловый спирт, спиртовые растворы различных веществ, растворы летучих веществ (аммиака, формальдегида, хлороводорода, эфирных масел).

Кристаллогидраты могут в зависимости от влажности воздуха терять или притягивать влагу. И в том, и в другом случае могут изменяться их фармакологические свойства. Поэтому их следует хранить в герметично укупоренной таре, в прохладном месте с относительной влажностью воздуха 50–65%.

Ряд веществ — все легкоплавкие и улетучивающиеся, а также препараты, содержащие витамины, гликозиды, гормоны, антибиотики, бактериальные органолепраты необходимо защищать от повышенной температуры, поэтому их следует хранить при 18–20°C или даже при 12–15, или 3–5°C. Другие препараты необходимо защищать от пониженной температуры (раствор формальдегида, растворы инсулина, жирные масла и др.).

От воздействия содержащегося в воздухе углекислого газа следует охранять производные солей щелочных металлов и слабых органических кислот (натриевые соли сульфаниламидов и производные барбитуровой кислоты). Их хранят в герметично укупоренной таре с залитыми парафином пробками.

Лекарственные вещества, обладающие сильным запахом, хранят хорошо укупоренными, в отдельном помещении.

Особому хранению подлежат также вещества, способные к самовозгоранию и взрыву (огнеопасные и взрывоопасные вещества), в помещениях, оборудованных специальными несгораемыми стеллажами и шкапами, расположенными на некотором расстоянии от сети. Большинство этих веществ требует раздельного хранения: легковоспламеняющиеся и взрывоопасные; легковоспламеняющиеся и минеральные кислоты (азотная, соляная); сжатые или сжиженные газы и легкогорючие вещества (сера, растительные масла, перевязочный материал), неорганические соли, образующие с органическими веществами взрывоопасные смеси и вещества, самовозгорающиеся на воздухе и твердые легковоспламеняющиеся вещества (рентгеновские пленки). Баллоны со сжатым газом, например кислородом, обязательно хранят отдельно.

Вышеуказанные физические факторы внешней среды (температура, влажность) необходимо учитывать и при транспортировке лекарственных веществ, оборудуя соответствующим образом контейнеры и другую упаковочную тару. Особенно следует учитывать температурный фактор, например, при длительной транспортировке лекарств водным и железнодорожным транспортом.

**Методы исследования процессов разрушения лекарственных веществ при хранении.** Как указывают многие исследователи, в том числе В. Г. Беликов (1993), стабильность как показатель качества лекарственного вещества не нашла еще достаточного отражения в ГФ при их хранении. Констатируются только такие факторы, как выпадение осадка, появление (изменение) окраски, изменение рН среды, которые регистрируют при испытаниях на чистоту, чего явно недостаточно при исследовании процессов, происходящих при нарушении стабильности. Эти недостатки призвана исправлять НТД, устанавливающая сроки хранения предлагаемых лекарственных веществ.

Определение стабильности лекарственных веществ при длительном хранении должно проводиться высокочувствительными методами анализа, например физическими или физико-химическими. Широко используются для этих целей методы, основанные на испускании излучения, такие как флуориметрия и хемилюминесценция. Эти методы, особенно такие как ЯМР-, ЭПР- и масс-спектроскопия, способны отличать некоторые продукты разложения.

Из методов разделения часто используют экстракцию, позволяющую отделять друг от друга основной компонент и продукты разложения. После экстракции вещество анализируют физико-химическими методами.

**Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств.** При классическом методе определения стабильности лекарственного средства его хранили в течение периода использования (обычно 2–5 лет), оценивая качество через определенные промежутки времени. Основной недостаток этого метода — длительность. Поэтому в настоящее время часто используют методы определения стабильности в условиях ускоренных испытаний. Методы ускоренного хранения (старения) позволяют за 15–115 дней при 40–70°C установить сроки хранения, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении веществ при комнатной температуре в течение 3–5 лет. Для этого используют климатические шкафы и комнаты, автоматически регулирующие необходимые климатические параметры.

Стабильность лекарственных веществ оценивают обычными физико-химическими методами. На основе полученных результатов устанавливают оптимальные параметры хранения лекарств: температурный режим, влажность, освещенность, рН среды, характер упаковки и др. Из перечисленных факторов особое внимание уделено температурному режиму — как при хранении, так и особенно в период предварительных испытаний.

Наиболее простая методика определения сроков годности лекарств изотермическим методом основана на использовании правила Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C скорость химической реакции увеличивается в 2–4 раза. И хотя это правило справедливо только для реакций, протекающих в сравнительно небольшом температурном интервале, оно вполне приемлемо, поскольку для установления сроков хранения обычно используют температурный интервал 10°C и проводят исследования при температуре от 40 до 70°C.

Исходя из этого правила была разработана «Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре» (И 42-2-82). Срок действия этой инструкции продлен. Она определяет порядок экспериментального хранения лекарственных веществ и их лекарственных форм при повышенной температуре с целью установления сроков их годности и составлена в развитии (но не взамен) ОСТ 42-2-72. Однако эта инструкция не может быть использована для установления сроков годности растительного сырья, полипептидов, белковых, эндокринных и других препаратов биологического происхождения с неустановленной химической структурой или не имеющих стандартизированного состава. Нельзя использовать ее и при проведении исследований по увеличению сроков годности с 3 до 5 лет. Такие работы ведут только по ОСТ 42-2-72. Инструкцию И 42-2-82 можно использовать при работе с антибиотиками и их лекарственными формами, но только для определения первичного срока годности, а также для подтверждения сроков годности при изменении упаковки. Тара и упаковка при проведении исследований должны соответствовать требованиям НТД.

Искусственное моделирование условий хранения (в повышенном температурном режиме) дает возможность быстрее установить сроки хранения лекарства при 20–25°C. Кроме того, можно решить и другую задачу — найти температуру хранения, обеспечивающую заданный срок годности (для препаратов, имеющих ограниченный срок годности при комнатной температуре). Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного вещества в термостат, а окончанием — либо завершение эксперимента, либо период, когда лекарство перестает отвечать требованиям НТД.

Существуют еще методы ускоренного старения, основанные на использовании уравнения Аррениуса, которые в зависимости от способа термостатирования делятся на изотермические и не изотермические. Суть изотермического метода, как и при использовании прави-

ла Вант-Гоффа, сводится к экспериментальному определению констант скорости химической реакции для нескольких фиксированных температур. С учетом порядка реакции рассчитывают время, в течение которого концентрация активного вещества уменьшается на 10%, при условии, что продукты разложения не токсичнее исходного вещества. Этот период времени принимают за срок годности лекарственного вещества. Многочисленные эксперименты подтвердили, что уравнение Аррениуса с достаточной точностью отражает зависимость скорости реакций от температуры в широком температурном интервале для реакций различных порядков. Для практического использования данного уравнения, впрочем, как и правила Вант-Гоффа, существует ряд формул и определенный порядок проведения данных испытаний.

**Повышение стабильности лекарственных средств.** Оно имеет большое экономическое значение. Методы повышения стабильности можно разделить на три группы: физические, химические и антимикробные. Нередко они дополняют друг друга.

*Методы физической стабилизации* основаны на изолировании лекарств от влияния на их стабильность внешних факторов. Методы используют для замедления химических процессов, происходящих при разложении лекарственных веществ (гидролиза, окисления–восстановления, изомеризации и др.), а также для предотвращения микробного загрязнения лекарств. Замедлить реакцию гидролиза можно максимальным снижением влажности лекарств. Это позволяет иногда увеличивать сроки годности в десятки раз. Например, стабильность адреналина гидрохлорида в таблетках значительно повышается в условиях отсутствия влаги. Существует ряд способов максимального обезвоживания. Наиболее часто используют ампулирование или герметизацию во флаконах предварительно обезвоженных и простерилизованных лекарств и лекарственных форм. Их растворяют непосредственно перед применением. Иногда для приготовления стабилизированных лекарственных форм используют неводные растворители (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и др.).

Стабильность лекарств можно повысить, совершенствуя технологический режим процесса получения, повышая степень чистоты исходных и промежуточных продуктов. Имеются и другие пути повышения стабильности в процессе синтеза: приготовление и ампулирование лекарств в потоке инертных газов; получение жидких лекарственных форм в виде лиофилизированных порошков, в том числе настоев и отваров по типу растворимого кофе или чая; приготовление сухих суспензий и эмульсий; применение новых способов стерилизации;

подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих высокую стабильность и не влияющих на фармакологическую активность лекарств; использование одноразовых герметических упаковок для глазных капель и других лекарственных форм. Использование лекарственных веществ в составе глазных пленок повышает сроки их хранения до 2 лет. Растворы в шприцах-тюбиках или тюбиках-капельницах хранятся 1–3 года.

На лекарственные вещества в таблетках, кроме внешних физических факторов, влияют наполнители, вспомогательные вещества, гранулирующие жидкости, тип грануляции, технология изготовления таблеток. Вспомогательные вещества могут вступать с основным веществом в различные физические и химические взаимодействия, выступать в роли катализатора и т. д. Из физических процессов в таблетках может происходить адсорбция лекарственного вещества такими наполнителями, как крахмал, производные метилцеллюлозы и др. Один из видов физической стабилизации таблеток — применение различного рода покрытий, защищающих лекарственные вещества от воздействия внешних факторов и микробной загрязненности.

Велика роль упаковочных материалов при защите от воздействия влаги, температуры, света. Существует специальный показатель — светопроницаемость. Особенно большое значение имеет проницаемость УФ-лучей, ускоряющих процессы деструкции лекарственных веществ и самих полимерных упаковочных материалов. Для повышения светозащитных свойств используют двойную упаковку из комбинированных материалов. Сочетают также прозрачный полимер и упаковку из фольги. Полиэтилен отличается высокими защитными свойствами. Небольшие добавки красителей или других наполнителей могут полностью защитить лекарственное вещество от воздействия света.

*Методы химической стабилизации* основаны на введении в лекарственную форму веществ, которые предотвращают или замедляют химические процессы (гидролиз, окисление, каталитическое влияние примесей), приводящие к разложению лекарственных препаратов. Химическую стабильность лекарственного вещества можно повышать в том случае, если известны процессы, происходящие в нем под влиянием различных факторов. Исходя из этого можно использовать различные растворители, наполнители и т. д. с разной величиной pH или другими химическими свойствами. Чаще для химической стабилизации используют антиоксиданты, комплексообразователи и некоторые другие стабилизаторы, которые добавляют в лекарственные формы.

Антиоксиданты, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью к кислороду, чем лекарственные вещества. Значения окислительно-восстановительных потенциалов у антиоксидантов значительно выше, чем у большинства лекарств. Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют лекарственные вещества от окисления. Из антиоксидантов используют натрия гидросульфат, ронгалит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Комплексообразователи используют для удаления примесей металлов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. В качестве комплексообразователей применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. Ими стабилизируют растворы производных кислоты салициловой, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других лекарственных средств.

Нередко для повышения стабильности веществ используют различные стабилизаторы, подбор которых эмпирический — конкретно для каждого лекарственного средства (не всегда ясен механизм процессов, протекающих с веществами при их добавлении). При этом используют неорганические (кальция хлорид, калия фосфат однозамещенный) и органические вещества (ацетат натрия, этанол, глицерин, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактозу, глюкозу, мочевину, метионин, цистеин, лимонную и аскорбиновую кислоты). Эффективными стабилизаторами являются органические вещества гетероциклической структуры: поливинилпирролидон, антипирин, анальгин, кофеин, никотиновая, изоникотиновая, аденозинтрифосфорная кислоты.

Соединения включения также используют для стабилизации лекарственных веществ. Они образуются вследствие внедрения молекул одного вещества («гостя») в полости, имеющиеся в кристаллической решетке другого вещества («хозяина»). В зависимости от формы полости соединения включения могут иметь тоннельные, клеточные и слоистые структуры. Соединения включения с клеточным строением полостей называют клатратами. Процесс включения возможен лишь при соответствии размеров полостей «хозяина» и молекул «гостя». Наиболее пригодны для выполнения функций «хозяина» мочевина, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5–10 пм (пикометров) и более. При использовании соединений включения можно получить стабильные композиции лекарственных веществ



с пролонгированным сроком годности. Кроме того, такие лекарственные вещества отличаются лучшей растворимостью, меньшим раздражающим действием, у них может исчезать неприятный запах и вкус. На основе соединений включения можно получать более стабильные лекарственные формы, твердые лекарственные вещества из жидких.

*Методы антимикробной стабилизации лекарственных веществ* играют значительную роль в пролонгировании сроков годности лекарств. Ряд лекарственных и вспомогательных веществ — хорошая среда для размножения микроорганизмов (сапрофитов и патогенной микрофлоры).

В общей номенклатуре лекарственных средств выпускается более 80% неинъекционных средств, в том числе более 60% для приема внутрь. Эти средства не стерилизуются, готовятся в условиях, не гарантирующих асептичность и не регламентируются по фармакопейным требованиям на стерильность. Микроорганизмы могут попасть в эти вещества на любой стадии как производства, так и хранения.

Проблема микробной контаминации возникла после того, как в ряде стран после перорального приема лекарств наблюдались случаи лекарственной инфекции у больных, в том числе и сальмонеллеза. Оказалось, что количество микроорганизмов в 1 г некоторых препаратов достигало нескольких миллионов. Поэтому ВОЗ и международная федерация фармацевтов (МФФ) установили нормы, ограничившие бактериальную обсемененность нестерильных готовых лекарственных средств. В 1 г (1 мл) нестерильных препаратов, применяемых внутрь, допускается не более 1000 сапрофитных бактерий и 100 плесневых и дрожжевых грибов. Должны полностью отсутствовать бактерии семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Разработаны схемы и методы определения микробной загрязненности нестерильных лекарственных веществ.

Значительно снизить микробную контаминацию можно, соблюдая асептические условия приготовления лекарственных веществ, проводя стерилизацию, а также сочетая оба эти приема. Существуют различные технологические приемы, например герметизация однократных доз предварительно простерилизованных лекарств. Размножение микроорганизмов можно приостановить с помощью консервантов — веществ, проявляющих антимикробное действие. В качестве консервантов используют неорганические (борная кислота, соли тяжелых металлов, пероксид водорода) и органические (фенолы, этиловый спирт, бензойная кислота и др.) соединения. При этом следует иметь в виду, что некоторые из консервантов весьма токсичны и мо-

гут обладать каталитическими свойствами, ускоряющими старение лекарственных веществ. Поэтому их подбирают индивидуально для каждого препарата и их содержание должно быть регламентировано соответствующей НТД.

**Сроки годности лекарственных веществ.** Срок годности лекарства обуславливается стабильностью. В 1974 г. Министерством медицинской промышленности и МЗ СССР был введен отраслевой стандарт (ОСТ), предусматривающий единый порядок установления сроков годности лекарственных веществ. Первоначальный срок годности лекарственного средства определяет организация-разработчик при подготовке проекта ВФС и ТУ (в ветеринарии). При этом учитывают все физико-химические факторы, влияющие на стабильность лекарственного вещества, и его совместимость с другими веществами, входящими в состав лекарственной формы. Устанавливают оптимальные требования к таре, упаковке, условиям хранения, а также необходимые ограничения по температурному и световому режиму хранения. Так определяется первоначальный срок годности лекарственного средства. При подготовке серийного производства продолжают исследования по изучению стабильности лекарственного средства. Берут образцы пяти промышленных серий и систематически повторяют анализы в течение 5 лет: при сроке годности до 1 года — через каждые 3 месяца, до 3 лет — через каждые 6 месяцев и свыше 3 лет — через каждые 12 месяцев. Хранят образцы согласно требованиям ВФС или ТУ.

Практически не ограничен или не менее 10 лет срок годности большинства неорганических лекарственных веществ. Исключение составляют натрия нитрит (3 года) и натрия йодид (1 год). Сроки годности синтетических лекарственных веществ зависят от химической структуры и составляют, например, для амидов сульфокислот, амидированных производных угольной кислоты, производных пиридина и хинолина — от 3 до 5 лет, для производных акридина, некоторых производных пиразолона (антипирина, амидопирина), анестезина — 10 лет. Срок годности препаратов алкалоидов от 1,5 до 8 лет, гормонов — от 3 до 10 лет, антибиотиков — от 1 до 5 лет, витаминов — 1–3 года.

Стабильность индивидуальных лекарственных веществ (субстанций) значительно выше, чем лекарственных форм. Наименее стабильны лекарственные формы, приготовленные в аптеке. Сроки годности и условия стерилизации лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, приведены в приложении к приказу № 96 от 03.04.1991 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке».

Срок годности растворов для инъекций и других стерильных растворов, герметично укупоренных резиновыми пробками под обкатку, — 30 дней (при 25°C). Исключение составляют 10%-ные растворы кальция глюконата, 3%-ные натрия парааминосалицилата, 0,1%-ные фурагина растворимого, срок годности которых 7 дней; 10%-ный раствор норсульфазол-натрия хранят 5 дней, 2,5 и 10%-ные растворы новокаина — 90 дней, 0,5 и 1%-ные растворы дибазола — 6 дней.

Растворы для инъекций, упакованные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 сут.

Сроки годности глазных капель и офтальмологических растворов, герметично укупоренных во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», — от 7 до 30 дней в зависимости от температурного режима при хранении. Концентраты для изготовления глазных капель после стерилизации можно хранить от 5 (содержащие рибофлавин, кислоту аскорбиновую) до 30 дней, за исключением 0,02%-ного цитраля, который хранят 2 сут. при 3–5°C.

Сроки годности лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, не вошедших в указанное приложение к приказу № 96, составляют: для водных растворов, содержащих бензилпенициллин и глюкозу, — 1 сут., для глазных капель — 2, инъекционных растворов — 2, настоев, отваров, слизей — 2, эмульсий и суспензий — 3, остальных лекарственных форм — 10 сут.

**Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность лекарств.** Химический состав и свойства упаковочного материала влияют на стабильность лекарств. Поэтому перед использованием каждого нового упаковочного материала проводят физические, химические и биологические испытания. Особенно высоки требования к упаковочному материалу, предназначенному для хранения инъекционных растворов. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранять лекарство от воздействия температуры, света, влажности. Эти качества проверяют путем помещения лекарственных веществ в изучаемую упаковку и воздействия вышеперечисленных физических факторов. Одновременно устанавливают срок годности лекарств в данной упаковке.

В качестве упаковочного материала используют металлы, стекло, полимеры, резину, обладающие целым рядом свойств.

*Металлы* (алюминий, луженая жечь) используют для изготовления туб, в которых хранят мази, пасты, кремы.

*Стекло* применяют для хранения многих лекарств. Оранжевое стекло предохраняет значительно лучше от УФ-излучения. И хотя

стекло индифферентный ко многим веществам материал, некоторые лекарственные вещества могут выщелачивать стекло, изменяя pH среды внутри стеклянной упаковки. Предотвратить эти негативные процессы можно путем специальной обработки (покрытие внутренних стенок тонким слоем силиконов), использованием особых сортов стекла, а также добавлением в раствор препарата допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

К полимерам, все шире используемым в качестве упаковок для хранения лекарств, предъявляют специальные требования, изложенные в соответствующих ГОСТах. Они должны быть непроницаемы для содержащихся во внешней среде кислорода, углекислого газа, паров воды и микроорганизмов и как можно меньше содержать в своем составе веществ, которые могут отрицательно влиять на лекарственные вещества. В свою очередь, лекарственные вещества могут проникать внутрь полимерной упаковки, вступая с ней в реакции, вплоть до разрушения полимеров. Все эти нюансы должны быть предварительно изучены.

Пакеты из полиэтилена могут быть использованы для транспортировки и временного хранения любых кристаллогидратов. Некоторые из веществ можно хранить и более длительное время. Все эти сведения изложены в специальной НТД.

Резину используют в виде пробок. Содержащиеся в обычной резине различные вещества могут вступать в реакции с лекарствами и изменять их фармакологические свойства. Однако резина, изготовленная из натурального каучука марки ИР-25 или бутилкаучука марки ИР-119, а также полимеры, приготовленные на основе поликарбонатов, существенно не влияют на стабильность растворов для инъекций в процессе стерилизации и хранения. Установлено, что в течение 12 месяцев 0,9%-ные растворы натрия хлорида, 25%-ные магния сульфата, 10%-ные кальция хлорида, 10%-ные кофеина-бензоата натрия, 30%-ные натрия тиосульфата оставались не только стабильными, но и стерильными, причем устойчивыми в этих условиях оказались не только водные, но и водно-спиртовые и масляные растворы.

Контейнеры, изготовленные из полихлорвинила, сохраняют (при 8°C) стабильность растворов 0,9%-ного натрия хлорида, 5%-ной глюкозы в течение 5 лет. Следует заметить, что в полимерных упаковках, как, впрочем, и в других, допускается хранение тех веществ, которые прошли индивидуальную проверку. Аналогично обстоит дело и с каждой новой полимерной упаковкой.

#### 4.4. РЕГИСТРАЦИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Заключение по экспертизе документации и результатам испытаний лекарственных средств (ЛС) Совет по ветеринарным препаратам передает в ВГНКИ, который по полученным данным в 15-дневный срок направляет в Департамент ветеринарии представление о регистрации (перерегистрации) ЛС в Российской Федерации. На основании представленных документов Департамент ветеринарии при положительном решении о регистрации выдает заявителю регистрационное удостоверение на лекарственное средство установленного образца. Возможен и отказ в регистрации этого средства. Регистрационное удостоверение с указанием товарного названия выдают на каждую лекарственную форму препарата. Препарат регистрируют под соответствующим номером. Продолжительность действия регистрационного удостоверения — 5 лет, диапазон действия — вся территория РФ.

После окончания срока действия регистрационного удостоверения заявитель заключает контракт с ВГНКИ на перерегистрацию ЛС.

Если в состав зарегистрированного средства введены дополнительные компоненты, или в период производственного использования установлены ранее не выявленные побочные эффекты, или открылись новые данные о препарате, меняющие представление о нем, то действие регистрационного удостоверения прекращается (или приостанавливается) до решения вопроса с Советом по ветеринарным препаратам и ВГНКИ.

Регистрационное удостоверение дает право на утверждение наставления по применению ЛС, технических условий, строгое выполнение которых позволяет выпускать лекарственное средство высокого качества, на которое производящее предприятие получает сертификат соответствия.

**Сертификат соответствия.** Регистрация препарата в Департаменте ветеринарии, утверждение временного наставления по применению ЛС в ветеринарной медицине и технических условий по производству препарата подводят процесс сертификации к заключительному этапу — выдаче сертификата соответствия — документа, по которому производитель будет расширять и укрупнять организацию выпуска новой, более экономичной и эффективной продукции (приложение 9).

Сертификат соответствия выдают как на ЛС, используемые внутри страны, так и на экспортируемые за ее пределы. Условием прове-

дения работы по получению сертификата соответствия является наличие у заявителя документов, удостоверяющих регистрацию объекта сертификации Департаментом ветеринарии Минсельхоза России и других документов, подтверждающих обеспечение безопасности жизни, здоровья людей и животных, охраны окружающей среды, а также биологической эффективности действия ЛС на животных в соответствии с их назначением. Работу по выдаче сертификата соответствия проводит ВГНКИ.

Постановлением Госстандарта России (№ 1 от 22.01.1997 г.) установлен порядок сертификации, включающий различные схемы, принятые международной практикой и российской системой сертификации: схема 2 связана с испытанием образцов, взятых у продавца; схема 2а — с испытанием образцов, взятых у продавца, и анализом состояния производства; схема 3 — с испытанием образцов, взятых у изготовителя; схема 3а — с испытанием образцов, взятых у изготовителя и анализом состояния производства; схема 4 — с испытанием образцов, взятых у продавца и изготовителя; схема 4а — с испытанием образцов, взятых у продавца и изготовителя, и анализом состояния производства; схема 5 предусматривает контроль сертифицированной системы качества (производства) и испытания образцов, взятых у продавца и (или) у изготовителя; схема 7 — испытания партии; схема 9а — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с анализом состояния производства; схема 10 — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с испытанием образцов, взятых у изготовителя или продавца; схема 10а — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с испытанием образцов, взятых у изготовителя или продавца, и анализом состояния производства. Ветеринарные препараты сертифицируют по одной из вышеизложенных схем. Схемы сертификации 2–5 и 9а–10а применяют при сертификации серийно выпускаемых препаратов, а схему 7 — для сертификации партий продукции. Конкретно схему 2 применяют для отечественной и импортной продукции при наличии долгосрочных договоров (контрактов) или регулярных поставках серийной продукции по отдельным договорам; схему 2а — для отечественных и импортных ветеринарных препаратов, когда инспекционным контролем необходимо определить соответствие продукции, поступающей к потребителю, требованиям нормативных документов.

Схему 3 применяют для продукции, стабильность серийного производства которой не вызывает сомнений; схему 3а — для сертификации продукции отечественных и зарубежных средних и крупных организаций-изготовителей.

Схемы 4 и 4а используют при необходимости всестороннего инспекционного контроля продукции серийного производства.

Схему 5 применяют при сертификации продукции, для которой реальный объем выборки для испытаний недостаточен для объективной оценки выпускаемой продукции, на производстве технологические процессы недостаточно стабильны или установлены повышенные требования к стабильности характеристик выпускаемой продукции.

Схему 7 применяют для сертификации партий (серий), в том числе опытных, изготовленной продукции. В сертификате конкретно характеризуют партию ветеринарных препаратов (размер партии, показатели ее идентификации, маркировку или номер, дату выборки и т. д.).

Схему 9а используют при сертификации продукции отечественных изготовителей, при нерегулярном выпуске этой продукции по мере спроса на рынке и нецелесообразности проведения инспекционного контроля.

Схемы 10 и 10а применяют при продолжительном производстве отечественных и импортных препаратов в небольших объемах.

В отличие от порядка регистрации ветеринарных препаратов (только в ВГНКИ), при сертификации предприятие-изготовитель (любой формы собственности) подает заявку на сертификацию по своему выбору в любой орган по сертификации, имеющий соответствующую область аккредитации. Такие органы имеются во всех регионах РФ, однако ни один из региональных органов сертификации не имеет права подменять ВГНКИ как центральный орган сертификации ветеринарных препаратов.

К заявке прилагают необходимую нормативную документацию на препарат ветеринарного назначения и регистрационное удостоверение Департамента ветеринарии на него. В нормативной документации излагают основные характеристики препарата и возможные специальные требования к нему. Изготовитель представляет технологическую схему производственного процесса.

По материалам заявки и прилагаемым документам орган по сертификации принимает решение о возможности (невозможности) сертификации и условиях ее проведения. Решение органа сертификации отправляют заявителю в течение 10 дней. Отбор образцов (проб) для испытаний осуществляют эксперты органа по сертификации, или по его поручению испытательная лаборатория (в составе центрального органа по сертификации ветеринарных препаратов их 12), или компетентная организация, представляющая третью сторону по отношению к изготовителю и потребителю продукции.

Образцы отбирают для проведения идентификации и испытаний, а также для хранения их в качестве контрольных образцов на случай возникновения спорных вопросов, требующих повторных испытаний и идентификации. Срок хранения контрольных образцов должен соответствовать сроку годности продукции. Для импортных ЛС допускается проведение сертификации до их прибытия на территорию России, основанное на изучении информации о продукции и ее изготовителях, проведении оценки образцов продукции, анализе состояния производства. Отбор образцов оформляется актом (приложение 10).

Идентификацию препаратов проводят по отобраннным образцам путем определения физико-химических, биологических свойств препаратов и сличения полученных данных с представленной технической документацией. При идентификации проверяют отнесение продукции к определенному классу, группе, постановку кодов ОКП и возможность использования для сертификации предусмотренных нормативных документов.

Испытания образцов (проб) проводят в аккредитованных испытательных лабораториях (центрах) по методам, установленным в нормативных документах. Результаты испытаний оформляют протоколом.

Важной составляющей порядка сертификации является анализ состояния производства (схемы сертификации 2а, 3а, 4а, 9а и 10а). Этот анализ выполняет орган по сертификации с привлечением при необходимости экспертов по сертификации систем качества (производства). При этом проверяют:

- соответствие сырья, использованного для изготовления продукции, требованиям нормативных документов, рецептур;
- процедуры входного контроля сырья и вспомогательных материалов;
- выполнение технологического процесса в соответствии с действующей технологической документацией;
- стабильность характеристик продукции по результатам производственного контроля;
- систему учета претензий и рекламаций потребителей;
- процедуру приемочного контроля изготовленной продукции;
- условия хранения продукции на складах организации-изготовителя.

По результатам анализа производства составляют акт.

Орган по сертификации продукции (центральный или региональный) принимает решение о выдаче (невыдаче) сертификата соответ-



ствия на продукцию с учетом сертификата на систему качества (производства) и акта комиссии, проводящей такую сертификацию, а также по результатам проведенных испытаний ЛС. Орган по сертификации оформляет и выдает сертификат соответствия, в котором указывают документы, послужившие основанием для выдачи сертификата, в том числе протоколы испытаний, выданные аккредитованными испытательными лабораториями.

Сертификат вступает в действие с момента его регистрации в Государственном реестре. В сертификате указывают срок его действия.

На основании сертификата соответствия орган по сертификации выдает заявителю лицензию на применение знака соответствия. Знак соответствия представляют на каждую единицу продукции разового применения и дополнительно его наносят на каждую упаковочную единицу. Кроме этого, его проставляют на сопроводительную техническую документацию, предоставляемую потребителю. При невозможности нанесения знака соответствия на каждую единицу продукции и каждую упаковочную единицу его проставляют только на сопроводительную техническую документацию, предоставляемую потребителю. Место нанесения знака на готовую продукцию указывают в лицензии на применение знака соответствия.

**Контроль сертифицированной продукции.** Регистрация и сертификация ветеринарных препаратов не снимает ответственности с предприятия-изготовителя за качество выпускаемой продукции в течение срока действия сертификата. В этот период орган по сертификации имеет право проводить инспекционный контроль. Контроль осуществляют путем систематического анализа информации о сертифицированной продукции и инспекционных проверок непосредственно на производстве. Периодичность таких проверок устанавливает сам орган по сертификации.

Инспекционный контроль в зависимости от схемы сертификации может быть определен или в форме отбора образцов и их испытания, или в оценке производства в форме анализа его состояния (схемы 2а, 3а, 4а, 10а), или в контроле за системой качества (производством) в схеме 5. Испытания проводят в аккредитованных испытательных лабораториях. При инспекционном контроле проверяют правильность маркирования продукции знаком соответствия.

По результатам инспекционного контроля составляют акт с оценками по проверяемым вопросам и соответствию продукции требованиям нормативных документов. При необходимости дают рекомендации о характере и сроках проведения корректирующих мероприятий.

По акту инспекционного контроля орган по сертификации оформляет решение, в котором в зависимости от результатов проверки содержится три варианта решений.

1. Считать сертификат соответствия подтвержденным или переоформить сертификат (в случае изменения реквизитов продукции, реквизитов предприятия и т. д.).

2. Приостановить действие сертификата.

3. Отменить действие сертификата.

Действие сертификата после его приостановления может быть восстановлено или отменено в зависимости от результатов выполнения предприятием (заявителем) корректирующих мероприятий.

Установлен и порядок оформления импорта ветеринарных препаратов и кормов для непродуктивных животных (приложение 11).

## 5. ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА АПТЕЧНОГО ДЕЛА

---

### 5.1. ВЕТЕРИНАРНЫЕ АПТЕКИ

#### 5.1.1. ВНЕБЮДЖЕТНЫЕ АПТЕКИ

Аптека (*officina*) — учреждение, в котором готовят, сохраняют и отпускают лекарственные средства и лекарственные формы из них. Официально ветеринарная аптека общего типа как структурное подразделение ветеринарной фармацевтической службы Департаментом ветеринарии МСХ РФ не утверждена. Открывающиеся в регионах страны ветеринарные аптеки пока не в полной мере отвечают требованиям, предъявляемым Минздравом РФ к аптекам общего типа. Это связано с тем, что создаваемые на основе частного капитала ветеринарные аптеки выполняют лишь функцию обеспечения владельцев больных животных готовыми лекарственными средствами, лекарственными формами из них и предметами ухода за животными.

**Задачи аптеки.** В ветеринарных аптеках общего типа необходимо готовить лекарственные формы по прописям ветеринарных врачей ветеринарных станций и частнопрактикующих специалистов, проводить лабораторные и фасовочные работы, использовать современные технические средства в фармацевтике, осуществлять контроль за качеством, оформлением и отпускem лекарственных форм, обеспечить гарантированное хранение лекарственных средств, особенно списков А и Б. Помимо приготовления лекарственных форм, аптека отпускает населению, государственным и частным ветеринарным учреждениям готовые лекарственные средства промышленного изготовления как по рецептам, так и без них, а также предметы содержания и ухода за животными, кормовые добавки и ростостимулирующие средства.

Аптека организует службу информации о лекарственных средствах, показаниях и способах их применения для животных различных видов, взаимозаменяемости отсутствующих средств, наличии

средств в других ветеринарных аптеках и аптеках Минздрава РФ. В летний период аптека организует заготовку лекарственного растительного сырья, его хранение и переработку. Положителен опыт первых ветеринарных аптек, организовавших издание газет, информационных листков, бюллетеней с материалами санитарно-просветительской работы по вопросам ветеринарной медицины. Ветеринарный фармацевт оказывает первую консультативную помощь владельцу больного животного, рекомендует обращение к специалистам ветеринарного профиля учреждений разных форм собственности. В своей деятельности ветеринарная аптека независимо от формы собственности подчиняется территориальному Государственному ветеринарному инспектору.

На территории обслуживания ветеринарная аптека создает участки мелкорозничной торговли (пункты, киоски, палатки), а также привлекает реализаторов на рынках.

**Специалисты аптеки.** В аптеке работают провизоры — специалисты с высшим фармацевтическим образованием, выполняющие обязанности организаторов и технологов производства; фармацевты — специалисты со средним фармацевтическим образованием, непосредственно готовящие лекарственные формы, и фасовщицы, помогающие в работе провизорам и фармацевтам.

**Структура аптеки.** На стадии формирования ветеринарных аптек в их структуре необходимо предусмотреть два отдела: рецептурно-производственный и запасов, а также отдел готовых лекарственных средств, лекарственных форм, отпускаемых без рецептов, и товаров (предметов санитарии, гигиены и ухода за животными, кормовых добавок и ростостимулирующих веществ).

*Отдел рецептурно-производственный и запасов* готовит лекарственные формы по прописям ветеринарных специалистов, контролируя расход исходного лекарственного сырья, качество готовых лекарственных форм и отпуск их владельцам животных, объясняет правильность назначения препаратов больному животному. Этот отдел располагает необходимым оборудованием для приготовления стерильных инъекционных растворов, лекарственных форм для введения в свищи и полости и т. д. Функционирование отдела возможно при организованной системе запасов. Различные учреждения системы Росзоветснабпрома, производственные цехи региональных управлений (отделов) ветеринарии, акционерные общества и научно-производственные фирмы, биоцехи НИИ и НИВС и другие учреждения на договорной основе или за наличный расчет обеспечивают необходимый запас лекарственных средств.

Организация хранения лекарственного сырья требует необходимых помещений, условий для хранения скоропортящихся, влагопоглощающих, светочувствительных и других препаратов, особенно для хранения веществ списка А и Б. При больших объемах работы в рецептурно-производственном подотделе фармацевты готовят запас наиболее используемых концентрированных растворов, различных полуфабрикатов лекарственных форм, ускоряя приготовление их в структуре отдела.

*Отдел готовых лекарственных форм* отпускает по рецептам и без рецептов препараты промышленного изготовления или приготовленные в подотделе запасов первого отдела. Кроме того, этот отдел реализует предметы санитарии, гигиены и ухода за животными, а также кормовые добавки и ростостимулирующие средства.

Отделы возглавляют ветеринарные провизоры или ветеринарные врачи, прошедшие специализацию по ветеринарной фармации. Руководитель отдела:

1) организует работу по обеспечению владельцев животных и лечебных ветеринарных учреждений полным ассортиментом готовых лекарственных средств и лекарственных форм, предусмотренных номенклатурой работы отдела;

2) контролирует наличие, расход и хранение лекарственных средств, особенно списка А и Б, в отделе, соблюдение правил реализации препаратов и предметов ветеринарного назначения;

3) ведет учет движения товарно-материальных ценностей, составляет отчеты, планирует обеспечение расходными материалами;

4) обеспечивает нормативные и безопасные условия труда сотрудников;

5) информирует сотрудников отдела о поступающих нормативных документах, регламентирующих деятельность аптеки;

6) внедряет в технологический процесс новые достижения ветеринарной фармации, совершенствует организацию труда, обеспечивает информированность владельцев животных и лечебных ветеринарных учреждений о современных направлениях в лечебно-профилактической работе.

Руководитель отдела постоянно находится в поиске нового и передового. Находясь в тесном контакте с научными и лечебными учреждениями, общаясь с коллективом аптек Минздрава РФ, обеспечивает в работе отдела современный уровень организации труда и информированности потребителя о продукции аптеки.

**Устройство аптеки.** Аптеку размещают в помещении, отвечающем необходимым санитарно-гигиеническим требованиям. Это удоб-

ное, просторное, светлое, теплое, отвечающее требованиям санэпиднадзора и пожарной охраны помещение, расположенное или в отдельных, или в нежилых зданиях, преимущественно на первом этаже. Для ветеринарных аптек приемлема нормативно-техническая документация строительства или размещения аптек системы Минздрава РФ. Состав помещений аптеки и их размер зависят от объема реализации готовой продукции и финансовых возможностей акционерного общества, фирмы и др. Но минимальное количество помещений необходимо для размещения аптеки любого объема реализации продукции. Это торговый зал или зал обслуживания посетителей; помещение для приготовления плотных, мягких, некоторых жидких и других нестерильных лекарственных форм; помещение для приготовления стерильных или асептических лекарственных форм; помещение для хранения запасов лекарственного сырья и готовой продукции, в том числе специально оборудованное для хранения средств списка А и Б; моечная; комнаты отдыха персонала и гигиеническая; служебный кабинет заведующего аптекой, где он ведет прием посетителей, получающих консультацию.

Требования к минимальному перечню помещений аптеки предельно просты.

Зал обслуживания посетителей, или торговый, не должен быть тесным, в нем не должны пересекаться потоки посетителей. Освещение зала естественное в дневное время и искусственное — в вечернее должно обеспечивать нормальную работу персонала и посетителей.

Производственные помещения для нестерильного и стерильного приготовления лекарственных форм оборудуют источниками холодной и горячей воды, электропитанием однофазного (для обычного бытового и производственного оборудования) и трехфазного (автоклав, компрессоры и др.) тока, принудительной вентиляцией для вытяжных шкафов, кондиционерами для очистки воздуха и поддержания рабочего режима при любых внешних температурных условиях. К электроприборам и оборудованию готовят краткие инструкции по эксплуатации и технике безопасности. Технологическое оборудование (весы, штативы, мерную посуду, аппараты для встряхивания и др.) располагают, соблюдая удобство для персонала и не затрудняя перемещений внутри помещения.

Помещения для хранения лекарственного сырья и готовой продукции оборудуют мебелью типовой, разработанной ВНИИ фармации МЗ РФ, или бытовой, удобной для работы и позволяющей отдельно хранить вещества разных списков. В помещениях для хранения предусматривают малую механизацию для поднятия и передвижения грузов.

Аптека располагает наиболее распространенным технологическим и научно-измерительным оборудованием, позволяющим не только готовить лекарственные формы, но и контролировать их качество. Из технологического оборудования наиболее известны: дистилляторы и бидистилляторы, готовящие воду для инъекций; посудомоечные машины; автоклавы с разным режимом автоклавирования, особенно инфицированного материала; электросмесители; магнитные смесители; весоизмерительные приборы; сушильные шкафы; термостаты и др. Научно-измерительные приборы — это спектрофотометры, фотоэлектроколориметры, потенциометры, рН-метры, микроскопы и др.

**Требования к санитарному режиму в аптеке.** Соблюдение санитарного режима в аптеке — одна из гарантий качества приготовленной лекарственной формы. Основное требование: потолки, стены и полы производственных помещений отделывают материалами (облицовочной плиткой, обоями, лаками, красками и др.), позволяющими ежедневно проводить влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств. Мебель, оборудование не должны оставлять недоступных для уборки мест. Отделочные материалы помещений и мебель должны иметь повышенную устойчивость к огню.

Освещенную солнцем сторону аптеки защищают жалюзи, а окна, форточки, фрамуги — сетками от насекомых.

Вход в аптеку оборудуют средствами очистки обуви, вход в помещение для стерильного (асептического) приготовления лекарственных форм — резиновыми дезоковриками. В производственных помещениях для мытья рук устанавливают педальные краны или краны с локтевым приводом, а также емкости с антисептическим раствором и электросушилки. В моечном помещении маркируют раковины для раздельного мытья посуды, используемой для приготовления лекарственных форм для наружного и внутреннего применения и отдельно — инъекционных лекарственных форм.

Предусматривают влажную с дезосредствами уборку помещений по графику:

- полы — 1 раз в смену или рабочий день;
- стены, двери — 1 раз в неделю;
- потолки, оконные стекла, рамы — 1 раз в месяц;
- оборудование производственного отдела и помещения асептического блока — 1 раз в день;
- шкафы для хранения медикаментов — 1 раз в неделю;
- раковины для мытья рук и санузлы — ежедневно;
- санитарный день — 1 раз в месяц.

Все сотрудники аптеки соблюдают правила личной гигиены, не реже одного раза в год проходя медицинское освидетельствование, результаты которого имеются в личной санитарной книжке. Не допускают к работе в аптеке лиц, имеющих медицинские противопоказания (хронические инфекции и онкологические болезни).

Сотрудников аптеки обеспечивают спецодеждой и обувью (халаты, косынки, шапочки, тапочки), в которых они находятся только в производственных помещениях, не посещая мест общественного пользования (столовых, буфетов, туалетов). Ежедневно меняют полотенца для личной гигиены работников производственного отдела.

**Особенности работы отделов аптеки.** *Отдел рецептурно-производственный и запасов* осуществляет:

- 1) прием рецептов, изготовление по прописям ветеринарных врачей лекарственных форм и отпуск их владельцам больных животных;
- 2) контроль за качеством изготовления лекарственных форм;
- 3) пополнение запасов необходимых ветеринарных препаратов и предметов ухода за животными, кормовых добавок и других средств, обеспечивая их правильное хранение в зависимости от физико-химических свойств, токсичности и т. д. и отпуск отделу готовой продукции и мелкорозничной аптечной сети.

Основная задача провизоров-технологов рецептурно-производственного подотдела — выполнять требования практического ветеринарного врача, изложенные в рецепте, и готовить необходимую лекарственную форму. Правила выписывания рецептов изложены в разделе «Врачебная рецептура». Однако необходимо обратить внимание на оформление рецептов на ядовитые, сильнодействующие лекарственные средства и этиловый спирт. Порядок выписывания этих веществ в рецептах определен приказами Минздрава РФ и обязателен для выполнения как медицинской, так и ветеринарной службами и специалистами.

На рецептурных бланках (форма № 107/у), отпечатанных в типографии на специальной бумаге с индивидуальным номером каждого бланка с приложением штампа и печати лечебного учреждения любой формы собственности и подписью ветеринарного врача, выписывают следующие группы лекарственных средств:

- ядовитые лекарственные средства списка А и их препараты (растворы, таблетки, пилюли и др.). Ветеринарный врач, выписывающий в рецепте вещества списка А и Б, может превысить оптимальную терапевтическую дозу. Чтобы у фармацевта не возникло сомнений, ветеринарный врач должен написать дозу этого вещества прописью и поставить восклицательный знак. На бланке рецепта это оформляется на строчку ниже написанной цифрой дозы;



- некоторые наркотические средства в комбинации с другими лекарственными препаратами (рометар, препараты кодеина, барбитураты и др.);
- снотворные;
- нейролептики;
- антидепрессанты;
- стероидные гормоны;
- транквилизаторы;
- производные 8-оксихинолина;
- спиртосодержащие препараты индивидуального изготовления.

Другие средства списка Б, в том числе антибиотики, сульфаниламиды, противомикробные и противопаразитарные средства, а также галеновые и новогаленовые препараты, общие спиртосодержащие растворы и смеси, за исключением средств, разрешенных к отпуску без рецепта, выписывают на обычных рецептурных бланках, имеющих штамп лечебного учреждения и подпись ветеринарного врача. Спиртосодержащие лекарственные средства промышленного производства, в том числе настойки из лекарственных растений, ветеринарный врач может выписывать без ограничения в зависимости от курса лечения. Исключения составляют настойки валерианы, календулы, мяты, пустырника, полыни, эвкалипта, спиртовые растворы кислоты борной, йода, бриллиантового зеленого, капель Зеленина, кардиовалена, корвалола.

В ветеринарной медицине отсутствует практика выписывания рецептов для бесплатного или льготного отпуска лекарственных средств, имеющая место в медицине.

Особенностью выписывания в рецептах наркотических лекарственных средств является то, что запрещено выписывать эти средства, даже на специальных бланках розового цвета, специалистам, занимающимся индивидуальной трудовой деятельностью или работающим в коммерческих фирмах. Другой особенностью является то, что отпускать наркотикосодержащие препараты могут только аптеки государственных ветеринарных лечебных учреждений, имеющих специальное разрешение на работу с веществами данной группы.

Ветеринарные специалисты среднего звена (фельдшеры) имеют право выписывать в рецептах лекарственные средства, в том числе списка А и Б, за исключением наркотических средств. Они несут ответственность за правильность выписывания лекарственной формы в рецепте, дозы, составление курса терапевтического использования ветеринарных препаратов.

Правильность оформления бланка рецепта проверяет провизор-технолог при приеме его от посетителя. Его рабочее место оборудова-

но вычислительной техникой, компьютером с базой данных о лекарственных средствах в аптеках разных форм собственности, министерств и ведомств, набором штампов, нумераторов и т. д. Провизор-технолог, принимающий рецепты, располагает Государственной фармакопеей с таблицей высших разовых доз для животных, прейскурантом цен, справочной литературой по несовместимости лекарственных средств, синонимам названий средств, журналом регистрации неправильно выписанных рецептов, списком с адресами лечебных ветеринарных учреждений.

Провизор-технолог, принимающий рецепты, обязан:

1) принимать рецепты, проверять правильность выписывания лекарственных форм, совместимость ингредиентов лекарственной формы, соответствие доз требованиям Государственной фармакопеи, а также определять стоимость лекарственной формы и оформлять рецепт к технологическому процессу приготовления лекарственной формы;

2) регистрировать в журнале ошибки и погрешности в рецептах и информировать специалистов, предупреждая их повторение;

3) регистрировать лекарственные средства, выписанные в рецепте, но отсутствующие в аптеке, информируя об этом заведующего отделом или аптекой;

4) отпускать готовые лекарственные средства и лекарственные формы, в том числе разрешенные к отпуску без рецепта;

5) давать информацию ветеринарным специалистам о новых лекарственных средствах, поступивших в аптеку;

6) соблюдать принципы фармацевтической деонтологии, связанной с неразглашением профессиональных тайн и бережным отношением к возможно повышенным эмоциям владельцев больных животных.

Погрешности в прописях рецептов встречаются часто, особенно при выписывании материальной части рецепта, когда латинские названия веществ заменяются русскими, допускаются сокращения в названиях веществ или пропись неразборчива. Нередки отклонения в дозировании веществ. При превышении доз, записанных в ГФ, и отсутствии прописи дозы с восклицательным знаком провизор-технолог вправе снизить дозу до фармакопейной и выдать заказанную лекарственную форму. В сигнатуре ограничиваются указанием только пути введения, не обозначая количество лекарственных форм на одно введение и кратность или интервал между введениями. Провизор-технолог может при допущенных ошибках в прописи рецепта или при включении в состав лекарственной формы несовместимых ингредиентов отказать в приготовлении, погасив рецепт штампом «Рецепт недействителен» и сделав об этом запись в журнале. При незначительных погрешностях

в рецепте провизор-технолог согласовывает неточности с ветеринарным врачом, выписавшим рецепт, и отпускает лекарственное средство владельцу животного.

В правильно выписанном рецепте провизор-технолог проводит таксировку, на основании прейскуранта цен устанавливая стоимость ингредиентов и в целом лекарственной формы. Таксировку выполняют в левой части бланка рецепта, записывая цифру против каждого лекарственного средства, суммируя итог и округляя его до копеек.

После таксировки рецепты регистрируют в журнале, при этом указывают дату, номер рецепта, фамилию владельца животного, лекарственную форму, стоимость ее, адрес и телефон владельца животного. Рецептурный журнал — не единственная форма регистрации рецептов. В некоторых аптеках используют квитанционный и бесквитанционный (жетонный, чековый) методы.

Зарегистрированный и оплаченный рецепт передают провизору-технологу рецептурно-производственного подотдела для практического изготовления лекарственной формы. В аптеках Минздрава РФ эти помещения называют ассистентскими. Их оборудуют специальной мебелью, не только удобной в работе, но и позволяющей создать непрерывный цикл от начальной стадии производства лекарственной формы до контроля за качеством. Рабочее место фармацевта связывают сигнализацией с другими участками. Важное значение в повышении качества приготовления лекарственной формы имеет точность измерительной аппаратуры (бюретки, автоматический отмериватель жидкостей), весоизмерительной техники (аналитические, торсионные весы и др.), исправность приборов и оборудования, организация труда сотрудников и многое другое. В ассистентской комнате хранить наркотические средства запрещено. Штангласы с другими медикаментами возвращают на место в шкафу сразу после изъятия необходимого количества для приготовления лекарственной формы. Не рекомендуется фармацевту готовить лекарственные формы сразу по нескольким прописям. Для работы по приготовлению лекарственной формы фармацевт может привлекать помощников — фасовщиц. В ассистентской комнате ветеринарной аптеки необходимо организовать рабочие места для приготовления лекарственных форм: для наружного и внутреннего применения; для инъекций, инъеций и лекарственных форм с антибиотиками (в асептической комнате).

При возрастании объемов работы можно разделить рабочие места для приготовления лекарственных форм для наружного и внутреннего применения. Качество и скорость приготовления лекарственной формы можно увеличить, если:

- на рабочем месте штангласы с лекарственными средствами располагаются на вертушке, в шкафу в определенном порядке, на них имеются четкие этикетки с названиями лекарственных средств, а для жидкостей имеются каплемеры и пипетки;
- рабочее место обеспечено достаточным количеством технологических принадлежностей (ступки, мерная посуда, воронки, фильтры, весы и разновесы, пилюльная машинка, пробки, склянки и др.), удобно расположенных;
- рабочее место оборудовано средствами малой механизации (дозаторы для порошков, бюретки, формы для суппозиторий и др.);
- на наиболее часто применяемые лекарственные формы имеются фабричные и аптечные заготовки (концентраты, сплавы жиров, свежеприготовленные водные настои и отвары растений, спиртоводные смеси и др.);
- ежедневно до начала производственного процесса проверять точность весоизмерительной аппаратуры, наличие основных лекарственных средств и вспомогательных материалов.

Фармацевт, готовящий лекарственную форму, должен руководствоваться правилом: при взвешивании ингредиентов и приготовлении лекарства с использованием ядовитых и наркотических веществ необходимо пользоваться отдельными ручными весами, разновесами, ступками, мерной посудой и другими приспособлениями, которые хранятся в шкафу А. На стеклянной посуде можно сделать несмывающиеся надписи: «Для атропина», «Для дитилина» и др. Эту посуду и приспособления моют отдельно. Прочитав рецепт, фармацевт еще раз проверяет совместимость ингредиентов в лекарственной форме и правильность дозирования. При сомнениях он консультируется с провизором-технологом, заведующим отделом и аптекой. После изготовления лекарственной формы фармацевт повторно проверяет как прописи в рецепте, так и совместимость ингредиентов, затем на склянку наклеивает этикетку, пишет номер рецепта, заполняет паспорт письменного контроля, расписывается в рецепте и передает его с приготовленной лекарственной формой провизору-технологу.

При работе с ядовитыми и наркотическими веществами необходимо помнить, что взвешивание их осуществляет провизор-технолог у места хранения и в присутствии фармацевта, после взвешивания штанглас с веществом ставят на место в шкаф А. На обратной части рецепта расписывается провизор-технолог о выдаче, а фармацевт — о получении вещества в конкретном количестве. Получив вещество списка А, фармацевт немедленно включает его в состав лекарственной формы. Приготовленную лекарственную форму с веществом списка А

передают провизору-технологу (или аналитику) для контроля и затем хранят в шкафу до отпуска ее потребителю.

В конце рабочего дня (смены) провизор-технолог подсчитывает объем выполненной работы, подготавливает очередность рецептов, по которым лекарственные формы не изготовлены, для следующего рабочего дня (или смены).

Определенную особенность имеет приготовление лекарственных форм в асептических условиях. В асептических условиях готовят лекарственные формы для инъекций. Для приготовления их необходимы: чистота помещения, посуды, оборудования, наличие апирогенной воды и других растворителей, высокой очистки лекарственные среды и вспомогательные вещества. Приготовленные в асептических условиях инъекционные лекарственные формы в последующем могут подвергаться стерилизации. Для веществ, не выдерживающих нагревания, приготовление инъекционных лекарственных форм в асептических условиях обязательно.

Асептические условия дополнительно предусматривают наличие помещений для приготовления инъекционных лекарственных форм: предасептической, стерилизационной, асептической. Все помещения соединены переходами. С другими помещениями аптеки асептический блок не соединяется. В предасептической происходит подготовка сотрудников к работе в асептической комнате: переодевание халата, подготовка рук, надевание маски или респиратора.

В асептической комнате должно быть хорошее естественное и искусственное освещение. Стерильность помещения достигается использованием неэкранированных бактерицидных облучателей (потолочных, настенных, настольных). Помещение после мытья пола и стен с использованием дезинфицирующих веществ стерилизуется за 1–2 ч до работы.

Фармацевт, работающий в асептической комнате, должен перед работой тщательно вымыть руки, надеть наглухо закрывающийся хирургический халат и респиратор (маску). В период работы не выходить из блока в другие помещения. Готовую лекарственную форму через окошечко передать провизору-технологу.

При приготовлении инъекционной лекарственной формы фармацевт не имеет права:

- 1) готовить сразу несколько лекарственных форм для инъекций или из одного лекарственного средства одну лекарственную форму, но разных концентраций;

- 2) на рабочем столе иметь флаконы с лекарственными средствами, не используемыми при приготовлении конкретной лекарственной формы;

3) готовить лекарственную форму при отсутствии информации о входящих в нее ингредиентах (растворимость, совместимость, методы стерилизации и контроля).

Приготовленную инъекционную лекарственную форму стерилизуют. Режим стерилизации записывают в журнале и хранят в соответствии с требуемым режимом.

Заключительный этап — проверка качества приготовления лекарственной формы. Необходимо отметить, что с приемом партии лекарственных средств, поступающих на хранение в аптеку и последующую переработку, начинается этап контроля качества. Отсутствие дефектов в таре, склянках и коробках с веществами, соблюдение правил и сроков хранения в аптеке и переработки при изготовлении лекарственной формы — залог качества продукции аптеки. Многие лекарственные вещества имеют специфический цвет, запах, консистенцию, изменение которых может влиять на качество лекарственной формы. Органолептический контроль также должен подтвердить, что запах, внешний вид, цвет, вкус лекарственной формы соответствуют использованному веществу. При этом контроле обращают внимание на тщательность растирания порошков, например в мазях, отсутствие механических примесей и взвешенных частиц в профильтрованном растворе, сохранение твердой консистенции суппозиторий при комнатной температуре и т. д. Проверку осуществляют не только после, но и в процессе изготовления лекарственной формы, например до деления пилюльной, болюсной или суппозитарной массы на дозы.

Физический контроль позволяет подтвердить соответствие, например, общей массы порошков включенной в них массе комплекса ингредиентов. При физическом контроле проверяют качество укупорки единицы лекарственной формы и всей партии. Результаты контроля регистрируют в журнале.

Химический контроль подтверждает подлинность и количественное содержание лекарственных средств в лекарственной форме. При этом дистиллированная вода не должна содержать хлориды, сульфаты, соли кальция. Вода для инъекций должна быть апирогенной, то есть не содержать раздражающих веществ (аммиака, углекислоты). Качество воды для инъекций проверяют в контрольно-аналитической лаборатории. В этой же лаборатории 1 раз в квартал контролируют лекарственные средства, хранящиеся в аптеке, лекарственные формы, приготовленные фармацевтами (количество от объема приготовленных за рабочий день устанавливают по внутреннему регламенту аптеки). Полному химическому контролю (качественному и количественному) 1 раз в квартал подлежат:

- лекарственные формы для наружного применения, содержащие ядовитые и наркотические средства;
- лекарственные формы, содержащие кислоту хлористоводородную (для применения внутрь), атропина сульфат, ртути дихлорид и серебра нитрат;
- внутриаптечные заготовки (концентраты, настойки, эссенции и др.);
- вспомогательные вещества (стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы и др.) и буферные смеси;
- концентрация этилового спирта;
- скоропортящиеся и нестойкие лекарственные средства (препараты аммиака, кислорода, йода, формальдегида, хлора и др.).

Особенно тщательно контролируют инъекционные лекарственные формы. После стерилизации их проверяют в соответствии с требованиями ГФ по физико-химическим показателям: внешний вид, pH, подлинность и количественное содержание действующего начала, пирогенность; а также при необходимости осуществляют микробиологический контроль — испытания на стерильность, микробиологическую чистоту, антимикробную активность антибиотиков.

Итогом проводимого контроля качества лекарственной формы должно быть заключение: «удовлетворяет» или «не удовлетворяет». Чаще заключение «не удовлетворяет» может быть сделано, если:

- по физическим свойствам лекарственная форма плохо смешана, плохо растерты ингредиенты в мази, имеется муть в растворе, изменился цвет или запах веществ, не соответствует по массе и отдельным дозам;
- по подлинности в лекарственной форме заменен один из ингредиентов, отсутствует нужный или включен отсутствующий в прописи ингредиент. Результаты контроля фиксируют в журнале.

Приготовленную и прошедшую контроль лекарственную форму необходимо оформить этикетками и только затем отпускать потребителю. На упаковку, флакон, склянку с мазью и т. п. наклеивают этикетки: «Внутреннее» (зеленый цвет), «Наружное» (оранжевый цвет), «Для инъекций» (синий цвет), «Глазная мазь (капли)» (розовый цвет), «Микстура», «Порошки» и др. В этикетке указывают способ применения лекарственной формы (доза — по ... порошков, таблеток, капель, ложек и др.), кратность или интервал между введениями (через 6 ч, утром и вечером и др.), с помощью чего назначить (через носопищеводный зонд, из резиновой бутылки и др.).

Если в состав лекарственной формы входят ядовитые вещества, то упаковку опечатывают сургучной печатью. Если этикетку зака-

зывают в типографии, то возможно включение предупредительных надписей:

- для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- для мазей, паст, линиментов, глазных мазей и капель — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте»;
- для капель внутреннего употребления — «Хранить в защищенном от света месте»;
- для всех лекарственных форм — «Беречь от детей».

Возможно цветковое оформление предупредительных надписей, например, «Перед употреблением взбалтывать» на белом фоне зеленым шрифтом и т. д. Этикетку для ядовитых веществ оформляют фоном черного цвета с обозначением белым цветом надписей «Яд», «Обращаться с осторожностью».

После оформления приготовленной лекарственной формы она поступает к провизору-технологу, принявшему рецепт, и размещается или на вертушке или в шкафу (особенно для содержащих ядовитые и наркотические средства).

Провизор-технолог, получив для отпуска готовую лекарственную форму, должен еще раз проверить соответствие ингредиентов лекарственной формы, записанных в рецепте, обозначенным на упаковке; соответствие доз веществ списка А и Б указанным в Государственной фармакопее; номер на рецепте и номер на этикетке лекарственной формы; наличие подписей провизора-технолога, принявшего рецепт, фармацевта, изготовившего, и провизора-аналитика, проводшего контроль изготовленной лекарственной формы.

Закончив проверки, провизор-технолог выдает лекарственную форму подателю рецепта, дополнительно объяснив способ ее применения. Получение из аптеки лекарственной формы возможно после предъявления квитанции об оплате, жетона или чека, при их отсутствии возможна выдача после устного уведомления о владельце больного животного, записи его адреса и телефона. Бесквитанционную выдачу лекарства регистрируют в журнале.

Выдав лекарственную форму, провизор-технолог гасит бланк рецепта штампом «Рецепт недействителен» и оставляет его в аптеке. Бланк рецепта возвращают владельцу животного для очередного получения лекарственной формы, если в его правом верхнем углу имеется запись *Repetatur* (повторить). Если выписана в рецепте лекарственная форма длительного употребления, то бланк рецепта возвращают владельцу животного, но на обратной стороне ставят дату первичной выдачи лекарства. Общая продолжительность действия



такого бланка — не более 2 месяцев, в течение которых возможно неоднократное получение из аптеки лекарственного средства.

*Подотдел запасов* постоянно контролирует наличие и потребность в лекарственных средствах и товарах ухода за животными, представляет заявки в соответствующие организации или пополняет запасы за наличный расчет. Заказы на ядовитые, наркотические средства и этиловый спирт оформляют на отдельных бланках на латинском языке.

В подотделе организуют работу по хранению лекарственных средств в соответствии с требованиями действующих инструкций и положений. Отдельно размещают вещества списков А, Б и общей группы, а также по способу применения (внутренние и наружные), физико-химическим свойствам (летучие, влагоемкие, кислородотдающие и др.), срокам хранения (краткосрочного, среднего, длительного). Систематизация хранимых средств более удобна по фармакологическим группам (средства для наркоза, психостимуляторы, местные анестетики и др.), по агрегатному состоянию (жидкие средства хранят отдельно от сыпучих, газообразных и т. д.), лекарственным формам. Никогда не располагают лекарственные средства в алфавитном порядке. Нежелательно ставить рядом лекарственные средства с созвучными названиями, вещества списка Б для внутреннего применения с сильно различающимися высшими дозами.

Особое внимание должно быть уделено хранению веществ списков А и Б и входящих в их группы наркотических средств. В ветеринарной медицине Департаментом ветеринарии МСХ и ПРФ утверждены «Правила хранения, учета и отпуска лекарственных средств списка А и Б, предназначенных для ветеринарных целей» от 13.07.1998 г. (далее — Правила).

Правилами предусмотрено, что вещества списков А и Б при наличии условий хранения разрешается иметь только государственной системе ветеринарной медицины — системе Зоветснабпрома, ветеринарным станциям и поликлиникам, включая районное звено, ветеринарным лабораториям, научно-исследовательским учреждениям. Другие государственные ветеринарные учреждения (ветучастки, ветпункты), акционерные общества агрономического направления (бывшие колхозы, совхозы), предприятия, организации и учреждения иных форм собственности имеют право хранить и использовать для ветеринарных целей средства списков А и Б только в виде готовых лекарственных форм. Внебюджетные ветеринарные аптеки для работы с лекарственными средствами списков А и Б должны получить специальное разрешение ведомств Минздрава, Департамента ветеринарии МСХ РФ и правоохранительных органов.

Обеспечение учреждений лекарственными средствами списков А и Б для ветеринарных целей в плановом порядке осуществляется по договорам, заключаемым владельцами животных всех форм собственности и частными лицами с поставщиками системы Зооветснаб региона, производителями препаратов и зарубежными фирмами. В учреждениях за хранение веществ списков А и Б ответственен руководитель или назначенное лицо из числа специалистов (фармацевтов, ветврачей, ветфельдшеров). Организация и частные лица не имеют права приобретать ядовитые и сильнодействующие вещества в организациях и у частных лиц, не имеющих лицензии на их реализацию.

Для хранения ядовитых и наркотических веществ необходимо:

1) окна в помещении оборудовать железными решетками, а двери обить железом;

2) помещение оборудовать средствами охранной сигнализации, подключенной к пульту вневедомственной охраны местного УВД;

3) в помещении иметь сейфы, металлические шкафы, весы, разновесы, воронки, ступки, цилиндры и другие материалы, необходимые для фасовки, измельчения, отвешивания, отмеривания этих лекарственных средств. Использовать это оборудование для других целей запрещено. Мыть и обеззараживать это оборудование и посуду необходимо отдельно от других приборов и другой посуды, под наблюдением фармацевта или лица, ответственного за хранение медикаментов;

4) оборудовать аптечное помещение приточно-вытяжной вентиляцией, умывальником, средствами оказания первой медицинской помощи, а складские помещения для крупногабаритной тары — приточно-вытяжной вентиляцией, средствами пожаротушения и сигнализации.

На внутренней стороне дверок сейфа и шкафа расходных материалов, в которых хранят вещества списка А, делают надпись *Venena*, а на внутренней стороне шкафа с веществами списка Б — надпись *Heroica* и перечень этих веществ. Особо ядовитые средства (мышьяковистый ангидрид, натрия арсенат кристаллический, ртути дихлорид, ртути оксицианид) хранят во внутреннем отделении сейфа.

Все работы по расфасовке веществ этой группы проводят в вытяжном шкафу с соблюдением правил личной гигиены. После окончания рабочего дня (смены) шкафы и сейфы закрывают на замок, опечатывают или пломбируют. Ключи, сургучную печать (пломбир) хранит лицо, ответственное за хранение лекарственных средств.

Движение ядовитых и наркотических средств в аптеке контролируют предметно-количественным учетом в специальных журналах,

заводимых на один год. На первой странице журнала приводят перечень препаратов, а затем для каждого препарата выделяют одну страницу (разворот), на которой отражают дату поступления препарата, поставщика, номер серии и срок годности, даты и количество выдачи (продажи) или списания. При списании средства с истекшим сроком годности комиссия с участием заведующего аптекой составляет акт, в котором указывает способ уничтожения. Этот акт подшивают к журналу.

Вещества списка Б учитывают в специальных книгах, пронумерованных, прошнурованных, скрепленных сургучной печатью и подписанных руководителем учреждения. Книги учета, приходно-расходные документы хранят в том же помещении в соответствующих шкафах или сейфах.

Один раз в месяц по состоянию на первое число комиссия или назначенное руководителем лицо проверяет наличие веществ списков А и Б. Результаты проверки сравнивают с книжным остатком, выведенным на основании приходно-расходных документов. Случаи значительных несовпадений фактических остатков с документальными разбираются с информированием органов внутренних дел.

Из системы Зооветснаба и ветеринарной аптеки получают ядовитые и наркотические вещества только по доверенности, аптека отпускает владельцам животных лекарственные формы, содержащие эти средства, по рецептам, оформленным с соблюдением необходимых требований.

Лекарственные средства списков А и Б в зависимости от лекарственной формы из ветеринарной аптеки отпускаются в целой фабричной упаковке, а на развес — в хорошо укупореженной стеклянной, фарфоровой, пластмассовой или полиэтиленовой упаковке. Тару опечатывают сургучной печатью или пломбируют. На каждой упаковке (в сигнатуре или на этикетке) должны быть обозначения: «Для ветеринарных целей», «Внутреннее», «Наружное», «Для инъекций» и т. д., а также наименование учреждения, изготовившего лекарственную форму, состав его, соответствие указанных в прописи рецепта веществ с выдаваемым в лекарственной форме, дата изготовления и подпись лиц, изготовивших, проверивших и отпустивших лекарственную форму.

Ядовитые и наркотические вещества с истекшим сроком годности описывают по акту и отправляют на переработку или уничтожают на месте путем сжигания. Эти действия оформляются актом.

Заведующий отделом, в состав которого входит подотдел запасов, осуществляет:

1) составление договоров, заказов-требований на лекарственные средства и изделия ветеринарного назначения с представлением их в снабженческие учреждения различных форм собственности;

2) контроль за наличием в аптеке необходимого ассортимента лекарственных средств и товаров;

3) прием товаров и хранение их в условиях аптеки; учет и отчетность движения товаров в аптеке; отпуск лекарственных средств другим учреждениям; выдачу лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения в торгово-розничную сеть (пункты, киоски, палатки, предпринимателям, реализаторам).

На провизора-технолога подотдела запасов возлагается:

1) приготовление для рецептурно-производственного подотдела концентрированных растворов, полуфабрикатов (настоев, отваров, настоек, наполнителей для порошков и др.);

2) распределение работы между фасовщицами и принятие от них фасованной продукции;

3) организация хранения товаров подотдела;

4) пополнение запасов товаров через участие в заявочной кампании и своевременное информирование заведующего отделом о наличии их на хранении;

5) участие в приеме товаров, поступающих в аптеку, и распределение их по местам хранения;

6) оформление документации по учету лабораторных и фасовочных работ в подотделе.

Фасовщицы подотдела запасов помогают провизору-технологу подотдела, осуществляя расфасовку и дозирование лекарственных средств; участие в приемке и распределении товаров внутри аптеки; поддержание чистоты помещений и оборудования; подготовку штангласов хранения лекарственных средств в подотделе и передачу их для работы в рецептурно-производственный подотдел.

*Отдел готовых лекарственных средств* и товаров осуществляет рецептурный и безрецептурный отпуск населению готовых лекарственных средств и форм промышленного и внутриаптечного производства, а также реализует товары ветеринарного назначения.

В ветеринарной аптеке отдел размещают в самостоятельном помещении или в торговом зале (зале обслуживания населения) вблизи рецептурно-производственного подотдела.

Оборудуют его типовой или специально изготовленной мебелью, удобной для работы и поддержания чистоты. Хранение готовых лекарственных средств, в том числе и списков А и Б, аналогично организации работы в отделе рецептурно-производственном и запасов.

Основная нагрузка в отделе возложена на провизора-технолога, принимающего рецепт или отпускающего готовую лекарственную форму без рецепта.

Принимая рецепт, в котором выписано готовое лекарственное средство, провизор-технолог проверяет правильность выписывания ингредиентов и соответствие формы выписывания требованиям по оформлению рецептов; сверяет дозировку, количество доз с обозначениями на упаковке; расценивает товар и после оплаты стоимости отпускает владельцу животного. На готовую лекарственную форму можно наклеить этикетку с обозначением способа применения. Если лекарственное средство разрешено отпускать без рецептов, то провизор-технолог уточняет у посетителя потребное количество лекарственного средства, расценивает его и после оплаты отпускает, объясняя способ и особенности применения животному.

При отпуске готовых лекарственных форм по рецептам большинство бланков возвращают владельцам животных вместе с товаром. Однако рецепты могут изыматься после отпуска товара и храниться в аптеке в течение одного года, если в лекарственной форме содержатся ядовитые вещества, этиловый спирт, средства одурманивающего действия, анаболические и наркотические средства в смеси с другими препаратами; в течение одного месяца, — если отпускаются лекарственные средства, содержащие психотропные, снотворные, антидепрессивные, нейролептические средства, стероидные гормоны, транквилизаторы, производные 8-оксихинолина препараты (хинозол, интестопан и др.), неопиоидные анальгетики (клофелин). По истечении срока хранения бланки рецептов уничтожаются.

Безрецептурный отпуск лекарственных средств и готовых лекарственных форм проводят неограниченно для группы средств «Разные медикаменты», а списка Б — только по перечню, утвержденному Минздравом и Департаментом ветеринарии МСХ РФ. В перечень препаратов, отпускаемых без рецептов, входят производимые промышленностью и акционерными обществами, компаниями, фирмами средства в форме таблеток, ампул, мазей, суппозиторий, экстрактов, настоек, растворов и другие средства, используемые как болеутоляющие и антипиретические; ряд препаратов сердечно-сосудистого, гипотензивного, седативного действия; для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, желчегонные, слабительные; для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний; витаминные и ферментные препараты; антисептические и противовоспалительные средства; средства, влияющие на тканевой обмен, рост, продуктивность и развитие животных и др. Без рецептов отпускают большинство лекарст-

венных растений и лекарственных форм из них, различные минеральные воды, перевязочные и дезинфицирующие средства, изделия санитарии, предметы ухода и гигиены животных. В этом отделе ведут широкую продажу различных кормовых добавок для животных различных видов и возрастных групп, готовых противопаразитарных средств (ошейников, шампуней, аэрозолей). Отдел реализует справочную литературу по вопросам лекарствоведения в ветеринарной медицине; содержания, кормления и ухода; профилактики заболеваний и лечения больных животных. В отделе можно получить рекомендацию по оказанию первой помощи заболевшему или пострадавшему животному, а также узнать адреса лечебных ветеринарных учреждений различной формы собственности.

### **5.1.2. БЮДЖЕТНЫЕ АПТЕКИ**

Бюджетные ветеринарные аптеки имеются в государственных ветеринарных учреждениях (станциях, поликлиниках, специализированных клиниках) района, города, области, республики. Это структурные подразделения учреждений и призваны обслуживать стационарных больных и проходящих поликлиническое обследование и амбулаторное лечение животных.

Основная задача таких аптек — обеспечение отделений, кабинетов, специалистов лекарственными средствами, перевязочными материалами, предметами ухода за животными и другими товарами ветеринарного назначения.

Аптека принимает заявки на лекарственные средства и товары ветеринарного назначения от подразделений и специалистов лечебного учреждения, корректирует их, таксирует, готовит лекарственные формы по прописи ветеринарного врача; контролирует качество изготовленных лекарственных форм и отпускает их отделениям и специалистам лечебного учреждения. Обеспечивает также отделения и специалистов готовыми лекарственными средствами промышленного производства, перевязочными материалами, предметами ухода за животными, инструментарием и другими товарами ветеринарного назначения.

Аптеки ветеринарных учреждений, решая проблемы покрытия бюджетного дефицита, стали готовить наиболее широко используемые лекарственные формы (растворы, мази, пилюли и др.) и реализовывать их населению.

Аптека информирует специалистов учреждения о наличии лекарственных средств, их фармакотерапевтическом действии и возможной замене временно отсутствующих; изучает наиболее используемые

лекарственные формы с целью проведения внутриаптечных заготовок и фасовок. Аптека имеет постоянный запас вакцин и сывороток, бактериальных препаратов, используемых на бесплатной и платной основе для профилактики и лечения инфекционных болезней животных зоны обслуживания.

Аптека организует отвечающее требованиям хранение лекарственных средств, располагая для этого необходимыми помещениями, оборудованием, условиями (сейфы, шкафы, стеллажи и др.). В аптеках станций по борьбе с болезнями животных, ветеринарных лечебниц и клиник ядовитые лекарственные средства независимо от лекарственной формы (кроме серебра нитрата в карандаше) хранят с соблюдением требований, предусмотренных «Правилами». Их хранят в сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах под замком. Окна аптеки оборудуют металлическими решетками.

Лекарственные средства списка Б хранят в одном помещении с несильнодействующими средствами, но в отдельных шкафах и под замком. Ядовитые и сильнодействующие средства хранят отдельно по группам на отдельных полках шкафов в зависимости от способа их применения. Аптека может иметь запас этих веществ, не превышающий установленных норм, определенных для конкретной аптеки вышестоящим учреждением или Государственным ветеринарным инспектором региона. На внутренней стороне двери сейфов, шкафов, в которых хранят вещества списков А и Б, вывешивают список имеющихся на хранении средств, а также таблицы высших разовых и суточных доз средств для животных разных видов.

Ветеринарные учреждения, в которых отсутствуют бюджетные аптеки (участки, пункты, фермы колхозов, совхозов, акционерных агрокомплексов, комбинатов, экспериментальных, учебных и других хозяйств), а также другие организации и учреждения независимо от формы собственности не имеют права хранить лекарственные средства списка А в чистом виде, а также изготавливать из них лекарственные формы для ветеринарных целей. Сильнодействующие вещества в этих учреждениях хранят в соответствии с требованиями настоящих Правил. При отсутствии специального помещения хранение лекарственных форм с веществами списка А на ферме, отделении хозяйства недопустимо.

Практические ветеринарные специалисты, получившие из бюджетной аптеки лекарственную форму с веществами списков А и Б, ведут предметно-количественный (кроме бухгалтерского) учет по специальной форме. Книгу учета и приходно-расходные документы на

средства списка А хранят в шкафу, сейфе или ящике. Списывают израсходованные средства по рецептам или требованиям, выписываемым ветврачами или ветфельдшерами, занимающими должность заведующих ветеринарных участков, пунктов, лечебниц. Документы по учету поступления, хранения, отпуска лекарств списка А ведут отдельно от документов на другие медикаменты и товары и хранят в условиях, предотвращающих потерю и порчу в течение установленного срока.

Бюджетная аптека не имеет права продавать (передавать) для реализации частным предпринимателям лекарственные формы, содержащие вещества списка А. Даже если предприниматель имеет лицензию на право реализации товаров ветеринарного назначения, реализация им лекарственных форм, содержащих вещества списка А, преследуется по закону. Контролирует соблюдение этого пункта «Правил» госветинспектор местности (региона).

Бюджетная аптека для обслуживания зоны животноводства чаще нарабатывает для хранения лекарственные формы повышенного спроса по наиболее повторяющимся прописям. Делать такие заготовки впрок помогает технологическое оборудование (весовая аппаратура, смесители, приспособления для автоматического розлива воды и др.), наличие реактивов и приборов для проверки качества изготовленных лекарственных форм, сейфов и шкафов для организации их хранения. Бюджетная аптека должна иметь ГФ, нормативную документацию Департамента ветеринарии по лекарственным средствам, другую справочную литературу, а также прейскуранты цен, договоры на закупку фармацевтической продукции и договоры на реализацию готовой продукции ветслужбе хозяйств.

Штат бюджетной аптеки ветучреждения чаще ограничен наличием заведующего, функции которого выполняют провизоры, фармацевты, ветеринарные врачи и ветеринарные фельдшеры, и ветеринарного санитаря, который участвует вместе с заведующим в приготовлении лекарственных форм и поддерживает чистоту в помещениях аптеки.

Заведующий аптекой несет материальную ответственность, начинается в своей деятельности руководителем ветеринарного учреждения, организует работу по своевременному и качественному обеспечению отделений, кабинетов, ветеринарных специалистов и владельцев больных животных, находящихся на стационарном или амбулаторном лечении лекарственными средствами и другими товарами ветеринарного назначения. Он обеспечивает наличие полного ассортимента лекарственных средств, включая биопрепараты, в пределах



имеющихся нормативов; создает необходимые условия для хранения и изготовления лекарственных форм, осуществляет их правильный отпуск внутри учреждения и населению, контролирует правильное использование, хранение и учет отпущенных лекарственных форм специалистами. О вскрытых нарушениях в движении лекарственных форм информирует руководителя учреждения.

Если бюджетная аптека распространяет свою деятельность и на ветеринарную службу хозяйств, кооперативов, фермеров, то заведующий имеет право контроля правильности использования и хранения полученных из аптеки лекарственных форм.

Режим работы бюджетной аптеки регламентируется правилами внутреннего распорядка.

Особую группу представляют бюджетные аптеки ветеринарных научно-исследовательских институтов и научно-исследовательских станций, которые наряду с приготовлением лекарственных форм для животных стационара осуществляют приготовление их и для научно-исследовательских целей. Обычно там используют новейшие лекарственные средства и готовят лекарственные формы по новым технологиям. Эти учреждения имеют право приобретать, хранить и перерабатывать ядовитые и наркотические средства при условии организации их хранения в соответствии с вышеуказанными Правилами. Объемы приобретаемых аптеками научно-исследовательских учреждений веществ списков А и Б должны соответствовать утвержденным планам НИР, а в учебных заведениях (академиях, университетах) объем расходуемых веществ этих списков должен соответствовать утвержденным учебным программам и тематическим планам НИР.

Правила работы с веществами списка А и Б распространяются и на ветеринарные научно-исследовательские и учебные заведения. Если в этих учреждениях объем работы с веществами списков А и Б небольшой, то допускается их хранение в помещении с другими медикаментами и реактивами, но в отдельных сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах или ящиках под замком. Хранение этих средств в аудиториях и выдача в руки студентам, не прошедшим инструктаж по технике безопасности, не допускается.

Ответственность за работу студентов в учебных аудиториях с веществами списков А и Б несет преподаватель. Бюджетная аптека такого учреждения может выдать лекарственную форму, содержащую вещества списков А и Б, только под ответственность преподавателя и при наличии условий их хранения, отвечающих известным требованиям. Для получения средств из аптеки оформляют требование или рецепт, который подписывает заведующий кафедрой (отделом, лабо-

раторией, кабинетом, отделением) с указанием фамилии преподавателя, получающего это средство.

Лекарственные средства списка А, необходимые для работы в ветеринарных научно-исследовательских и учебных заведениях, подлежат предметно-количественному учету по специальным формам.

Особенностью работы аптек таких учреждений является то, что они в меньшей мере готовят распространенные лекарственные формы и используют готовые лекарственные средства промышленного производства, но зато весьма разнообразна индивидуальная рецептура и технология приготовления не всегда традиционна. Связано это с тем, что научно-исследовательские учреждения проводят работу с новейшими средствами отечественного и импортного производства, клинические испытания по заданиям Центра сертификации ветеринарных препаратов, научно-исследовательские работы по отечественным и межгосударственным темам.

Фармацевтическую деятельность бюджетных аптек контролирует государственный ветеринарный инспектор региона (района, города и т. д.) и территориальная производственная лаборатория Центра сертификации ветеринарных препаратов.

### **5.1.3. МЕЛКОРОЗНИЧНАЯ АПТЕЧНАЯ СЕТЬ**

Мелкорозничная аптечная сеть ветеринарных препаратов и товаров ветеринарного назначения включает аптечные пункты, аптечные киоски, предпринимателей-реализаторов и фермеров.

**Аптечные пункты.** Они являются филиалами внебюджетных ветеринарных аптек или образуются при ветеринарных участках сельскохозяйственных предприятий. Основная задача их — реализация владельцам животных ветеринарных препаратов и товаров ветеринарного назначения. В перечень товаров, реализуемых этими пунктами, входят готовые лекарственные средства и лекарственные формы, за исключением веществ списка А в чистом виде, которые разрешено реализовывать без рецептов, а также лекарственные средства, разрешенные для выписывания заведующими ветучастками, даже имеющими среднее специальное образование.

Заведующие ветучастками обычно совмещают должность с заведованием аптечным пунктом. Если аптечный пункт — филиал внебюджетной аптеки, то заведующего пунктом назначают по контракту (договору найма) на определенный срок (от 1 до 5 лет), а заведующего ветучастка, совмещающего работу с заведованием аптечным пунктом, назначают на должность госветинспектор района, даже

возможно на конкурсной основе. Заведующий аптечным пунктом принимает на себя полную материальную ответственность, организует учет поступления и расхода товароматериальных ценностей, хранение готовых лекарственных средств и лекарственных форм в соответствии с требованиями ГФ и Правилами на ветеринарные препараты.

В состав лекарственных форм, реализуемых аптечным пунктом, могут входить ядовитые и сильнодействующие средства, за исключением наркотических. При реализации таких лекарственных форм обязателен предметно-количественный учет. Если на эти препараты были выписаны ветеринарным врачом рецепты, то после отпуска лекарственных форм рецепты остаются в аптечном пункте. Другие товары ветеринарного назначения аптечный пункт реализует без ограничения и ведет финансовый учет их движения.

В аптечном пункте возможен прием рецептов с последующей передачей их в ветеринарные аптеки для изготовления лекарственной формы. При этом владелец животного обращается в аптеку только за получением готовой лекарственной формы. Прием и регистрация рецептов в аптечном пункте идентичны аналогичной работе в аптеке. Заведующий аптечным пунктом изучает движение лекарственных средств в зоне обслуживания, информирует аптеку о целесообразности заготовок группы лекарств, наиболее часто используемых для ветеринарных целей, и об определенном запасе их на пункте для последующей реализации.

**Аптечные киоски.** Работают в местах наибольшей реализации лекарств и товаров ветеринарного назначения (ярмарки, базары, вокзалы и т. д.). Открывают их и обеспечивают товарами ветеринарные аптеки любой формы собственности, акционерные общества и фирмы, имеющие лицензию на реализацию данного вида продукции. Киоски реализуют лекарственные средства и лекарственные формы, разрешенные к отпуску без рецептов, а также другие товары ветеринарного назначения (предметы санитарии, ухода за животными, кормовые добавки, ростостимулирующие средства и др.).

Руководит работой киоска ветеринарный специалист со средним образованием или с годичной подготовкой. Он не только реализует готовую продукцию, но и изучает спрос населения на ветеринарные препараты, о чем информирует учреждение, организовавшее работу киоска. В процессе работы отвечает за материальные ценности, сохранность реализуемых препаратов и других товаров, следит за сроком годности лекарственных средств, дает первичную консультацию покупателю о реализуемых лекарственных средствах, разъясняя правила и способы их применения. В зависимости от объемов

реализации товаров к работе в киоске могут привлекаться продавцы-реализаторы. Продавец в контакте с руководителем киоска занимается реализацией товаров, постепенно осваивая знания, необходимые для работы в киоске. Продавец не несет ответственности за использование лекарственных средств потребителем, однако обязан дать пояснения по особенностям хранения лекарственных средств в домашних условиях.

**Аптечные пункты предпринимателей.** В ветеринарной фармации образовалась новая структура, работающая с лекарственными средствами, — предприниматели. На основе частной собственности специалисты в области животноводства (ветеринарные врачи, ветеринарные фельдшеры, ветврачи-зооинженеры, зооинженеры) приобретают в местных органах власти лицензию на право реализации товаров ветеринарного назначения, в том числе и готовых лекарственных средств. Предприниматели преимущественно обслуживают удаленные от крупных населенных пунктов участки: малонаселенные села и хутора, фермерские хозяйства, заимки, или специализируются на обслуживании отдельных отраслей животноводства — мелкие домашние животные, пушное звероводство, экзотические животные, птицеводство, а также пчеловодство и рыбоводство. Зная специфику обслуживаемых отраслей, предприниматели реализуют новейшие лекарственные средства и товары ветеринарного назначения повышенного спроса.

При работе с лекарственными средствами предприниматель осведомлен о диапазоне препаратов, которыми он может располагать и реализовывать. В перечень ветеринарных препаратов, реализуемых предпринимателем без ограничения, входят биологические средства (вакцины, сыворотки), лекарственные средства, включая и сильнодействующие, разрешенные к реализации без рецептов, кормовые добавки, ростостимулирующие и повышающие продуктивность животных препараты, из товаров ветеринарного назначения — средства санитарии и гигиены (противопаразитарные шампуни, аэрозоли, ошейники, мыла), предметы ухода за животными и многое другое.

Вместе с тем предпринимателю категорически запрещено приобретать, хранить и продавать лекарственные препараты списка А. Для хранения сильнодействующих средств у предпринимателя должны быть созданы необходимые условия, предусмотренные вышеизложенными Правилами, исключающие случайное попадание их к детям или лицам, не владеющим знаниями о фармакологических средствах. Будучи специалистом в области животноводства, предприниматель может дать консультацию по правильному использованию

лекарственных средств и при необходимости оказать первичную ветеринарную помощь пострадавшему животному. В своей деятельности предприниматель не подчиняется государственному ветеринарному инспектору местности, но он обязан выполнять все требования госветнадзора, касающиеся соблюдения Правил при работе с сильнодействующими фармакологическими средствами. Учитывая разъездной характер работы, перевозку сильнодействующих препаратов необходимо производить в металлических ящиках, закрытых на замок. Предприниматель не отчитывается об объемах, сроках и местах реализации сильнодействующих лекарственных средств, однако поступает квалифицированно, ведя собственный учет движения этих средств. Книга (журнал, тетрадь, блокнот), в которой на каждый препарат отведена страница с указанием даты и количества приобретенного средства и объема продажи по дням, позволяет исключить возможные осложнения с Госветнадзором, контролирующим соблюдение Правил работы с этой группой лекарственных средств.

Деятельность предпринимателей на рынке фармакологических средств пока находится на начальном этапе развития.

**Аптечные пункты фермеров.** Это категория работников сельскохозяйственного профиля, развивающих наряду с другими и отрасль животноводства. Фермерское животноводство представлено направленным выращиванием животных конкретного вида (молочное животноводство, откорм свиней, овцеводство и др.) или многоотраслевое. При работе с животными фермер поддерживает благополучную эпизоотическую обстановку как в своем хозяйстве, так и в местности его расположения, обеспечивает необходимый уровень продуктивности, сохранности и воспроизводства животных. В этом ему помогают и фармакологические средства.

Источники фармакологических средств для фермерского хозяйства разнообразны: через госветсеть при обслуживании животноводства хозяйства, прямые закупки в аптеках Минздрава и ветеринарных, в фирмах, у предпринимателей и т. д. В этом плане фермер является потребителем фармацевтической продукции, как и любой владелец животного. Однако рыночные отношения вносят коррективы и в практику ведения фермерского хозяйства. Для снижения затрат на ведение отрасли животноводства фермер начинает осваивать фармацевтическое производство. Имея лекарственное сырье, в фермерском хозяйстве начинают дозировать простейшие порошки, готовить дуэты с противопаразитарными средствами, растворы для промываний и спринцеваний, мази, пасты, линименты, настои, отвары и др. Практически каждый фермер ведет заготовку лекарственных

растений и владеет секретами приготовления лекарственных сборов направленного влияния (мочегонные, потогонные, отхаркивающие и др.). Зная природное лекарственное сырье, фермер использует в своей фармацевтической практике бентонит, глину белую, растительные и животные масла и жиры, древесный уголь, золу, мох и др.

Фармацевтический опыт фермеров находится в стадии становления, он требует поддержки и всемерной помощи специалистов. Особенностью этого опыта является то, что фермер должен освоить технологию приготовления наиболее простых лекарственных форм. Не зная физико-химических, физических, химических, фармакологических несовместимостей лекарственных средств, фермер не должен стремиться приготовить сложную лекарственную форму. Для приготовления несложных, наиболее применяемых лекарственных форм (раствор перманганата калия для спринцевания, раствор борной кислоты для орошения, мазь цинка окиси для смазывания и др.) требуется простейшее аптечное оборудование (весы, разновесы, ступки с пестиками, мерная посуда и т. д.), а также лекарственные средства, включая вещества списка Б. Учитывая, что фермер в своей фармацевтической практике использует вещества списка Б, необходимо добиться, чтобы в работе с этими веществами соблюдались требования Правил по работе и хранению веществ.

Фермер, готовящий лекарственные формы, должен знать и соблюдать следующие требования:

1) он не имеет права приобретать, хранить, готовить лекарственные формы с веществами списка А (яды);

2) приготовленные лекарственные формы нужно использовать только внутри собственного хозяйства;

3) фермер не имеет права реализации приготовленных в хозяйстве лекарственных форм;

4) нужно использовать для приготовления лекарственных форм вещества списка Б, разрешенные к приобретению в аптечной сети без рецептов;

5) для хранения лекарственных средств и лекарственных форм с веществами списка Б нужно оборудовать место хранения в соответствии с требованиями «Правил»;

6) нужно вести внутрихозяйственный учет движения веществ списка Б;

7) в фармацевтической деятельности нужно подчиняться Госветнадзору местности.

Практика показывает, что некоторые фермеры приобретают большой опыт в фармацевтической работе, однако не осуществляют кон-

троля качества продукции. Лекарственные формы не готовят на длительное хранение, по большей части их используют по мере изготовления. Основным контролем качества собственной фармацевтической продукции является реакция животных. Опыт достигается чаще всего методом проб и ошибок, но есть существенные достижения. В своей практике фермеры широко используют опыт народной медицины.

Учитывая, что фермерские хозяйства ведут не только специалисты с сельскохозяйственным образованием, то опыт работы с животными приобретается в процессе совершенствования производства. К тому же методическая помощь фермеру со стороны специалистов ветеринарной медицины и ученых находится в стадии становления. Начинают функционировать школы и курсы фермеров, выпускается методическая литература по развитию отраслей сельского хозяйства, в том числе и животноводства. В этом же плане необходима практическая и методическая помощь в области ветеринарной фармации.

## **5.2. ЭКОНОМИКА АПТЕЧНОГО ДЕЛА**

В условиях рыночных отношений экономические показатели развития производства — забота не государства, а в первую очередь предприятия, производящего фармацевтическую продукцию, и аптеки, реализующей лекарственные средства.

В формирующейся структуре ветеринарной фармации — ветеринарных аптеках основу экономики составляют организация учета и планирования движения товароматериальных ценностей, а для ветеринарного специалиста — максимальная эффективность лечебно-профилактического действия лекарственных средств при минимальных затратах финансовых средств.

### **5.2.1. УЧЕТ В ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКЕ**

Независимо от источников финансирования (собственные или оборотные средства, кредиты банка) организация учета движения товароматериальных ценностей в ветеринарной аптеке составляет основу стабильного развития.

Учет предусматривает:

- контроль за реализацией лекарственной продукции с изучением спроса и предложений покупателей, своевременным пополнением запасов расходуемого сырья и предотвращением запасов нерасходуемой части лекарственных средств;
- контроль за сохранностью оборудования и материалов, предотвращение их преждевременного износа;

- контроль за мерой труда, максимальным использованием рабочего времени;
- совершенствование системы самофинансирования, изыскание резервов повышения рентабельности производства.

**Формы учета.** Различают статистический, оперативно-технический и бухгалтерский учеты.

*Статистический учет* для внебюджетных ветеринарных аптек не является важнейшим организующим звеном, но он необходим для учета по рецептуре, составления информации о реализации лекарственных средств по группам и сведений о численности и составе штата, а непосредственно для предприятия — для составления текущих и перспективных планов.

*Оперативно-технический учет* предусматривает получение текущих показателей деятельности учреждения (расход дефицитных материалов за рабочий день, число обращений в аптеку за временной период и др.) и внесение коррективов в планирование работы на основе полученных результатов.

*Бухгалтерский учет* осуществляет регистрацию и документальное оформление финансово-хозяйственных операций, связанных с поступлением и расходом денежных средств. Бухгалтерский учет — это обработка первичной документации (товароматериальные ценности по составу и размещению, источники их образования, целевое назначение средств, оборотные и сальдовые ведомости, инвентаризация товарных, материальных и денежных средств), составление оперативной, плановой и перспективной информации о развитии производства, укрепление хозяйственного расчета, режима экономии и сохранности собственности предприятия.

Учет осуществляют по показателям натуральным (количество рецептов, ядовитых и наркотических средств, тарных ресурсов и др.), трудовым (затраты времени на приготовление различных лекарственных форм, нормирование работы сотрудников) и финансовым, регулирующим деятельность предприятия (движение материальных ценностей, затраты труда, неиспользованные резервы, внутрихозяйственные накопления и др.).

Любая форма учета связана с письменным подтверждением информации (отчеты, акты, ведомости, докладные и др.). Эти документы имеют правовое значение.

Несмотря на обилие учетных документов, их можно объединить по группам:

- регистрирующие операции — кассовые (чеки), товарные (накладные), банковые (платежные поручения), расчетные (ведомости);



- целевого назначения (приказы, распоряжения, доверенности, счета-фактуры, ордера);
- типовые — межотраслевые (приходные и расходные ордера, банковские документы, договоры) и ведомственные (книга учета ядов, книга учета рецептов);
- по содержанию — первичные (кассовый ордер, приемосдаточный акт), сводные (отчет о полученном товаре за день, кассовый отчет);
- по срокам информации — разовые (одна операция), накопительные (ведомости, реестры, прайсы);
- по диапазону использования — внутренние (приказы, сводки, авансовые отчеты и др.), внешние (платежные поручения, договоры, прайсы и др.).

Первичные документы определяют деятельность учреждения. Они оформляются как на типовых бланках межведомственных форм, так и на внутриведомственных бланках. Независимо от формы собственности учреждение работает только по типовым учетным документам и не имеет права разрабатывать и использовать свои формы учета, не поддающиеся при контрольных проверках считке на дискету компьютера, магнитную ленту и бумажный носитель средств вычислительной техники при автоматизированном бухгалтерском учете.

В первичном документе учета указывают реквизиты: наименование документа, код, дату составления, содержание, показатели (количество, сумма), ответственных за операцию, личные росписи. Возможно включение в документ его номера, названия предприятия и его адреса, реквизитов договорных документов, оснований для совершения операции (законы РФ, постановления правительства, приказ министерства и др.). Оформленные первичные документы подлежат регистрации, а поступающие в бухгалтерию — проверке.

Информация первичных документов учета может быть занесена на дискету компьютера и быть накопительной при повторном внесении аналогичной в определенные сроки. Первичные учетные документы, поступившие в бухгалтерию, после проверки гасятся штампами: «Получено», «Оплачено», что исключает их повторное использование. В материальных и финансовых документах исправления недопустимы. Такие документы гасят штампом «Испорчен» и только после этого выписывают новый документ.

Первичные документы учета регистрируют и включают в документооборот предприятия. Их помещают в конкретные папки, исполняют в соответствии с графиком, хранят положенный срок, сдают в архив на длительное хранение. В папках документы располагают в хронологическом порядке.

На основе документов первичного учета формируется хозяйственный учет в ветеринарной аптеке, который может быть централизованным, децентрализованным и смешанным.

Централизованный учет связан с оформлением документации на основании показателей, представляемых материально ответственными сотрудниками аптеки за конкретный период (декада, месяц, квартал). Эти данные представляют в бухгалтерию аптеки, учреждения (для бюджетных аптек), акционерного общества, компании, фирмы.

Децентрализованный учет характерен для внебюджетных аптек, имеющих самостоятельный баланс, расчетные и специальные счета в коммерческих банках. Такая аптека представляет в организации (налоговые, банковские, местную администрацию) законченный бухгалтерский баланс. Смешанный учет возможен для учреждений, основанных на средствах разных форм собственности (государственно-акционерных, например Росзоветснабпром и его отделения в регионах).

Хозяйственный учет должен:

1) достоверно отражать в учетной документации все виды деятельности учреждения (торговую, производственную, финансовую, хозяйственную);

2) документально подтверждать наличие оборудования, инвентаря, товароматериальных и денежных средств;

3) предупреждать порчу и незаконное использование другими лицами или организациями технологического оборудования, гарантировать сохранность материальных и денежных средств;

4) обеспечить высокий уровень дисциплины (штатной, финансовой, кассовой), безусловное выполнение обязательств (налоговых, банковских, социальных);

5) контролировать нормативные расходы в производственной и хозяйственной деятельности;

6) вскрывать недостатки и принимать корректирующие решения;

7) своевременно информировать вышестоящие организации (местную администрацию, налоговую инспекцию, банк, производственное объединение, акционерное общество, фирму) путем представления отчетов, справок, информации по утвержденным формам;

8) анализировать деятельность предприятия за конкретный срок (месяц, квартал, год) и помогать текущему и перспективному планированию развития.

На основе хозяйственного учета формируется балансовый учет, который определяет конкретные размеры финансовых средств для внутрихозяйственной (приобретения, заработная плата, социальные

мероприятия) и внешней (расчеты с банками, налоговые платежи, зарплата привлеченных лиц и др.) деятельности.

Во внебюджетных ветеринарных аптеках бухгалтерский баланс складывается из показателей отдельных форм учета: рецептуры, движения товароматериальных ценностей, денежных средств и расчетных операций, основных средств, труда и заработной платы и других показателей.

*Учет рецептуры.* Это один из важных показателей эффективности работы аптеки. Внебюджетные ветеринарные аптеки в основном реализуют лекарственные средства и лекарственные формы владельцам животных, реже — для лечебных ветеринарных учреждений. Подсчитав количество рецептов (по рецептурному журналу, чекам или квитанционной книжке) за месяц и общую стоимость отпущенных по ним лекарств, можно определить среднюю стоимость одного отпущенного средства (С) по формуле

$$C = T_{\text{ap}} : A,$$

где  $T_{\text{ap}}$  — товарооборот по амбулаторной рецептуре;  $A$  — количество рецептов за месяц.

Аналогичным путем можно подсчитать стоимость одного готового лекарственного средства (промышленного или внутриаптечного производства), отпускаемого как по рецептам, так и без рецептов, учет которых в аптеках ведут по чекам. Эти расчеты позволяют иметь не только один из учетных показателей, но и контролировать сложность рецептуры, связанной с использованием в лекарственной форме более эффективных, дефицитных и дорогостоящих препаратов.

Кроме того, по количеству рецептов определяют объем работы аптеки, численность штатного персонала, оплату труда, планируют перспективное развитие учреждения. Однако учет рецептуры не предусматривает учета трудозатрат при изготовлении лекарственной формы (большое или малое количество ингредиентов в лекарственной форме, степень их растворимости, использование дополнительных компонентов для осуществления совместимости ингредиентов, использование средств механизации и условий хранения), а также мало влияет на экономические показатели развития учреждения.

*Учет движения товароматериальных ценностей.* Учитывают поступающие и расходуемые основные и малоценные лекарственные средства, оборудование, тару, товары ветеринарного назначения и др.

В аптеку товары поступают из системы Зооветснаба, акционерных обществ и фирм, закупаются у населения (лекарственное растительное сырье) и многих других источников.

При получении по доверенности товара на складе торгующего учреждения представитель аптеки устанавливает соответствие наименования, вида, цены и количества данным сопроводительных документов. Если товар упакован в тару торгующей организации, то товар принимают по количеству мест и массе брутто. Эти записи заносят в сопроводительные документы. По этим же показателям товар принимают в аптеке на хранение. Получение ядовитых и наркотических средств осуществляют по отдельной доверенности, которая остается на хранении в отделе склада. Если эта доверенность не была использована, то ее сдают на следующий день заведующему аптекой.

Если товар в аптеку доставлен транспортом торгующей организации, то в аптеке его принимают по сопроводительным документам с регистрацией количества мест и массе брутто. Если имеются расхождения, то их заносят в сопроводительные документы и в дальнейшем согласовывают с поставщиком.

При приеме товара на железнодорожной станции (в аэропорту, речном или морском флоте, автостанции) устанавливают соответствие количества мест и массы брутто, указанных в транспортных накладных, фактическому наличию. При несоответствиях или сомнениях представитель аптеки требует вскрытия грузовых мест. При установлении недостачи, боя, порчи, подмены составляют коммерческий акт для предъявления претензий транспортному предприятию. Товары, не соответствующие заявленным или испорченные, аптека не принимает.

Поступивший в аптеку товар проверяют по количеству и устанавливают соответствие качества. Фактически принятый товар по количеству, цене за единицу и общей стоимости должен соответствовать данным сопроводительных документов. У каждой единицы товара должна быть маркировка с указанием предприятия-изготовителя, названия препарата, номера серии, срока годности, номера госконтролера или контролера акционерного общества (фирмы), активности препарата (мг, ЕД, ЛЕД, КЕД, ИЕ и др.). При несоответствиях приемная комиссия составляет акт, в котором фиксирует недостачу, бой, брак, порчу, подмену товаров, с последующим представлением одного экземпляра в организацию, поставившую товароматериальные ценности.

Поступившие в аптеку и оприходованные товары регистрируют в учетной документации по группам в ценах розничных и оптовых. Группами учета могут быть медикаменты и химические товары, перевязочные средства, предметы ухода за животными, кормовые добавки и ростостимулирующие средства и др. В группе учета заводят

карточки на конкретное лекарственное средство (особенно на ядовитые, наркотические средства и этиловый спирт), в которых указывают номенклатуру, количество и расход препарата. Средства с ограниченным сроком хранения заносят в специальный журнал.

С учетом расходов, связанных с доставкой товаров, организации их хранения и переработки, аптека вправе внести коррективы в стоимость препаратов и лекарственных форм, изготовленных из них.

Товары, поступившие в аптеку, реализуют или в готовых лекарственных формах промышленного производства, или в результате внутриаптечной переработки в лекарственные формы индивидуального изготовления, а также они могут быть реализованы в другие учреждения по оптовым ценам. Расходами считают потери товаров в процессе хранения, списание лекарственных средств с истекшим сроком годности, безвозмездную передачу товаров другим организациям в зависимости от обстоятельств.

Аптека реализует лекарственные формы (готовые или после внутриаптечной переработки) по рецептам или без рецептов индивидуальным владельцам животных, передает для реализации киоскам, пунктам, предпринимателям, снабжает ими фермеров. Реализацию лекарственных средств по рецептам отражают в изымаемых рецептурных бланках, записях в рецептурном журнале или квитанционной книжке и в журнале учета рецептуры. Итогом рабочего дня (смены) служат подсчеты количества рецептов и суммы, оплаченной за реализованные лекарственные формы. Если используют квитанционную книжку, то остающийся корешок является основанием учета расходов лекарственных средств.

При реализации через мелкорозничную сеть (пункты, киоски, предприниматели, фермеры) учет расходов товаров определяют денежной выручкой, сдаваемой в кассу аптеки по установленному графику и оформляемой приходными кассовыми ордерами, товарными отчетами мелкорозничной сети, включаемыми в отчет аптек.

Безрецептурный отпуск готовых лекарственных форм и товаров ветеринарного назначения проводят в отделах безрецептурной продажи, подразделениях аптеки, таких как аптекарский магазин. Формой учета являются чеки, сверяя суммы которых с наличной выручкой, определяют эффективность работы.

Оптовая реализация товаров ветеринарной аптекой другим учреждениям и лицам возможна по требованиям-накладным или счетам-фактурам. Эти документы регистрируют в журнале учета оптовой торговли, в котором учреждения записывают в алфавитном порядке, а на странице конкретного учреждения записи (дата, объем товара, сум-

ма, платежное поручение) ведут в хронологическом порядке. В течение месяца аптека ведет реестр реализации товаров другим учреждениям. На основании реестра в конце месяца составляют оборотную ведомость, в которой приводят наименование учреждения, стоимость отпущенных товаров, остаток задолженности на начало и конец месяца. Объем остающейся задолженности на начало нового месяца согласовывается с покупателем, но он не должен превышать сумм договорных обязательств сторон, ориентиром которых может быть сумма не более однодневной выручки при оптовой продаже.

Внутриаптечная убыль товаров естественна. Это заготовка концентратов, смесей, водных и спиртовых извлечений из растительного сырья и других ингредиентов, необходимых для последующего включения в лекарственные формы. Учитывают при этом объемы и количество израсходованных товаров. Если расходуются ядовитые, наркотические вещества и этиловый спирт, то ведут предметно-количественный учет. Возможны потери лекарственных средств при фасовочных работах, но они не должны превышать нормативных показателей. Расходы материалов на хозяйственные нужды аптеки (стирка спецодежды сотрудников, дезинфекция, антисептика и асептика помещений и рук провизоров и фармацевтов и др.) необходимы. Объемы расходуемых материалов (мыло, сода, стиральные порошки, отбеливатели и др.) устанавливают для каждого подотдела и сотрудника аптеки. Расходуемые материалы заносит в журнал материально ответственное лицо, а в конце месяца списывает израсходованное по акту.

В процессе работы возможны бой, порча, брак лекарственных средств и форм, а также товаров ветеринарного назначения. В момент установления эти потери фиксируют составлением акта на товары, пришедшие в негодность. Если потери не связаны с деятельностью сотрудника, то их списывают, а при установлении виновности возлагают материальную ответственность на допустившего их, предварительно взяв с него объяснительную. После утверждения акта на списание товароматериальных ценностей, пришедших в негодность, они подлежат уничтожению, о чем составляют акт с указанием способа уничтожения. Акт подписывают участвующие в уничтожении товаров сотрудники аптеки.

Списывают по акту и в дальнейшем уничтожают лекарственные средства с истекшим сроком хранения. Это списание идет в пределах утвержденных Департаментом ветеринарии нормативов, а сверхнормативное списание оформляется актом и считается недостачей товароматериальных ценностей в аптеке.

Чаще к внеплановым потерям относят безвозмездную передачу товаров другим организациям. Возникновение острого инфекционного заболевания, случаи массового отравления или травматизма животных и иные непредвиденные обстоятельства требуют принятия оперативных и эффективных мер помощи. В этих случаях традиционные пути реализации (счета, платежные поручения, доверенности и др.) неприемлемы. Аптека вправе оказать действенную оперативную помощь, а осуществленные затраты отнести или на внутрихозяйственные нужды, естественную убыль или в дальнейшем решать вопрос компенсации затрат. Документально передачу товаров оформляют актом об изъятии их с хранения, по которому составляют товарный отчет и отчет аптеки.

Внутриаптечная передача товаров не отражается на общем балансе аптеки. Если для одного отдела переданные товары будут включены в графу убыли, то для другого — в графу прибыли. В месячном отчете отдела будет движение материальных средств, а в отчете аптеки общие цифры будут стабильны.

Движение лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения (приход, расход) составляют основу движения материальных ценностей аптеки. Но в обороте товароматериальных ценностей участвуют малоценные или медленно оборачивающиеся товары, учет движения которых влияет на составление финансового плана и плана оборота денежных средств.

В номенклатуре таких товаров значится тара, предназначенная для перевозки и хранения товаров. Она может быть многооборотной, используемой для многократной перевозки товаров (бочки, баллоны, канистры, ящики и т. д.), инвентарной, используемой в аптеке для хранения товаров и не подлежащей продаже, передаче, возврату (коробки, штангласы, бутылки и др.) и однооборотной, предназначенной для однократного отпуска товаров (упаковочный материал) и списываемой по акту по мере расходования. Движение тары отражается в накладных, актах, товарном отчете.

К малоценным материалам, расходуемым аптекой, можно отнести пробки, этикетки, капсулы, различные виды бумаги, используемой в фармацевтике (пергаментная, вощеная, фильтровальная), дезинфицирующие и моечные средства и др. Приходят эти материалы на основании счетов, накладных, товарных чеков (из торговой сети). Учитывают их на карточках учета материалов склада и в оборотных ведомостях, а их движение отражают в товарном отчете по стоимости приобретения. Списание израсходованных малоценных вспомогательных материалов оформляют справкой (или актом), составляемой ма-

териально ответственным лицом. Списание малоценных материалов возможно при установлении для учреждения годового норматива, объем ежемесячного списания которого составляет двенадцатую часть от годового.

В расходную часть движения товароматериальных ценностей аптеки следует отнести затраты на приобретение лекарственного растительного сырья. Его принимают в полностью подготовленном виде (классифицированное, чистое, сухое) по приемной квитанции. Приемная квитанция и кассовый ордер прикладывают к отчету материально ответственного лица. Если сырье продает организация (агрофирма, акционерное общество по заготовке лесопродукции, школа), то его учитывают в номенклатурно-количественном и суммовом выражении, а расчеты ведут по безналичным платежам. Учет сырья ведут по заготовительной стоимости.

Движение лекарственного растительного сырья (продажа перерабатывающим фармацевтическим предприятиям, внутриаптечное использование, продажа населению, списание пришедшего в негодность при хранении и т. д.) документально оформляется и находит отражение в товарном отчете и отчете аптеки.

К другим материальным ценностям аптеки, движение которых должно быть документально подтверждено, относят твердое, жидкое и газовое топливо, горюче-смазочные материалы, запчасти для транспорта, строительные материалы, лабораторных животных и корма для них, электроэнергию, водоснабжение, системы канализации и утилизации материалов. На все эти виды затрат в аптеке составляют нормативные показатели (на месяц, квартал, год), контроль за соблюдением которых осуществляют в номенклатурно-количественно-суммовом выражении на карточках складского учета и в оборотной ведомости, по путевым листам, требованиям, накладным, актам и т. д., показатели которых включают в товарный отчет и отчет аптеки. Контроль за движением этих материальных ценностей ведет бухгалтерия аптеки, а при ее отсутствии — бухгалтерия вышестоящей организации (акционерного общества, фирмы).

К расходу товароматериальных ценностей аптеки относятся продажа (передача) лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения в мелкорозничную сеть. Если договорные обязательства предусматривают поступление средств от реализации в мелкорозничной сети в аптеку, то объемы реализации включают в товарооборот аптеки. На товары, передаваемые для реализации в киоски и пункты, функционирующие по торговой лицензии аптеки, выписывают накладные-требования, а на товары, продаваемые предпринимателям



и фермерам, оформляют счета-фактуры, оплачиваемые по перечислению или за наличный расчет. Данные отчета-фактуры и платежного поручения или чека при наличной оплате включают в товарный отчет и отчет аптеки.

Только в сети мелкорозничной торговли, подотчетной аптеке, при движении товароматериальных ценностей могут быть остатки нереализованных товаров на конец месяца, которые остаются в общем балансе товаров аптеки. Если товары реализуют в мелкорозничную сеть, не подотчетную аптеке, то их списывают с баланса в количественном (объемном) выражении, а поступившие денежные средства включают в приход (прибыль) предприятия. Предприниматели и фермеры, приобретающие товары в аптеке или других торгующих организациях за личные средства, не ведут приходно-расходных документов учета. Исключение составляют лекарственные средства списка Б, учет движения которых в большей степени связан не с экономическими показателями, а с профилактикой их негативной роли при небрежном обращении с ними.

*Учет движения финансовых средств.* Одна из форм учета движения финансовых средств в аптеке — ведение кассовых операций. Их ведет кассир или сотрудник (провизор, фармацевт, продавец), уполномоченный (по приказу, трудовому соглашению, контракту) руководителем аптеки или учреждения, в составе которого функционирует аптека. Кассир обеспечивает сохранность денежных средств и правильное ведение всех кассовых операций: ведет расчеты с покупателями товаров; изучает ассортимент товаров аптеки и цены на них; обеспечивает исправную работу кассового аппарата и наличие в нем контрольной и чековой лент; записывает показания счетчиков; переводит нумераторы на нули; устанавливает дататор; подсчитывает стоимость товаров покупателя и получает за них деньги; печатает чек, выдает сдачу, возвращает деньги по неиспользованному чеку; подсчитывает и сдает выручку в установленном порядке; ведет кассовую книгу и составляет кассовый отчет. Кассир или лицо, исполняющее его обязанности, должен знать первичную кассовую и банковскую документацию; правила расчета с покупателями, порядок получения, хранения и выдачи денежных средств и ценных бумаг; ведение кассовой книги; составление кассовой отчетности; правила работы на контрольно-кассовом аппарате, счетных машинках, калькуляторах и счетах; устройство кассового аппарата; ассортимент и цены на товары аптеки; отличительные признаки российских денежных знаков; правила пожарной безопасности и техники безопасности. Кассир не имеет права передавать свои обязанности другому лицу без письмен-

ного распоряжения руководителя аптеки. Обязанности кассира не имеют права исполнять работники бухгалтерии или лица, пользующиеся правом подписи банковских расчетных документов.

Основные операции в кассе — приходные и расходные. Приходные операции связаны с получением наличной выручки за реализованные аптекой товароматериальные ценности. Выручку получают через кассовый аппарат или по пронумерованным чекам. Полученную за рабочий день (смену) выручку фиксируют в журнале кассира-операциониста и сдают в установленном порядке. Не должно быть расхождений наличной суммы с показаниями кассового счетчика. Одной из мер, предупреждающей ошибки и погрешности в работе кассира, является комиссионное (заведующий аптекой или уполномоченное лицо и кассир) заполнение кассовой ленты в начале и в конце рабочего дня информацией (номер кассового аппарата, дата, начало (конец) работы, показания контрольного и суммирующего счетчиков). Записи заверяют подписями и заносят в журнал кассира-операциониста. В конце рабочего дня подсчитывают чеки отделов, упаковывают их, на пакете указывают количество чеков, сумму выручки, подпись подсчитавшего чеки, дату. Пакеты с чеками хранят не менее 30 дней у материально ответственного лица. Переданные в бухгалтерию пакеты с чеками и контрольными лентами кассовых аппаратов хранят до плановой инвентаризации, после которой через 15 дней уничтожают по акту.

К приходным кассовым операциям дополнительно относятся: получение выручки за реализацию товаров через мелкорозничную сеть; возврат подотчетных сумм; поступления из банка сумм на выплату заработной платы, социальных пособий, гонораров, премий; оплата материальных ценностей, выданных аптекой напрокат организациям или частным лицам; спонсорские средства для развития учреждения.

Основной расходной операцией в кассе является сдача полученных за рабочий день наличных средств по инстанции: владельцу аптеки, бухгалтерии вышестоящей организации или инкассатору банка. При этом деньги сортируют по купюрам, пересчитывают, укладывают в специальную сумку (для инкассатора) или пакет для передачи. Для банка готовят сопроводительную ведомость (один экземпляр ее укладывают в сумку), а для других инстанций — приходно-расходный ордер. Сумку инкассатора пломбируют пломбиром аптеки, а пакет с деньгами опечатывают сургучной печатью. В редких случаях возможен перевод денег по почте с оформлением квитанции отделения связи.

Кассир выплачивает сотрудникам все виды денежного довольствия — заработную плату, пенсии, премии, гонорары, пособия, на что составляя платежную ведомость. Разовые выдачи денег на зарплату из кассы возможны по расходным кассовым ордерам. Кроме того, касса выдает наличные деньги на хозяйственные нужды, служебные командировки; возвращает залоговые суммы; оплачивает лекарственное растительное сырье и посуду, приобретаемые у населения, а также транспортные расходы и другие услуги. На все виды расходов оформляют документы: расходные кассовые ордера, квитанции, товарный отчет, счета, кассовый отчет.

Приход и расход аптеки находит отражение в кассовой книге, которая должна быть соответствующим образом оформлена: прошнурована, пронумерована (постранично), скреплена сургучной печатью и подписана руководителем и бухгалтером (главным) аптеки или вышестоящей организации. В кассовой книге записи ведут в двух экземплярах под копируку, у них один номер, второй экземпляр открывает кассир для отчета. Возможные исправления в кассовой книге подтверждаются росписью кассира и бухгалтера. Итогом работы за день в кассовой книге остается подсчет сумм. При малом обороте денежных сумм итоговые подсчеты могут быть перенесены по достижении установленной суммы. Денежные суммы отделов должны соответствовать показаниям счетчиков кассовых аппаратов, записанным в книге кассира. На всех этапах движения наличных денежных средств (в кассе, при транспортировке из банка, из вышестоящей организации, передаче инкассатору, сдаче в бухгалтерию другой организации или владельцу аптеки) должна быть обеспечена ответственность за сохранность и документальная подтвержденность сумм.

Деньги, остающиеся в кассе после отправления выручки, не превышают установленных в учреждении лимитов. Их хранят в сейфе (металлическом шкафу, ящике), опечатанном сургучной печатью кассира. Деятельность кассы контролируется в плановом и внеплановом порядке. Контрольные проверки кассы актируются, дефицит средств немедленно восполняется кассиром, а излишки оприходуются в доход.

Кассовая деятельность аптеки связана с движением преимущественно незначительных денежных сумм. Платежи наличными деньгами имеют установленные пределы. Для расчета с другими организациями (поставщиками товаров, коммунальными службами, транспортными организациями и др.) широко используют безналичный расчет. Для этого аптека открывает в банке (коммерческом, ведомственном, частном и т. д.) свой расчетный счет (при наличии оборот-

ных средств). Текущий счет открывают только государственные учреждения.

Безналичный расчет с расчетного счета позволяет вести неторговые операции — транспортные, платежные по налогам, за аренду помещений, участков земли, коммунальные услуги, канцелярские расходы и др. Торговые операции (приобретение лекарственных средств, оплата за вспомогательные товары, товары ветеринарного назначения и др.) ведут через спецсудный счет в банке. На этот счет ежедневно поступает выручка аптеки. С этого счета часть выручки перечисляется на расчетный счет, а часть направляется на погашение долгов по банковскому кредиту, если аптека пользуется таковым.

Если аптека через спецсудный счет пользуется кредитами банка или других учреждений, то на постоянном контроле находится кредиторская задолженность. Рост ее может нарушить банковскую деятельность предприятия. Даже если аптека имеет достаточную дебиторскую задолженность от предприятий, не оплативших товары и услуги аптеки, при наличии кредиторской задолженности сверх нормативных сроков финансовая деятельность может быть приостановлена и даже прекращена.

Каждый сотрудник аптеки за свой труд получает заработную плату. Объем ее и сроки выплаты находят отражение на лицевых счетах, ведущихся на каждого сотрудника. В зависимости от обстоятельств сотрудник в кассе аптеки может взять подотчетные суммы, которые тоже записывают на лицевой счет. В связи с тем, что заработная плата коллектива сотрудников представляет большие суммы, она выплачивается не из дневной выручки аптеки, а снимается со счета в банке. Этот вид банковских операций регламентирован по срокам, объемам, форме доставки наличных денег в аптеку, организации их сохранности при транспортировке и по многим другим позициям.

*Учет основных средств.* Здания, сооружения, транспортные средства, приборы, вычислительная техника, сантехническое и электротехническое оборудование, производственный инвентарь и др. — это материальные ценности длительного использования. Основные средства имеют начальную балансовую стоимость, корректируемую в процессе их износа (восстановительная и остаточная). Износ основных средств определяют комиссионно, а степенью его является отношение суммы износа к первоначальной или восстановительной стоимости. Остаточную стоимость основного средства устанавливают только при ликвидации или реализации. Поступление, эксплуатация (амортизация) и ликвидация (реализация) основных средств подтверждается документально.

Размер в сумме на малоценный инвентарь (санитарная и специальная одежда и обувь, предметы санитарии и гигиены — порошки, щетки, веники и др., лабораторная посуда, простейшие приборы и оборудование) определяет аптека. Срок службы инвентаря устанавливает владелец аптеки, вышестоящая организация, комиссия. Одежда для сотрудников маркируется (номер или название аптеки, год и месяц выдачи). Работник, увольняющийся из аптеки, сдает не списанный и числящийся за ним малоценный инвентарь. Выбытие малоценного инвентаря оформляют актом. В конце месяца (квартала) составляют отчет о движении основных средств, малоценного инвентаря и быстроизнашивающихся предметов. Малоценные и быстроизнашивающиеся предметы в балансовом учете отражают по цене приобретения, в которую включают другие виды расходов (транспортные, охранные, спецхранения и др.). Хранят малоценный инвентарь и предметы материально ответственные лица.

*Учет труда и заработной платы.* Труд работника аптеки (независимо от формы собственности) определяется контрактом (трудовым соглашением), заключаемым с администрацией на конкурсной или неконкурсной основе. В контракте оговариваются особые положения (продолжительность рабочего времени; формы оплаты труда — повременная, сдельная, повременно-премиальная; продолжительность отпуска, социальные защиты, срок действия контракта и др.), регламентирующие труд. На основании контрактов формируется фонд оплаты труда.

Заработная плата сотрудника за месяц начисляется на основании записей в таблице учета рабочего времени. Эти записи ведут по итогам первой и второй половины месяца. Неявки на работу в таблице отмечают особыми буквами или цифрами: командировка (К), отпуск (О), болезнь (Б) и т. д. В бухгалтерию для начисления зарплаты, кроме таблицы учета рабочего времени, представляют табель учета рабочего времени совместителей; приказ о приеме на работу нового сотрудника; приказ о переводе на другую работу; приказы о предоставлении отпуска, увольнении, сокращении объема оплачиваемого рабочего времени; листки о нетрудоспособности. Бухгалтерия начисляет заработную плату за фактически отработанное за месяц время, включает в заработную плату различные формы доплат: за неиспользованный отпуск (при увольнении), районный коэффициент (за работу в сельской местности, в условиях отдаленного региона), премии, компенсации и др.

Выдают полную заработную плату или аванс по платежной ведомости или расходному кассовому ордеру. Размер выплат регистриру-

ют в лицевом счете сотрудника. Платежная ведомость остается открытой только три дня, затем ее закрывают, невыплаченные суммы депонируют и выплату их переносят на следующий месяц, а депонированные деньги сдают в банк. Начисления, выплата заработной платы, премий, пособий ведут на штатный (списочный) и нештатный (несписочный) состав на соответствующих, утвержденных Минфином РФ бланках, подлежащих в заполненном виде хранению в делах бухгалтерии, а затем — архива.

Заработная плата (должностной вклад), надбавки, доплаты огораживают в контракте, заключаемом сотрудником аптеки с администрацией. Размеры должностного оклада и компенсационных доплат определяются тарификационными, конкурсными комиссиями, единой сеткой разрядов (с 1-го по 18-й), договоренностями с администрацией. При этом важное значение имеют стаж работы по профессии, образование, квалификационные категории и др. Надбавки к зарплате предусмотрены за работу повышенной сложности, работу в ночное время, сверхурочную работу, работу в праздничные дни, выездной характер работы и др.

В аптеках независимо от формы собственности предусмотрены пособия по временной нетрудоспособности, беременности и родам; оплата отпусков; премирование за успехи в труде, рационализаторские предложения, повышение квалификации и др.

С учетом всех доплат устанавливают размер заработной платы за месяц. Из начисленной заработной платы бухгалтерия производит вычеты (удержания): подоходного налога (с 2000 г. — 13%), задолженности по выданным авансам, удержания по исполнительным листам, за неотработанные дни отпуска, за купленные в кредит товары, за материальный ущерб аптеке (порча, недостача имущества при хранении). Налогом не облагаются: командировочные расходы, единовременные пособия, компенсационные средства при переезде (подъемные), суммы за сданное лекарственное растительное сырье, выходные пособия (при увольнении), социальная помощь и т. д.

### **5.2.2. ОТЧЕТНОСТЬ ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКИ**

Итог деятельности с товароматериальными ценностями — своевременная, полная отчетность аптеки, проводимая по установленным срокам (месячная, квартальная, годовая) и типовым документам. Она основана на систематическом учете всех хозяйственных, производственных и финансовых операций, подтвержденных документально. Перечень подтверждающих документов устанавливает владелец

аптеки или вышестоящая организация. За нарушение сроков представления отчетности несут ответственность руководитель и бухгалтер аптеки. Сроки представления отчетов не совпадают со сроками инвентаризации.

В отчет аптеки обязательно включают: реестр движения денежных средств и инкассации выручки; товарный отчет; оборотную ведомость по лицевым счетам покупателей, других организаций и лиц; реестр выписанных покупателям счетов-фактур с приложенными счетами-фактурами; отчет о движении основных средств, малоценных и быстро изнашивающихся предметов; оборотные ведомости на лекарственное растительное сырье, закупаемое у населения или заготовительных организаций, и документы на другие финансовые операции.

**Инвентаризация товароматериальных ценностей, денежных средств и расчетов** способствует достоверности отчетной информации аптеки. Она необходима для установления фактического наличия и состояния всех материальных ценностей (независимо от суммы стоимости предметов), движения денежных средств и расчетов. Инвентаризации подлежат товары, тара, вспомогательные материалы, полуфабрикаты, топливо, лекарственное растительное сырье, строительные материалы, горючее, основные средства, малоценный инвентарь, денежные средства, ценные бумаги, бланки строгой отчетности, расчеты с организациями и внутриаптечные, хозяйственные операции. Инвентаризируются ценности других организаций, находящиеся в аптеке во временном пользовании. При инвентаризации проверяют систему сохранности товаров и материалов (исправность складских помещений, замков, системы сигнализации, средств пожаротушения и др.). Инвентаризацию проводят в плановом и неплановом (смена материально ответственного лица, стихийные бедствия и т. д.) порядке, сплошную и выборочную. Ее проводят комиссии, назначаемые руководителем аптеки или вышестоящей организации. После инвентаризации возможны контрольные проверки правильности проведения инвентаризации. Все проверки оформляют ведомостями, актами, которые служат основанием для приказа (распоряжения) по учреждению. После подведения итогов инвентаризации вносят коррективы в нормативы списания товаров при естественной убыли (усушка, испарение, разложение и т. д.), стоимость товаров, сроки дальнейшего хранения или эксплуатации. На готовые лекарственные формы нормы естественной убыли не распространяются. В эти нормы не включают товары, пришедшие в негодность в результате неправильного хранения или порчи. Их списывают самостоятельными актами.

**Бухгалтерский баланс.** Комплекс учетных документов и отчетных материалов служит основанием для составления бухгалтерского баланса.

В основах учета в ветеринарной аптеке выше описан первичный бухгалтерский учет, который не в полной мере отражает движение всего объема материальных средств аптеки, не показывает источники их формирования. Эту задачу выполняет балансовый учет, позволяющий на итоговый период (месяц, квартал, год) на балансовых счетах по приходу и расходу вывести остаток средств (сальдо). Бухгалтерский баланс — это сводка сальдовых средств, числящихся на счетах бухгалтерского учета, сгруппированных по номенклатуре и источникам их образования. Этот обобщенный показатель представляет собой таблицу показателей по активу и пассиву финансовых средств (табл. 10).

Т а б л и ц а 10

**Баланс аптеки на 01.01.2000 г. (расчеты условные)**

Актив (состав, размещение и использование хозяйственных средств)		Пассив (источники образования хозяйственных средств и их целевое назначение)	
Наименование статей	Сумма, руб.	Наименование статей	Сумма, руб.
Основные средства	90 000	Уставной фонд	200 000
Товары	140 000	Прибыль	25 000
Малоценные товары	10 000	Ссуды банка	30 000
Вспомогательные материалы	5000	Расчеты по оплате	15 000
Расчетный счет в банке	30 000	Налоговые отчисления	20 000
Топливо	5000	Кредиторы	10 000
Касса	100	Баланс	300 000
Подотчетные лица	300		
Дебиторы	19 600		
Баланс	300 000		

В таблице в активе баланса перечислены хозяйственные средства по составу и размещению на балансовых счетах, а в пассиве — источники формирования и целевое назначение средств, в итоге дающие уравновешенность (баланс) источников финансирования с затратами их на конкретные виды деятельности аптеки.

Балансовых счетов, включаемых в итоговый баланс, значительно больше, но главное — деятельность аптеки состоит из соподчиненных слагаемых. Активные оборотные средства, на которые аптека развивается (строится, берет в аренду новые помещения, закупает лекарственные средства, нанимает новых сотрудников и т. д.), обеспечивая владельцев животных необходимыми товарами и услугами, не могут превышать финансовых возможностей учреждения. Эти финансовые возможности складываются из уставного фонда, формируемого



владельцем аптеки из собственных средств, акционерами из пропорционально вносимых в фонд собственных средств или финансовых долей приватизированного предприятия; кредитов банка, требующих своевременного возврата средств с процентными наложениями за их использование; прибыли, а также из малопривлекательных источников, таких как задолженность сотрудникам по заработной плате (расчеты по оплате труда), задолженность по налоговым платежам и социальному страхованию (налоговые отчисления), кредиторская задолженность (кредиторы), не возвращенный кредиторам долг. Пример приведенного баланса позволяет надеяться, что высокий уровень закупленных товаров при их качественной переработке и оперативной реализации позволит снизить удельный вес малопривлекательных источников финансирования и увеличит уставный фонд, величина которого служит гарантом кредитования учреждения банками и спонсорскими организациями.

**Балансовый счет.** Однако бухгалтерский баланс — итог деятельности учреждения на конкретную дату, период года и не раскрывает секретов функционирования звеньев сложнейшего финансового механизма, требующих итогов систематического, ежедневного анализа хозяйственной деятельности. На каждый вид актива баланса в бухгалтерии ведут балансовый счет, систематически учитывающий движение материалов, источников финансирования, хозяйственной деятельности по всем составляющим. Балансовый счет включает начальное сальдо (остаток средств на начало деятельности по статье), хозяйственные операции (приобретение, реализация, естественная убыль и т. д.) и конечное сальдо, переносимое в балансовый счет на новый период (день, неделю, месяц и т. д.). Балансовый счет, как и бухгалтерский баланс, двусторонен. Активная часть балансового счета — дебет, а пассивная часть (уставный фонд, прибыль, кредиты и т. д.) — кредит. Итогом балансового счета является сальдо. Соответственно сальдо левой и правой частей балансового счета могут быть положительными или отрицательными, а значит, в зависимости от вида финансовых операций общая сумма средств по бухгалтерскому балансу может увеличиться или уменьшиться.

Представленные данные по основам учета приемлемы для вновь формирующейся структуры ветеринарной аптеки. Освоив отработанную в системе аптек Минздрава РФ форму бухгалтерского учета, основанную на методе балансового учета, в современных условиях проще аналитическим работникам аптеки перейти на журнально-ордерную форму балансового учета, что позволит исключить ряд аналитических оборотных ведомостей, совместить в одном учетном регистре несколь-

ко счетов учета и сократить количество учетных регистров; компьютерные методы балансового учета, исключающие ведение многочисленных, чаще дублирующих друг друга форм учета.

Особенностью учета в ветеринарной аптеке лечебного учреждения (бюджетная аптека) является то, что формам учета подлежат только ветеринарные препараты, перевязочные средства, вспомогательные материалы и тара, а другие средства — основные, транспортные и т. д. учитываются бухгалтерией лечебного учреждения.

### **5.2.3. ПЛАНИРОВАНИЕ В ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКЕ**

Внебюджетные аптеки, функционирующие в условиях полной хозяйственной самостоятельности и самофинансирования, планируют развитие на перспективу (3–5 лет) и ведут краткосрочное планирование (на 1 год), закладывая в планы: объем товарооборота; прибыль; укрепление материальной базы (основные средства); совершенствование технической оснащенности; укрепление кадрами и расширение сферы услуг.

Основа финансового развития аптеки — реализация (продажа) готовых лекарственных средств и лекарственных форм, товаров ветеринарного назначения и оказание услуг с последующим использованием полученных денежных средств для:

- налоговых отчислений, включая пенсионный фонд и фонд социального развития;
- расчетов с кредиторами (коммерческий и другие банки);
- расчетов с вышестоящей организацией (акционерное общество, компания, фирма);
- увеличения фонда оплаты труда;
- увеличения уставного фонда;
- покрытия других расходов, не включенных в издержки.

**План развития аптеки** составляют по разделам и показателям.

*Общий товарооборот и сфера услуг.* Этот раздел предусматривает показатели приобретения лекарственного сырья и реализации годовой продукции аптеки, товаров ветеринарного назначения и услуг. При составлении годового плана из показателей перспективного проводят дифференциацию по кварталам, а возможно — по месяцам. В общий товарооборот включают нормативы товарных запасов, естественной убыли лекарственных средств и другие показатели товарооборота.

*Финансовый план.* Он включает общий объем доходов, кредитные поступления, издержки, различные виды зарплат, расходы, не включенные в издержки, распределение прибыли. Финансовый план

тесно увязан с другими разделами плана развития аптеки. Так, план доходов должен быть взаимосвязан с объемом реализации товаров и услуг.

*Развитие материально-технической базы и социальной сферы.* Этот раздел предусматривает развитие основных средств — строительство, реконструкция, приобретение зданий, сооружений, помещений. Средства для выполнения этого раздела плана — фонд производственного и социального развития, кредиты банка, резервы вышестоящей организации.

*Социальное развитие.* Оно связано с укреплением кадрового состава, повышением его квалификации, снижением текучести. В современных условиях повышаются требования к кадрам учреждения — высокая производительность труда, укрепление трудовой дисциплины, творческая инициатива.

*План по труду.* Он включает: фонд оплаты труда (по кварталам года), численность сотрудников управленческой и производственной сферы. В план по труду включают мероприятия по совершенствованию организации труда, механизации и автоматизации ручного труда. Численность и должностные оклады сотрудников внебюджетной аптеки зависят от объемов производства, квалификации и производственной целесообразности. В бюджетной сфере оплату труда формируют на основании установленного разряда единой тарификационной сетки.

Составление плана основано на глубоком анализе развития учреждения за предшествующий период (до 5 лет). При составлении его используют различные методы и приемы экономического анализа.

**Методы планирования.** К ним относятся: балансовый, нормативный, экономической эффективности, эксперимента, математические с использованием ЭВМ и компьютеров.

*Балансовый метод* связан с совершенствованием балансовых связей между товарооборотом и товарными запасами, товарооборотом и издержками, товарооборотом и основными средствами и т. д. Этот метод связан с финансовым планом, основанным на балансе доходов и расходов.

*Нормативный метод* предусматривает использование в планировании научно разработанных нормативов на все виды деятельности аптеки.

*Метод экономической эффективности* основан на экономико-математическом моделировании планируемых видов деятельности.

*Метод эксперимента* связан с использованием опыта других аптечных учреждений, особенно по организации труда сотрудников.

*Математические методы с использованием ЭВМ и компьютеров* позволяют создавать экономико-математические модели и программы по формам учета и расчета статей баланса учреждения.

**Экономический анализ.** Методы планирования позволяют всесторонне подойти к экономическому анализу планируемых мероприятий, предупреждая недочеты в деятельности учреждения, изучить их причинно-следственные связи и своевременно устранить возникшие в процессе работы.

Экономический анализ позволяет определить скрытые резервы развития производства и учреждения.

Анализу может подлежать вся деятельность аптеки или конкретных видов (участков) производственного процесса. Показатели оперативного (неполного) анализа позволяют принимать меры по устранению ошибок, недочетов в работе на определенном участке производства, а глубокого экономического анализа (полного) — вносить коррективы в действующие планы и строить перспективное планирование.

Экономический анализ проводят, используя различные способы и приемы, например сравнения, группировку, цепную подстановку, балансовую увязку, графическое изображение, корреляционно-регрессивный анализ.

*Способ сравнения* считают основным. Сравнивают планируемые показатели с прошлыми, лучшими, средними данными этого же учреждения или другого, взятого за ориентир. При этом используют сопоставимые цифры (средние или условные).

*Способ группировки* сложнее проводить в конкретном учреждении, но он позволяет дать оценку конкретным показателям: розничному и оптовому товарообороту, издержкам, торговым наложениям, росту дебиторской или кредиторской задолженности и т. д.

*Способ цепной подстановки* определяет влияние конкретного показателя (например, кредитов банка) на совокупный экономический показатель. При этом в расчетах заменяют величину одного из планируемых показателей на его фактическую в данном учреждении. Все остальные показатели не меняются. Так, кредиты банка не всегда позволяют увеличить объем товарооборота, который во многом зависит от качества фармацевтической продукции и организации его реализации.

*Способ балансовой увязки* позволяет изучить элементы розничного и оптового товарооборота, установив зависимость каждого от многих других (запасов, поступления, реализации, выбытия, остатков товаров и др.).

Графическое изображение предусматривает геометрическое отображение функциональной зависимости. Это диаграммы, графики, картограммы и т. д.

*Корреляционно-регрессивный анализ* выявляет связи между показателями, не находящимися в функциональной зависимости.

В экономическом анализе применяют методы линейного программирования, теорию игр с использованием способов аналитической обработки цифровой информации.

*Метод линейного программирования* связан с решением линейных уравнений, когда между показателями существует функциональная зависимость. Этот метод позволяет выбрать оптимальный вариант решения плановых показателей, но связан с использованием программ вычислительной техники.

*Теория игр* предусматривает расчетные варианты организации производства (реализации товаров, охвата животноводства региона, оперативности обслуживания и т. д.), возможность использования которых определяется меняющимися обстоятельствами.

Практически все способы и методы, используемые в экономическом анализе, основаны на аналитической обработке цифровой информации с использованием различных вариантов:

- сравнение абсолютных величин (за конкретный период);
- сравнение относительных величин с выражением результата в коэффициентах, процентах (например, рост товарооборота, основных средств и др.);
- расчет доли конкретной части (например, издержек) в определении относительных величин структуры (например, объема товарооборота);
- определение относительных величин интенсивности, характеризующих распространение конкретного признака, показателя в анализируемых объектах (например, реализация препаратов на тысячу голов скота); определение индекса цен, являющегося относительным показателем изменения уровня цен с предшествующим периодом и влияющим на динамику таких показателей, как объемы товарооборота, торговые наложения, издержки обращения, рост товарных запасов и готовой продукции и т. д.;
- определение средних величин (арифметических, геометрических, хронологических), используемых в сравнительном анализе отчетных данных прошлых лет с данными базисного года или данными других аптек.

**Планирование по рецептуре.** Это одна из форм планирования товарооборота в аптеке, имеющая количественное и ценностное выра-

жение. Основу планирования составляют исходные показатели предыдущего периода, по отношению к которому предполагается увеличение объема производства на установленную величину. Этой величиной может быть или среднегодовой показатель за ряд лет, или заданный рост с учетом реальных возможностей. Предположим, что среднегодовой показатель роста объема поступающих в аптеку рецептов составил 4,5%, а в предыдущем году аптека обслужила 5500 рецептов, значит, составив пропорцию

$$\begin{array}{rcl} 5500 & - & 100\% \\ X & - & 104,5\% \end{array}$$

найдем, что необходимо планировать в следующем году поступление 5748 рецептов или округленно — 5750 рецептов. Важно в планируемом объеме рецептов установить удельный вес реализуемых готовых лекарственных форм (промышленных и из внутриаптечных заготовок), ускоряющих общий объем товарооборота. Принцип расчета готовых лекарственных форм в объеме всей рецептуры аналогичен.

Во вновь открываемых аптеках базовым вариантом расчета объема рецептуры служат показатели других аптек региона или показатели, вычисляемые путем умножения ожидаемого количества посещений ветеринарной клиники на расчетный коэффициент. Пример: городскую ветеринарную станцию в предыдущем году посетило 950 владельцев животных, всего за год больным животным было выписано 3710 рецептов, что составляет 3,9 рецепта на одно посещение, а среднегодовой рост посещений ветеринарной станции составляет, к примеру, 5,6%. Значит, в планируемом году будет

$$\begin{array}{rcl} 950 & - & 100\% \\ X & - & 105,6\% \end{array}$$

где  $X = 1003,2$ , или 1003, амбулаторных посещений ветеринарной станции. Умножая этот показатель на 3,9 (расчетный коэффициент рецептов на одно посещение), найдем, что объем рецептуры на планируемый год составит 3912.

**Планирование товарооборота.** Товарооборот — основной экономический показатель эффективности работы аптеки, связанный со скоростью обращения товаров. Он включает розничную и оптовую продажу товаров. Розничная торговля идет за наличный расчет, а оптовая — как за наличный, так и за безналичный расчет. Предварительно проводят анализ товарооборота, используя стоимостные, количественные, качественные и удельные показатели. Стоимостные, или денежные, количественные показатели связаны с влиянием на

объем товарооборота запасов товаров (на начало расчетного периода, их выбытия и запасов на конец периода); качественные — характеризуют движение групп товаров (из медикаментов, например антибиотиков; из лекарственных форм, например таблетированные препараты, и т.д.); удельные — расчеты на одного сотрудника, на оборачиваемость товаров в днях и др. При анализе товарооборота можно сравнивать абсолютные величины за несколько лет, относительные величины в процентах, изучать динамику движения товаров (за несколько лет) и т. д.

Результаты анализа товарооборота используют как расчетный материал для планирования заданий по реализации продукции и товаров аптеки на очередной период. При этом разрабатывают планы по розничному и оптовому товарообороту.

При планировании объема розничного товарооборота определяют динамику роста его и рассчитывают сумму товарооборота. Рассчитав среднюю величину ежегодного прироста розничного товарооборота (в процентах) и планируя его темпы роста, рассчитывают плановую сумму розничного товарооборота. При этом определяют показатели структурного состава товарооборота (продажа по рецептам, безрецептурная продажа, товары ветеринарного назначения и т. д.).

Оптовый товарооборот планируется так же, как розничный, на основе анализа показателей ряда лет. При этом устанавливают оптовый товарооборот за конкретные годы (4–5), ежегодный прирост оборота в сумме, ежегодный рост и прирост в процентах, а затем определяют плановый прирост и плановую сумму оптового товарооборота. При планировании оптового товарооборота учитывают объем и источники финансирования.

Планы по розничному и оптовому товарообороту составят общий товарооборот аптеки на планируемый период. При разбивке плана товарооборота по кварталам учитывают специфику реализации товаров по сезонам года (инсектоакарициды в большей степени реализуются в теплый период года, средства при гинекологической патологии — в зимне-весенний и т. д.).

Разработка планов по розничному и оптовому товарооборотам взаимодействует с планированием товарооборота по группам товаров, динамика движения которых в товарообороте имеет свою специфику. При анализе товарооборота методом балансовой увязки определяют товарооборот по каждой группе товаров, используя формулу

$$P = O_{\text{н}} + П - В - O_{\text{к}},$$

где  $P$  — объем реализации;  $O_n$  — остаток на начало периода;  $\Pi$  — поступление за отчетный период;  $B$  — выбыло (в руб.);  $O_k$  — остаток на конец отчетного периода.

Затем по сумме товарного запаса общего и по каждой группе находят удельный вес в процентах каждой группы в общем товарном запасе. Установив групповую структуру товарооборота за несколько лет, составляют расчетную таблицу для планирования товарооборота на предстоящий период. Аптека должна при составлении плана добиться увеличения удельного веса лекарственных средств в общем товарообороте и снижения объемов реализации малоценных, сопутствующих товаров (скребницы, щетки, хозяйственное мыло и др.).

В современных условиях в меньшей степени уделяют внимание планированию поступления товаров. При наличии финансовых средств (деньгами или на расчетном счете в банке) проблем для приобретения товаров нет. Укрепление финансовой стабильности функционирования аптеки — залог всеобъемлющего обеспечения товарами по срокам, ассортименту и количеству.

**Планирование торговых наложений.** Торговые наложения — основной источник возмещения затрат, повышения рентабельности и формирования фондов заработной платы, развития производства и социальной сферы. Многие факторы влияют на уровень торговых наложений: динамика движения оптовых и розничных цен, повышение роли отдельных групп товаров, производительность труда в аптеке.

Преимущественно товары в аптеку поступают по оптовым ценам их производителя или закупочным ценам при приобретении лекарственного растительного сырья у населения. Разница между оптовыми (закупочными) ценами и ценами реализации составляет торговое наложение, а также к нему относят наценку на оптовую цену. Так как большинство медикаментов аптека закупает по оптовым ценам, то создающаяся разница при установлении розничной цены на лекарственную форму составляет основу прибыли аптеки в результате торговых наложений. При наценке на оптовую цену для товаров, имеющих твердые преysкуранные цены (товары промышленного производства — инструменты, приборы, химические пленки, стеклянная посуда и др.), сама наценка будет торговым наложением.

Систему торговых наложений перед планированием изучают в динамике за ряд лет по важнейшим группам товаров. При этом учитывают объемы, стоимость и сроки завоза товаров, объемы реализации готовой продукции, себестоимость производимых в аптеке лекарственных форм и др.



На величину торговых наложений в аптеке влияют следующие факторы, которые учитывают при планировании:

- изменение объема товарооборота и состояние выполнения плана производства готовой продукции;
- изменение оптовых и розничных цен в торговой сети; колебания групповой структуры товарооборота (торговые наложения на лекарственные препараты выше, чем на предметы санитарии, гигиены и ухода за животными);
- внутригрупповые колебания товарооборота (они бывают от 5 до 80%).

Отчет о движении товаров по группам — основа решений по объемам торговых наложений. Кроме того, при планировании учитывают:

- фактический объем групп товаров, запланированных на следующий период (квартал, год);
- фактические торговые наложения по группам товаров за последние годы (от 1 до 5 лет);
- ожидаемые и фактические оптовые и розничные цены на лекарственные препараты и товары ветеринарного назначения в аптечной торговой сети;
- предлагаемые изменения ассортимента товаров, закупаемых аптекой.

Однако не только торговые наложения формируют доходную часть финансового плана. Источниками дохода могут быть:

- наценки при переоценке товаров (за счет увеличения стоимости фасовочных работ, затрат на стерилизацию лекарственных форм и внедрение низкотемпературных режимов хранения готовой продукции);
- снижения расходов по закупке лекарственного растительного сырья при неизмененных розничных ценах реализуемых препаратов;
- средства от реализации излишков товаров, вскрытых при инвентаризации;
- средства от увеличения услуг (прокат оборудования, консультативная помощь владельцам экзотических животных, в том числе птиц).

**Планирование оборотных средств.** Оборотными средствами аптеки являются лекарственные средства и товары ветеринарного назначения, денежные средства (наличные и на расчетном счете в банке), вспомогательные материалы, малоценные и быстроизнашивающиеся предметы, топливо, строительные материалы, лабораторные животные и корма для них и т. д. Основу оборотных средств (по стоимости от 50 до 80%) составляют лекарственные препараты, поэтому важ-

но правильно оценивать и планировать товарный запас, который может быть текущим (равномерным, обеспечивающим торговый оборот), сезонным (кормовые добавки в большем объеме реализуются в зимне-весенний период) и целевого назначения (средства для синхронизации охоты у животных, вакцины для профилактики острых инфекций и т. д.). Запасы формируются при розничной торговле, в подотделе хранения, на складах и базах, в пути. Оплаченные и отгруженные товары, но не поступившие в аптеку, считаются запасами. Колебания товарных запасов определяют эффективность работы учреждения. Размер товарных запасов должен соответствовать объемам реализации продукции и не вызывать состояния затоваривания. Все факторы, влияющие на оборачиваемость товаров в аптеке, можно объединить в организационные (скорость поступления, включения в процесс, прогрессивные методы работы, информационное оповещение о новинках и т. д.), технологические (наличие оборудования для массового производства лекарственных форм, внедрение в ассортимент новых лекарственных форм и др.) и финансовые (дебиторская задолженность, кредиты банка, реализация в мелкорозничной торговой сети и др.). Рентабельность работы аптеки определяет скорость оборачиваемости товаров, с увеличением ее снижаются расходы на продвижение товаров от поставщика до потребителя и наоборот. Оборачиваемость товаров оценивают по количеству оборотов среднего запаса в общем товарообороте (рассчитывают по формуле: общий товарооборот делят на среднегодовой товарный запас) и по количеству дней на один оборот товарного запаса (рассчитывают по формуле: 360 дней делят на количество оборотов товарного запаса).

С учетом установленного в аптеке планового норматива товарного запаса в днях и запланированного объема товарооборота (на год, квартал) планируют товарный запас.

Только сокращением времени оборачиваемости товаров, не допуская затоваривания и наличия сверхнормативных запасов, можно повысить рентабельность аптечного производства.

Финансирование движения оборотных средств осуществляется за счет собственных резервов, имеющихся на расчетном счете в банке, а также банковских кредитов (краткосрочных, долгосрочных, целевых) и спонсорской поддержки при внедрении новых технологий.

**Планирование трудовых затрат.** Оно связано с планированием по труду и его оплате. Планирование по труду связано с установлением плановой суммы фонда оплаты труда, плановой численности сотрудников, в том числе с учетом профессионального и квалификационного состава. Исходя из установленного фонда оплаты труда, составляют

штатное расписание в зависимости от квалификации (наличия категории у фармацевтических работников или ученой степени, высшего или среднего специального образования, стажа работы и т. д.) по сетке разрядов без соблюдения средних окладов и без учета соотношения численности категорий работников (высшее, среднее образование и др.).

Аптека сама анализирует показатели по труду и, стремясь совершенствовать производственный процесс, вносит коррективы в штатное расписание, выявляет резервы повышения производительности труда, формирует планы экономического и социального развития учреждения. Производительность труда в аптеке определяется суммой товарооборота, приходящегося на одного среднесписочного работника, или отношением совокупного дохода (без учета затратного механизма) к среднесписочному составу аптеки. Среднесписочную численность сотрудников определяют сложением численности их на начало и конец месяца с последующим делением пополам, среднеквартальную — сложением трех среднемесячных численностей и делением их на 3 и т. д. Взяв отчетные данные по товарообороту и разделив сумму его по итогам месяца, квартала или года на среднесписочную численность сотрудников за этот период, получим показатель производительности труда.

На производительность труда влияют многочисленные факторы (плотность использования рабочего времени, трудоемкость производственных процессов и т. д.). Изучение роли этих факторов позволяет предотвратить ошибки и вскрыть резервы при планировании трудовых затрат. Трудозатраты находят отражение в едином фонде оплаты труда, который является остатком хозрасчетного дохода после образования из него фонда производственного и социального развития.

Единый фонд оплаты труда является суммой фонда оплаты труда, объединенной с суммой оплаты труда за услуги, оказываемые сотрудникам аптеки сверх плановых трудозатрат. Единый фонд оплаты труда может пополняться средствами вышестоящей организации, спонсорской поддержкой, траншами конкурсов за право обслуживания животноводства зоны. Расходятся средства единого фонда оплаты труда по смете. В смету входят расходы по заработной плате, премии, вознаграждения, поощрения, размеры которых определяют в зависимости от эффективности, количества и качества труда. При нехватке средств в едином фонде оплаты труда могут быть выделены средства из резерва фонда оплаты труда вышестоящей организации, из средств спонсорской поддержки или из средств финансового резерва аптеки (на возвратной основе).

В пределах плана по труду и фонда заработной платы аптека формирует штат сотрудников. При планировании штата сотрудников важно предусмотреть, чтобы прирост товарооборота обеспечивался за счет имеющейся численности работников. Нельзя допускать снижения товарооборота на одного работника, то есть снижения производительности труда сотрудников. Стабильность роста производительности труда достигается совершенствованием технической оснащенности трудового процесса, внедрением новых технологий в фармацевтическую практику, совершенствованием структуры управления. Аптека организует производственный процесс: с использованием обоснованных норм труда на рабочих местах, выполнением возрастающих объемов работ с относительно меньшей численностью сотрудников; проводя аттестацию и рационализацию рабочих мест, добивается ликвидации излишних рабочих мест; на основе гибких графиков работы сотрудников; совершенствуя оплату труда и повышая материальную заинтересованность сотрудников. План по труду и оплате труда направлен на выполнение закона экономического развития производства — рост производительности труда работающего должен опережать рост его заработной платы.

**Планирование издержек производства.** Это необходимая часть производственного процесса, связанная с расходами: на хранение готовой продукции и товаров ветеринарного назначения в самой аптеке; транспортными — доставка товаров в аптеку, потребителю, в аналитическую лабораторию и др.; при переработке лекарственного сырья в лекарственные формы; рекламу и информацию в печати и т. д. Снижение издержек — это рост рентабельности производства, однако без издержек не существует производства, поэтому в функционирующем производственном процессе должен быть режим экономии издержек. На рост издержек влияют: медленная оборачиваемость товаров, рост их номенклатуры, короткие сроки хранения ряда лекарственных препаратов, необходимость ряда технологических операций (использование электроэнергии не только однофазного, но трехфазного тока — дистилляторы, автоклавы и др., механическая мойка посуды и др.), завоз товаров из отдаленных мест производства, реализации и др.

Издержки оцениваются в абсолютной сумме расходов и в процентах суммы издержек к общему товарообороту: сумму издержек разделить на общий товароборот и умножить на 100. Так определяют уровень издержек, по которому планируют, нормируют и анализируют эффективность как всего производственного процесса, так и отдельных его составляющих. В ветеринарных аптеках издержками

можно считать: расходы по завозу товаров любым транспортом; наценки, уплаченные производителю или поставщику товаров; расходы по оплате труда; расходы на аренду зданий, помещений, транспорта и др.; амортизацию основных средств; отчисления в ремонтный фонд; износ одежды и малоценного инвентаря; расходы на хранение, переработку и упаковку товаров; расходы на рекламу; проценты по банковским кредитам; естественную убыль при хранении, перевозке и переработке товаров; расходы на тару; необоснованную дебиторскую задолженность; сверхнормативные расходы при переработке лекарственного сырья.

Любые виды издержек учитывают, а при невозможности их устарения — планируют. В формах учета (аналитического, синтетического, в накопительных и оборотных ведомостях) издержки отражают в стоимостном выражении. При анализе роста издержек учитывают влияние ряда факторов: не зависящих от производственной деятельности аптеки (инфляция, рост цен на товары и тарифов на перевозки, пересмотр арендных ставок и др.) и зависящих от финансово-хозяйственной деятельности аптеки (выполнение плановых объемов производства, рациональное использование основных и оборотных средств в целом и по группам товаров, соблюдение финансовой дисциплины и др.).

Издержки, связанные с товарооборотом, делятся на условно-переменные (транспортные расходы повышаются или понижаются, заработная плата, естественная убыль товаров и др.) и условно-постоянные (арендная плата, расходы на ремонт, проценты по кредитам и др.). При планировании издержек учитывают также факторы, повышающие (рост квалификации сотрудников, дизайнерское оформление помещений, внедрение новых технологий и др.) и понижающие (рост товарооборота и объемов производства, повышение качества фармацевтической продукции, увеличение объемов реализации готовых лекарственных форм промышленного производства и т. д.) издержки.

Используя статистико-экономические методы анализа (статистических группировок, анализа динамических рядов, корреляционных исследований и др.), учитывают и планируют как издержки в целом, так и дифференцированно по статьям расходов, устанавливая не только объем, но и необходимость, законность дополнительных расходов, влияющих на рентабельность производства. Постатейный учет издержек позволяет не только сформировать их общий объем в финансовом балансе и план предприятия на очередной период деятельности, но главное — устранить издержки, снижающие эффективность рабо-

ты предприятия, предотвратить рост издержек, зависящих от финансово-хозяйственной деятельности предприятия.

**Планирование хозяйственной и финансовой деятельности.** Хозяйственная и финансовая деятельность аптеки направлена на выполнение плана товарооборота, связанного с реализацией лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения, оказанием услуг, соблюдением фармацевтического и санитарного порядка, расширением зоны и качества обслуживания владельцев животных.

Хозяйственно-финансовую деятельность аптечные учреждения строят или на нормативном распределении полученной прибыли, или на нормативном распределении дохода.

При нормативном распределении полученной прибыли из полученной выручки за товары и услуги аптеки возмещаются все виды затрат (издержки), включая и заработную плату. Из оставшейся прибыли аптека расплачивается с налоговым ведомством, с банком за кредиты, с другими организациями. Оставшиеся в аптеке средства распределяют по плану в фонд развития производства, социального развития, материального поощрения и финансовый резерв. После получения торговой прибыли (разница между торговыми наложениями и издержками) рассчитывают уровень прибыли (рентабельность производства) по процентному отношению торговой прибыли к товарообороту:

$$P = (\Pi \cdot 100) : T,$$

где  $P$  — уровень рентабельности;  $\Pi$  — прибыль;  $T$  — товарооборот в розничных ценах.

Уровень рентабельности рассчитывают к основным и оборотным средствам (торговая прибыль на 1 руб. основных и оборотных средств). Уровень рентабельности выше при высокой оборачиваемости запасов товароматериальных ценностей. Рассчитав уровень рентабельности по отношению к сумме издержек, аптека анализирует величину торговых скидок, особенно в зависимости от торговых групп товаров. Финансовая деятельность завершается получением прибыли и убытка. Прибыль отражается в пассиве финансового баланса и является источником финансирования аптеки, а убыток — в активе баланса, увеличивая затратную часть финансового плана. Однако торговая прибыль не всегда свидетельствует о финансовом благополучии. Если она получена за счет неплановых доходов (штрафы с поставщиков, списание государством или вышестоящей организацией кредиторской задолженности, спонсорская поддержка и др.), то рентабельность аптеки будет условной.

Позитивно на рост рентабельности влияют:

- перевыполнение плана товарооборота, особенно групп товаров повышенного спроса и быстрой оборачиваемости;
- снижение уровня издержек (за счет предотвращения порчи и боя товаров, снижения штрафов, уменьшения убытков от списания дебиторской задолженности, хищений, растрат и др.);
- увеличение уровня услуг населению.

При нормативном распределении дохода из выручки от реализации товаров и услуг возмещают все материальные затраты, и из остающегося валового дохода аптека рассчитывается с налоговым ведомством, банками, вышестоящими организациями. Остающиеся средства составляют хозрасчетный доход, из которого формируют фонды производственного и социального развития и фонд оплаты труда. Итак, доход представляет собой разницу между валовым доходом (торговые наложения) и затратами (издержки без оплаты труда). Только после анализа всех источников валового дохода за предшествующий и текущий годы определяют плановый доход на предстоящий период. Распределение планового и фактического хозрасчетного дохода по фондам (производственного и социального развития, оплаты труда, резервного) определяет деятельность аптеки на предстоящий период. После планирования объемов фондов по каждому из них составляют сметы расходов, учитывающие многосторонние варианты развития самой аптеки и взаимодействия ее с другими предприятиями и организациями.

Таким образом, финансовый план ветеринарной аптеки основан на глубоком анализе хозяйственно-финансовой деятельности в предшествующий период и расчетах, определяющих перспективы развития на новый планируемый период.

## 6. ОСНОВЫ МАРКЕТИНГА ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

### 6.1. ПОНЯТИЕ О МАРКЕТИНГЕ

Лекарство в экономическом понимании — это товар, правда, товар особый, но тем не менее ему присущи все свойства, которые присущи любому продукту, произведенному как для себя, так и для продажи. Поэтому и лекарственное средство подвержено всем экономическим законам рынка, а также маркетингу.

По определению Ф. Котлера (1990), маркетинг (*англ.* market — рынок и -ing — окончание, означающее действие) переводится как «деятельность, связанная с рынком». Однако суть этого понятия гораздо шире.

Не вдаваясь в терминологические споры, выделим главные характеристики маркетинга: «маркетинг — вид человеческой деятельности, направленный на удовлетворение нужд и потребностей путем обмена»; интеграция усилий всех участников рынка на взаимовыгодной основе для формирования и удовлетворения спроса.

Итак, маркетинг — это комплексно-системный подход к решению проблем рынка, охватывающий все стадии движения товара: от изучения потребностей и спроса, разработки программ производства изделий и оказания разного рода услуг, связанных с продажей и потреблением, вплоть до организации послепродажного обслуживания и утилизации вышедших из употребления изделий.

Маркетинг возник как система организации и управления производственно-сбытовой и торговой деятельностью капиталистических предприятий на рубеже XIX–XX вв. и ориентирован на требования покупателей. Учет потребностей, вкусов, покупательских предпочтений есть основная особенность маркетинга, отличающая его от подходов, ориентированных чаще всего на нужды производства, а не на нужды потребителя.



Типичным примером производственной ориентации являлась, да и сейчас является наша промышленность, где до сих пор руководствуются выполнением плана как главным показателем финансово-хозяйственной деятельности.

За долгие десятилетия приоритет валовых, количественных показателей в оценке работы, гигантомания и ведомственный монополизм, исключающий возможность выбора, обернулись созданием хозяйственного механизма, страдающего целым «букетом» недугов. Воспроизводящая самое себя, наращивающая затраты экстенсивная экономика лишена гибкости, мобильности и действенных стимулов, чтобы идти вровень с научно-техническим прогрессом, сделать главным критерием качество, а ориентиром — запросы покупателей.

Маркетинговый подход охватывает широкий круг операций по воздействию на потребителя, что и определяет конкретные особенности конкурентной борьбы за рынки сбыта. Используя специальную технику анализа причинно-следственных связей в сфере рынка, находя соответствующую информацию о потребностях, спросе, предпочтениях, вкусах потребителей, предприятия и организации создают на основе маркетинговой концепции экономические, организационные, технические и социальные предпосылки для формирования покупательских намерений на тот или иной товар или услугу.

Еще совсем недавно, в доперестроечные времена, вопрос обеспечения лекарственными средствами у нас решался сравнительно просто — снабжение ветеринарными препаратами осуществлялось через систему Зооветснаб. Других источников приобретения лекарственных средств для лечения животных, особенно в ветеринарных учреждениях (ветстанциях, ветучастках, ветпунктах), практически не было. Даже приобретение медикаментов из медицинских аптек было затруднено из-за ограничения финансовых возможностей ветучреждений. Поэтому снабжение было планированным по заявкам и, естественно, в ограниченном ассортименте. В силу этого большинство ветспециалистов не знали и не помышляли ни о каком маркетинге.

Маркетинг представляет собой комплекс мер по изучению всех вопросов, связанных с процессом производства и реализации продукции: исследование продукта (услуги, работы); анализ объема товарооборота предприятия, изучение рынка, форм и каналов товародвижения; конкурентоспособность товара; исследование мотивов поведения покупателя, рекламной деятельности; разработка эффективных способов продвижения товаров; стимулирование сбыта.

Все это формирует функции и содержание маркетинга, что позволяет дать ему следующее определение: **маркетинг** — это ком-

плексная система организации производства и сбыта товара или оказания услуг, основанная на предвидении и удовлетворении спроса потребителя. Иными словами, маркетинг — это планирование и воплощение замысла, ценообразования, продвижения идей, товаров и услуг посредством обмена, удовлетворяющего цели отдельных лиц и организации. Он неразрывно связан с такими понятиями, как нужда, потребность, запрос, обмен, спрос, предложение, коммерческая сделка.

**Концепция маркетинга** — это ориентированная на потребителя, интегрированная целевая философия предприятия, фирмы, организации, предпринимателя.

Концепция маркетинга исторически претерпела много изменений. В начале XX в. — в период зарождения маркетинга как науки, когда произошла индустриальная революция, в концепции маркетинга преобладал подход, состоящий из управления производством и реализацией продукции. Эта концепция получила название *«концепция производственной ориентации»*. Она ориентирована на ситуации, когда спрос на товар превышает предложение и необходимо изыскать способ увеличения производства или когда себестоимость товара слишком высока и надо найти способы снизить ее.

Наряду с разработкой путей совершенствования производства маркетинг большое внимание уделяет совершенствованию товара, улучшению его качества, эксплуатационных характеристик с целью привлечения большого числа покупателей. Эта концепция получила название *Концепция товарной ориентации*. Концепция, направленная на интенсификацию коммерческих услуг, получила название *Концепция бытовой ориентации*.

В основе этих концепций заложен принцип: сначала производит-ся товар, а затем идут активные поиски потребителей.

Позднее, с 1960-х гг., стал создаваться рынок, направленный на запросы потребителя (организации, человека). Эта концепция стала называться *Концепция чистого маркетинга*.

**Концепция маркетинга предприятия.** Не овладев методами маркетинга своей продукции, предприятие может не выдержать конкуренции. Как работать с потребителем, как оценить конкурентов, как определить преимущества своего товара, как правильно выбрать сегмент рынка, сферу хозяйственной деятельности? На эти вопросы и должен дать ответы маркетинг предприятия.

Различают три концепции маркетинга предприятия.

1. *Концепция продукции.* Основана на действии закона спроса, который исходит из того, что покупатели предпочитают покупать товар

по низким ценам. Следовательно, предприятие должно концентрировать свое внимание на повышении эффективности производства, снижении его издержек.

2. *Концепция товара.* Суть концепции — повышение качества товара и расширение его потребительских свойств. Задачи службы маркетинга состоят в управлении качеством товара и ценообразованием с учетом платежеспособности покупателей.

3. *Концепция продаж.* Состоит в совершенствовании продвижения товаров на рынок: стимулирование продаж, активный поиск своего покупателя, формирование послепродажного обслуживания.

**Экономические принципы маркетинга** представляют собой обобщения, выведенные относительно реального поведения людей, предприятий и организаций, и служат основополагающим началом в производственно-хозяйственной, финансовой и коммерческой деятельности. Основными принципами маркетинга являются:

- максимальное приспособление производства продукции и всей производственно-сбытовой деятельности производителя к требованиям рынка;
- учет потребностей потребителя, условий предпринимательской деятельности, состояния и динамики роста;
- активное воздействие на спрос различными методами, не противоречащими антимонопольному закону;
- принятие стратегических решений по мере обнаружения проблемы сбыта (ситуационное управление);
- наличие многовариантности решения возникающих проблем сбыта;
- ориентация на обеспечение долгосрочного коммерческого успеха;
- проявление маркетинговой инициативы как формы управления производством и сбытом продукции.

**Комплекс маркетинга** представляет собой сочетание взаимосвязанных элементов маркетинга, воздействующих на спрос товара и обеспечивающих желательную реакцию рынка. Все эти элементы объединены в четыре группы: товар (услуга); цена; распределение (сбыт); стимулирование (продвижение).

Принципы и комплекс маркетинга применимы для всех сфер деятельности производственных и непроизводственных структур. В каждой из них есть область их использования. Поэтому принципы и элементы комплекса маркетинга полезны экономистам, финансистам, инженерам, консультантам по управлению, научным сотрудникам, работникам торговли, врачам, юристам и учителям.

Комплекс маркетинга реализуется через систему маркетинговых коммуникаций: рекламу, стимулирование сбыта, распространение разъяснительных материалов, информацию и оценку реакции общественности на товар (услугу), спонсорство, дизайн, отклики прессы, систему содействия, продажи.

*Факторы комплекса.* Комплекс маркетинга включает внешние и внутренние факторы. К внешним факторам относятся:

- факторы окружающей среды (факторы макросреды); физическая среда (природные ресурсы, экология, энергоресурсы);
- политическая система и правовое регулирование экономической системы (законодательство, регулирующее экономическую деятельность; общественные движения по защите окружающей среды);
- демографическая среда (состав населения по полу, возрасту, семейному положению);
- социально-культурная среда (традиции населения, материальное положение, экономическая культура);
- конъюнктура рынка — результат взаимодействия различных факторов, определяющих в каждый момент времени положение на рынке (спрос, предложение, цена товара); конкуренты;
- потребители (фирмы, организации, отдельные покупатели). Внешние элементы комплекса маркетинга очень динамичны, могут изменяться самым неожиданным образом.

Основными внутренними факторами (факторы микросреды) функционирования предприятия являются:

- система управления предприятием (службы предприятия); поставщики — компании, фирмы, предприятия, обеспечивающие производителя материальными ресурсами;
- маркетинговые посредники — торговые посредники; клиентура (типы клиентурных рынков: потребительский, рынок производителей, рынок промежуточных продавцов; рынок государственных учреждений, международный рынок);
- конкуренты (изучение конкурентов, чем они привлекают покупателей);
- контактные аудитории. Контактная аудитория — это группа людей, которая проявляет интерес к товару предприятия (финансовые круги, средства информации, государственные и общественные организации).

Комплекс маркетинга в обобщенном виде можно представить условно названным комплексом четырех *P*: *Product* (продукт); *Price* (цена); *Place* (место продаж); *Promotion* (продвижение).

**Цели маркетинга.** Основой маркетинговой деятельности являются ее цели. Под целями понимают определенный количественный или качественный результат, которого следует достигнуть к определенному моменту времени. Исходя из этого цели маркетинга — определенное (желаемое) состояние результатов деятельности объекта.

Цели маркетинга должны формулироваться так, чтобы их можно было выразить количественно. Например, к концу года повысить долю товара на рынке с 15 до 20% или получить 20% прибыли. Чем четче сформулирована и доведена до каждого работника цель, тем больше пользы принесет служба маркетинга.

*Виды целей.* В маркетинге цели объединяют в пять групп:

- 1) рыночные (доля на рынке, завоевание рынка, выявление перспективных рынков);
- 2) маркетинговые (создание имиджа фирмы, мероприятия пабблик рилейшнз, объем продаж, объем прибыли, конкурентная борьба);
- 3) структурно-управленческие (совершенствование структуры управления);
- 4) обеспечивающие (ценовая политика, стимулирование сбыта, потребительские свойства товара, параметры товародвижения);
- 5) контроль деятельности.

Однако главная цель маркетинга — связать производителя и потребителя, помочь им найти друг друга.

*Требования к целям.* При разработке цели маркетинга руководствуются следующим. Цели должны быть как можно более простыми, мобилизующими, достижимыми.

К задачам, решаемым в сфере производства, относят комплекс задач, обусловленных управлением качеством продукции, анализом и поиском путей снижения издержек, а также требованиями соблюдения стандартов, законов и иных норм.

Задачами сферы сбыта продукции являются изучение конъюнктуры рынка и разработка мер воздействия на рынок (организация сбыта, торговли, рекламы).

**Маркетинговое управление** — это долгосрочное планирование и прогнозирование спроса, опирающееся на исследование рынка, товара, покупателей. Управление маркетингом включает стратегическое и оперативное управление. Процесс управления маркетингом состоит из анализа рынка, исследования и выбора целевых рынков, планирования стратегии и тактики маркетинга, организации выполнения и контроля за эффективностью управления маркетингом.

В управлении маркетингом применяется комплекс маркетинговых приемов, который в зарубежной литературе получил название



маркетинг-микс. Согласно этой концепции в комплекс маркетинга входят четыре направления: планирование развития рынка; ценообразование и кредит; продвижение на рынок; место на рынке (схема 2).

**Ценовая политика в маркетинге.** Цена как экономическая категория — это денежное выражение стоимости товара, предназначенное для непрямого измерения общественно-необходимых затрат рабочего времени на производство товара. В условиях рынка ценообразование является весьма сложным процессом, подвержено воздействию многих факторов. Маркетинговым службам предстоит в каждом случае выбирать ценовую политику.

Ценовая политика фирмы (предприятия) состоит в установлении на товары и услуги цен в зависимости от конъюнктуры на рынке, обеспечивающей намеченный объем прибыли и решение других стратегических и оперативных задач. При разработке ценовой политики следует получить ответы на следующие вопросы:

- какое место занимает цена среди средств конкурентов на сегментах рынка, где действует фирма;
- какой метод расчета цены следует принять;
- какой должна быть ценовая политика в отношении новых товаров; как должна изменяться цена в зависимости от жизненного цикла товара?

Ценовая политика оказывает долговременное влияние на коммерческие успехи фирмы. Поэтому прежде, чем разработать ценовую

политику, фирма должна проанализировать все факторы, влияющие на ценовую стратегию. К таким факторам относятся: спрос, ценовая политика государства, жизненный цикл товара, модель рынка, способы товародвижения, конкуренция, издержки, методы расчета цены, маркетинговая деятельность фирмы.

Ценовая политика представляет собой интегрированную систему, куда входят: взаимосвязь цен на товары в рамках ассортимента, использование специальных скидок и изменений цен, соотношение своих цен и цен конкурентов, методы формирования цен на новые товары.

**Стратегия ценообразования.** Важной составляющей ценовой политики следует считать разработку стратегии формирования цены.

Стратегия ценообразования должна быть увязана с общими целями фирмы на рынке. Такими целями фирмы могут быть: увеличение сбыта товаров, получение заданного или максимального объема прибыли, обеспечение процесса выживания, сохранение существующего экономического положения в борьбе с конкурентами, завоевание лидерства на рынке. Каждую из целей фирма выбирает исходя из определенных причин или ее финансового состояния.

На ценообразование влияют реальные издержки, качество и ценность товара для потребителя, различия между сегментами рынка или факторами спроса потребителей, возможные реакции конкурентов, маркетинговые цели. Формируя политику ценообразования, маркетологу следует дать ответ на следующие вопросы:

- какую цену желал бы заплатить за товар фирмы покупатель;
- как влияет на объем продаж изменение цены;
- каковы составляющие компоненты издержек;
- каков характер конкуренции в сегменте;
- каков уровень пороговой цены (минимальной, обеспечивающей безубыточность фирмы);
- какую скидку можно предоставить покупателям;
- повлияет ли на увеличение объема продаж доставка товара на дом и другие вопросы.

Таким образом:

1) цена является одним из важных элементов комплекса маркетинга, определяющим стратегию поведения фирмы на рынке;

2) различают несколько видов цен: мировые, внутренние, цены продавца, покупателя, рыночные, договорные, фиксируемые, регулируемые. Каждая из них имеет свою область применения;

3) политика ценообразования зависит от того, какую из четырех моделей рынка наметила фирма для реализации своего товара;

4) ценовая политика представляет собой интегрированную систему, куда входят методы формирования цены, место фирмы на рынке, стратегия ценообразования на различных этапах жизненного цикла товара, стратегия разработки нового товара. Ценовая политика определяется целями фирмы;

5) на политику ценообразования влияют стратегия ценообразования, жизненный цикл товара, уровень спроса, затраты на производство и реализацию товара, необходимость рекламы, транспортные расходы, ограничения цен со стороны государства;

6) ценовая дискриминация — это монополистическая практика установления разных цен на одинаковый товар.

## 6.2. СБЫТ ПРЕПАРАТОВ

**Задачи сбыта.** Сознательный выбор покупателем того или иного товара осуществляется по следующей классической схеме: осознание, знание, благожелательное отношение, предпочтение, убеждение, покупка. Для того чтобы покупатель выбрал товар фирмы, она и создает специальные службы коммуникаций. Совокупность маркетинговых решений, обусловленных коммуникативностью, называется продвижением товара. С этой целью и создается служба информации. В ее задачи входят объяснение свойств товара, характеристики продукции фирмы, ответы на вопросы покупателей.

Покупатель покупает не вещь или услугу, а их функции. Покупают способность удовлетворять одну или несколько потребностей. Следовательно, на рынке покупатель приобретает средства удовлетворения некоторых своих потребностей. А коли так, то надо покупателю иметь сведения о потребительских свойствах товара или услуги. Если на рынке такие товары предлагаются несколькими продавцами, то покупатель должен иметь информацию об их достоинствах и недостатках, чтобы сделать выбор. Помочь в этом ему призвана служба формирования спроса и стимулирования сбыта — ФОССТИС. Иными словами, под стимулированием сбыта понимают кратковременные побудительные меры поощрения покупки товара или услуги. В деятельности же службы различают коммуникационный (информирующий) и коммерческий эффекты.

**Комплекс стимулирования сбыта.** В комплекс стимулирования сбыта включают следующие четыре элемента: рекламу, публицити, персональные продажи, стимулирование продаж. Назначение комплекса стимулирования состоит в том, чтобы:

- представить новый товар, выйти на новый рынок;



- расширить знания потребителя о целях и способах использования товара;
- создать благоприятное представление о фирме (имидж), ее достижениях и клиентуре;
- позиционировать товар;
- поддерживать интерес к организации или товару; создать контакты с потребителями;
- информировать об изменении условий, представляющих интерес для покупателя;
- помочь работникам службы сбыта во время их переговоров с клиентами;
- противодействовать рекламе конкурентов.

Логика предпринимателя состоит в том, что, пока продукция не имеет сбыта (покупателя), ее вообще не надо начинать производить. Мероприятия по стимулированию сбыта обращены в основном к покупателю. Каждое из них выполняет определенную, только для него предназначенную функцию.

**Реклама.** Важная роль в комплексе сбыта принадлежит рекламе. Реклама — вид коммуникативной связи между производителем и потребителем. Рекламой называется любая оплаченная форма неличных представлений о товаре и продвижение этих сведений до его потребителя. Ее цель — стимулирование спроса или создание имиджа фирмы. Это коммерческая пропаганда потребительских свойств товара. С помощью рекламы в сознании потенциального покупателя формируется образ товара. Ничего не может произойти в бизнесе, пока что-то не продано. Реклама — это оружие сбыта. Для того чтобы завоевать рынок или хотя бы начать продажу товара, нужна реклама. Американский специалист по рекламе Р. Ривс в книге «Реальность в рекламе» приводит закон, который гласит: «Потребитель склонен запомнить из рекламного объявления только нечто одно: либо один сильный довод, либо одну сильную мысль». Поэтому в рекламе следует стремиться сконцентрировать все, что вы хотите сказать о товаре, в некий смысловой фокус — уникальное торговое предложение. Такое предложение должно включать следующие три элемента:

- 1) каждое рекламное объявление должно сделать потребителю какое-то предложение, специфическую выгоду;
- 2) предложение должно быть таким, какого конкурент либо не может дать, либо не выдвигает. Оно должно быть уникальным;
- 3) предложение должно быть настолько сильным, чтобы привести в движение всех возможных потенциальных покупателей вашего товара.

Даже те товары, которые предназначены для выполнения одних и тех же функций или имеющие одинаковые свойства, при внимательном их изучении обнаруживают большое количество различий либо между ними самими, либо между способами их употребления.

Однако при составлении рекламы специалисты рекомендуют помнить хотя бы о трех непреложных законах в рекламе:

1) при одинаковой рекламе более совершенный товар в конце концов выйдет победителем;

2) реклама стимулирует сбыт хорошего товара и ускоряет провал плохого;

3) рекламная кампания, подчеркивающая микроскопическое отличие, которое потребитель не в состоянии уловить, ускоряет провал товара.

В настоящее время имеются специальные фирмы по разработке рекламной кампании.

### **Основные моменты стимулирования сбыта**

1. Товародвижение начинается с момента окончания производства товара. Продвижение товара — один из четырех элементов комплекса маркетинга. Цель товародвижения — повышение спроса и увеличение объема продаж.

2. Функции товародвижения можно представить следующими блоками: формирование каналов сбыта, создание службы информации о товаре, стратегия ценообразования, изучение спроса.

3. В цепи каналов распределения могут быть задействованы фирменные магазины, торговые агенты, магазины оптовой и розничной торговли.

4. Основными средствами товародвижения являются реклама, стимулирование сбыта, пропаганда, персональные продажи.

5. Различают следующие виды рекламы: разъяснительная, пропагандистская, информационная, реклама товарной марки.

6. Стимулирование сбыта — это разнообразные способы влияния на потребителя и торговый персонал с целью увеличения спроса и объема продаж.

## **6.3. ИНВЕСТИЦИИ**

Создание нового товара невозможно без инвестиций. Инвестиции — затраты, осуществляемые в данный период времени с целью получения отдачи от них в последующем (будущем) периоде. Оценка эффективности инвестиций осуществляется с учетом дисконтирования (учетом фактора времени) потока доходов и затрат.

*Дисконтирование* — приведение эффекта или затрат, предполагаемых в будущем, к моменту осуществления инвестиционного проекта. Обычно в условиях сделки за период времени принимается год, а величину приведенных затрат вычисляют по схеме простых или сложных процентов. Приведение с помощью простых процентов используют в практике банковских расчетов за краткосрочный период времени (менее года). За более продолжительный период — по схеме сложных процентов по объявленной годичной ставке. Основными вопросами в разработке плана инвестиций являются:

- сколько нужно средств для создания нового продукта;
- откуда намечается получить эти средства;
- когда следует ожидать полного возврата вложенных средств и получения инвесторами дохода на них?

Источников может быть несколько. Финансирование через кредиты — такой способ предпочтителен для проектов, связанных с расширением производства на уже действующих предприятиях. С одной стороны, от таких предприятий банк не будет требовать повышенной платы за кредит, так как риск вложений здесь не слишком велик, а с другой — не составит проблемы найти материальное обеспечение кредита: в качестве него могут выступить уже имеющиеся активы. Вторым источником может быть привлечение средств партнеров (акционеров), выпуск акций или облигаций. Оценка возможности и эффективности такого шага может быть обоснована специальными экономическими расчетами. Третьим источником может служить обращение в лизинговую фирму. Такой способ может быть использован в случае недостатка собственных средств для приобретения оборудования, необходимого для нового продукта. *Лизинг* в переводе с английского означает «аренда». Суть его состоит в том, что он позволяет осуществлять финансирование сделок по использованию движимого и недвижимого имущества через аренду. Кратко лизинг можно охарактеризовать так: это торгово-финансовая операция, при которой лизинговая фирма (арендодатель) в соответствии с пожеланиями и специализацией арендатора покупает у фирмы-производителя определенное имущество (оборудование) и передает его за плату арендатору на определенный срок. Формы экономических отношений между арендатором и лизинговой фирмой многообразны.

1. Все процессы и явления опосредованы временем, органически с ним взаимосвязаны. Любые их динамические характеристики так или иначе выражаются через время и, наоборот, эффективность использования времени как специфического ресурса оценивается через результативность совершаемых процессов. В этом контексте говорят о явлении, называемом «фактором времени», и необходимости учета при обосновании многих решений и производственно-хозяйственной, коммерческой и финансовой деятельности.

2. Исследование тенденций развития рынка, изменений его состояния невозможно без рассмотрения разнообразных рыночных индикаторов в динамике. Поэтому многие параметры, характеризующие временной ряд уровней какого-либо признака (коэффициенты роста и прироста, темпы роста и прироста, дисконт и др.) находят широкое применение при решении маркетинговых задач.

3. Существенная роль при выработке решений менеджерами и маркетологами отводится прогнозированию. Без прогноза спроса и уровня цен, без оценки будущего положения фирмы и конкурентов невозможно выработать рациональную маркетинговую стратегию. Используемые для этой цели методы прогнозирования отличаются преимущественно видом прогностической модели, с помощью которой по ретроспективным данным стремятся получить прогнозную оценку некоторого показателя. Основным учитываемым в этих моделях фактором является время, характер влияния которого на прогнозируемую величину на различных временных интервалах проявляется по-разному (линейные, нелинейные, циклические тренды).

4. Многие маркетинговые решения имеют сравнительно длительное «последствие». Поэтому при оценке их экономической целе-

сообразности не обойтись без учета фактора времени. Изменение во времени «цены» самой единицы времени делает несопоставимыми между собой разновременные потоки затрат и доходов. Это обстоятельство требует специальных приемов приведения этих потоков к одному моменту времени, что находит отражение в динамических оценочных критериях (чистая приведенная дисконтированная стоимость, внутренняя норма рентабельности и др.).

5. Выбор метода экономической оценки инвестиций и принятие решения в части места их вложения является в мировой практике прерогативой предпринимателя с учетом мнения собственника капитала. И хотя внешне критерии инвестиций отличаются друг от друга, однако внутренне все они взаимосвязаны. Поэтому вывод о целесообразности или нецелесообразности данной инвестиции получается, как правило, однозначным независимо от выбранного критерия.

Вполне понятно, что при производстве, хранении и реализации лекарственных средств, кроме кратко изложенных основных принципов маркетингового искусства, учитываются специфические особенности. Более того, расширяются рамки маркетинга как науки, поскольку ветеринарный фармацевт или ветеринарный врач, совмещающий эту работу, должен еще задумываться и о наиболее рациональных способах применения лекарственных средств и многих других вопросах, обеспечивающих эффективность лечебных мероприятий.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

---

## **ПРАВИЛА ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВЫХ ДОБАВОК**

1. Правила государственной регистрации лекарственных средств для животных и кормовых добавок (далее — Правила) разработаны в соответствии с Законом Российской Федерации от 14 мая 1993 г. № 4979-1 «О ветеринарии», Федеральным законом от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах», Положением о Министерстве сельского хозяйства Российской Федерации, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 28 июня 2004 г. № 315 и Положением о Федеральной службе по ветеринарному и фитосанитарному надзору, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 327.

2. Правила устанавливают единую процедуру государственной регистрации отечественных и зарубежных лекарственных средств для животных (далее — лекарственные средства) и кормовых добавок (далее — добавки), за исключением кормовых добавок, полученных из генноинженерно-модифицированных организмов.

3. Установленный Правилами порядок государственной регистрации лекарственных средств и добавок является обязательным для выполнения юридическими и физическими лицами, осуществляющими производство, реализацию, использование, а также ввоз на территорию Российской Федерации лекарственных средств и добавок.

4. Государственной регистрации подлежат:

новые лекарственные средства;

новые добавки;

новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных средств; новые комбинации зарегистрированных ранее добавок;

лекарственные средства, зарегистрированные ранее, но произведенные в других лекарственных формах, или с новой дозировкой, или с другим составом вспомогательных веществ;

добавки, зарегистрированные ранее, но произведенные в других формах, или с новой дозировкой, или с другим составом вспомогательных веществ;

воспроизведенные лекарственные средства;

воспроизведенные добавки.

5. Государственную регистрацию лекарственных средств и добавок проводит Россельхознадзор на основании заключения Федерального государст-

венного учреждения «Всероссийский государственный Центр контроля качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (далее — ФГУ «ВГНКИ») в течение шести месяцев со дня подачи регистрационных документов и данных, предусмотренных настоящими Правилами.

6. Для государственной регистрации лекарственного средства или добавки Заявитель представляет в Россельхознадзор следующие регистрационные документы и данные:

заявление о государственной регистрации лекарственного средства или добавки;

юридический адрес организации — производителя лекарственного средства или добавки;

названия лекарственного средства или добавки, включая международное непатентованное название, научное название на латинском языке, основные синонимы;

оригинальное название лекарственного средства или добавки, если оно зарегистрировано как торговый знак в соответствии с законодательством Российской Федерации о торговых знаках, знаках обслуживания и наименованиях мест происхождения товаров;

перечень компонентов, входящих в состав лекарственного средства или добавки, их количество;

инструкцию по применению лекарственного средства или добавки, оформленную в соответствии с требованиями Федерального закона от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах»;

сертификат качества лекарственного средства или добавки;

данные о производстве лекарственного средства или добавки;

методы контроля качества лекарственного средства или добавки;

результаты доклинических исследований лекарственного средства или добавки;

результаты фармакологических и токсикологических исследований лекарственного средства или добавки;

результаты ветеринарных исследований;

образцы лекарственного средства или добавки для проведения экспертизы его качества; предложения по цене лекарственного средства или добавки;

документы, подтверждающие регистрацию лекарственного средства или добавки, если оно зарегистрировано вне пределов Российской Федерации.

7. Экспертиза лекарственных средств и добавок осуществляется ФГУ «ВГНКИ»\* по соглашению сторон. Экспертиза лекарственных средств и добавок включает:

а) специализированную оценку регистрационных документов с целью составления мотивированного вывода об эффективности, безопасности и качестве лекарственного средства или добавки;

б) исследование образцов лекарственного средства или добавки на соответствие требованиям нормативно-технической документации по контролю качества лекарственного средства или добавки и воспроизводимости предложенных методов исследований.

8. По результатам экспертизы ФГУ «ВГНКИ» направляет в Россельхознадзор мотивированное заключение о возможности или о невозможности регистрации лекарственного средства или добавки.



9. По результатам рассмотрения документов и на основании экспертного заключения ФГУ «ВГНКИ» Россельхознадзор принимает решение о регистрации или о мотивированном отказе в регистрации лекарственного средства или добавки.

В случае представления неполного комплекта регистрационных документов и данных, а также при возникновении сомнений в качестве и достоверности представленных материалов процедура государственной регистрации приостанавливается на срок, не превышающий 3 месяцев.

В случае непредставления Заявителем недостающих материалов о лекарственном средстве или добавке в установленные сроки, а также при выявлении недостоверности представленных материалов в государственной регистрации лекарственного средства или добавки отказывается.

На основании решения о регистрации Россельхознадзор выдает Заявителю документ установленного образца о государственной регистрации на каждую форму (лекарственную) лекарственного средства или добавки сроком на 5 лет, утвержденную инструкцию по применению лекарственного средства или добавки и согласованную нормативно-техническую документацию.

10. Регистрация лекарственного средства или добавки может быть приостановлена при выявлении у лекарственного средства или добавки побочного действия или при получении о нем данных, которые не были известны на момент регистрации.

11. В течение срока действия документа о государственной регистрации Заявитель обязан сообщать о любых изменениях, которые предполагается внести в регистрационные документы, и предоставлять исчерпывающую информацию о причинах этих изменений и их влиянии на эффективность, безопасность и качество зарегистрированного лекарственного средства или добавки, в том числе об изменении технологии и места производства.

12. За шесть месяцев до окончания срока действия документа о государственной регистрации Заявитель вправе подать заявление на регистрацию лекарственного средства или добавки на новый срок.

13. Зарегистрированное лекарственное средство или добавка вносится в государственный реестр лекарственных средств и кормовых добавок.

---

\* Статья 16 Закона Российской Федерации от 14 мая 1993 г. № 4979-1 «О ветеринарии».

## ЗАЯВЛЕНИЕ

прошу зарегистрировать в Российской Федерации лекарственное средство для животных / кормовую добавку отечественного (зарубежного) производства \_\_\_\_\_

(торговое название продукции — лекарственного средства для животных / кормовой добавки)

1. Заявитель \_\_\_\_\_

(полное наименование юридического лица в соответствии с учредительными документами)

2. Местонахождение Заявителя \_\_\_\_\_

(адрес местонахождения, телефон / факс, ИНН юридического лица)

3. Представитель Заявителя \_\_\_\_\_

(Ф.И.О., адрес, телефон, ИНН, доверенность — дата / № )

4. Сведения о продукции (лекарственном средстве для животных / кормовой добавке)

4.1. Название продукции \_\_\_\_\_

(торговое название / оригинальное название на русском языке)

(научное название на латинском языке, включая международное непатентованное название лекарственного средства для животного / кормовой добавки)

4.2. Форма выпуска \_\_\_\_\_

4.3. Состав \_\_\_\_\_

(компонентный состав продукции по фарм. группе, действующее вещество)

(наличие компонентов растительного / животного происхождения, не содержащих ГМО)

4.4. Назначение \_\_\_\_\_

5. Наличие патента, его номер, владелец \_\_\_\_\_

6. Разработчик продукции \_\_\_\_\_

(наименование юридического лица, адрес местонахождения, телефон)

7. Производитель продукции \_\_\_\_\_

(адрес местонахождения, телефон)

(наименование фирмы-производителя / наименование зарубежного производителя на английском языке)

8. Сведения о регистрации продукции \_\_\_\_\_

(номер и дата регистрации в Российской Федерации, дата окончания срока регистрации, регистрация за рубежом)

*Заявка подана*

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Печать

(подпись Заявителя / представителя Заявителя)

(Ф.И.О., занимаемая должность)

## **ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ ДЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Перечень документов, необходимых для рассмотрения вопроса о возможности регистрации лекарственного средства:

1. Заявление за подписью руководителя с просьбой зарегистрировать лекарственное средство в РФ.

2. Материалы по экспериментальному изучению препарата с результатами собственных исследований, содержащие подробное описание методов исследований (с указанием их чувствительности), испытанных доз, полученных результатов на русском или английском языках в двух экземплярах.

Материалы по экспериментальному изучению препарата должны включать:

литературную справку с обоснованием разработки препарата и данными об аналогичных лекарственных средствах;

описание лекарственной формы препарата, с указанием всех компонентов препарата и их назначением;

схему технологии изготовления препарата;

данные по изучению физико-химических свойств действующего вещества препарата и самого препарата (структурная и эмпирическая формулы, молекулярная масса, агрегатное состояние, температуры плавления, кипения и замерзания, максимумы поглощения, растворимость в воде и органических растворителях, термо- и фотостабильность, вязкость, дисперсность, плотность и др.), физической и химической совместимости с другими фармакологическими средствами;

отчет по изучению токсичности препарата (острой, субхронической и хронической);

отчет по изучению отдаленных последствий действия препарата (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, иммунотоксичность, аллергенность);

отчет по изучению фармакокинетики препарата;

отчет по изучению сроков выведения остаточных количеств активных действующих веществ препарата из организма животных;

отчет по изучению терапевтической эффективности препарата.

Объем необходимых исследований определен Правилами экспериментального изучения препаратов, предлагаемых к регистрации.

В отчете отражают весь фактический материал с представлением данных по каждому животному, подытоженными средними величинами и данными статистической обработки.

3. Акты экспериментальной проверки эффективности препарата за подписью ветеринарных специалистов, заверенные печатью.

4. Проект инструкции по применению препарата на русском языке, которая будет поступать к потребителю вместе с препаратом.

5. Проект технических условий или СТО (стандарт организации) для отечественных препаратов и требования к качеству с методами контроля для зарубежных препаратов.

В требованиях к качеству препарата должны быть отражены специфические качественные и количественные методы контроля активнoдействующих и вспомогательных компонентов лекарственной формы, а также токсичности. Кроме этого, для порошков, таблеток, суппозиториев в технические условия или СТО необходимо включить методы определения массы единицы упаковки (фасовки), влажности, токсичности; а для жидких лекарственных форм — pH, вязкости, механических примесей, цветности, прозрачности, определение номинального объема, токсичности. Для лекарственных форм, вводимых парентерально, следует дополнительно предусмотреть методы определения стерильности и пирогенности.

Методы контроля качества препарата должны соответствовать требованиям одной из фармакопей — Государственной фармакопеи XI, Британской фармакопеи, Европейской фармакопеи, Американской фармакопеи.

К техническим условиям или СТО на препарат должна прилагаться пояснительная записка, в которой дается обоснование выбранным методам и тестам контроля качества препарата.

Отчет по изучению стабильности, на основании которого устанавливается срок годности препарата.

6. Образцы от трех серий препарата в товарной упаковке в количестве, необходимом для проведения трех полных анализов качества препарата в соответствии с требованиями проекта технических условий, и стандартные образцы.

7. Образец этикетки первичной, а при необходимости вторичной упаковки препарата.

8. Все документы представляют в двух экземплярах на русском или английском языках, отпечатанными машинописным (компьютерным) способом на одной стороне белой бумаги формата A4 через полтора межстрочных интервала. Минимальная высота шрифта 2,5 мм.

Физические величины следует приводить в Международной системе единиц (СИ). Однозначно определяемые величины (параметры) следует обозначать едиными терминами и символами.

Страницы отчета нумеруют арабскими цифрами. Титульный лист включают в общую нумерацию отчета.

Разделы отчета должны иметь порядковую нумерацию в пределах всего отчета и обозначаться арабскими цифрами с точкой в конце, введение и заключение не нумеруются.

Иллюстрации (таблицы, схемы, графики, фотографии), которые расположены на отдельных страницах отчета, включают в общую нумерацию страниц.

Иллюстрации (кроме таблиц и фото) обозначают словом «рис.» и нумеруют последовательно арабскими цифрами.

Таблицы нумеруют последовательно арабскими цифрами.

Каждая иллюстрация должна иметь заголовок. На все иллюстрации должны быть ссылки в тексте.

Пояснения значений символов и числовых коэффициентов следует приводить непосредственно под формулой в той же последовательности, в какой они даны в формуле. Значение каждого символа и числового коэффициента следует давать с новой строки.

Ссылки в тексте на литературные источники допускается приводить в подстрочном примечании или указывать порядковый номер по списку источников. Список должен содержать перечень источников, использованных при выполнении отчета. Источники следует располагать в порядке появления ссылок в тексте отчета или в алфавитном порядке.

Оглавление должно включать наименование всех разделов, подразделов и пунктов (если они имеют наименование) с указанием номеров страниц, на которых размещается начало материала раздела (подраздела, пункта).

В список исполнителей должны быть внесены фамилии всех исполнителей и соисполнителей с указанием их должности, места работы и ученого звания.

## **ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЛИ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ**

### **I. Общие сведения**

Название лекарственного средства или добавки русское и латинское. Синонимы.

Состав. Содержание и химическое название действующего(их) и вспомогательного(ных) веществ лекарственного средства или добавки.

Форма (лекарственная). Внешний вид. Физические и химические свойства (агрегатное состояние, цвет, прозрачность, растворимость в воде и других растворителях).

Форма выпуска. Фасовка, упаковка, маркировка, условия хранения, транспортировки и срок годности лекарственного средства или добавки.

### **II. Фармакологические (биологические) свойства**

Механизм действия лекарственного средства или добавки.

Основные фармакологические, биологические и другие свойства лекарственного средства или добавки (биодоступность, токсичность, фармакокинетика, выделение из организма, иммуногенность, реактогенность, питательность и др.).

### **III. Порядок применения**

Показания к применению (перечислить).

Порядок и условия применения лекарственного средства или добавки с указанием вида животных, способа, доз (разовая, суточная, кратность, курс), до или после кормления, диета при применении лекарственного средства или добавки и т. д.

Возможные побочные явления и осложнения. Меры предупреждения и лечения (антидоты, дезактивация, нейтрализация).

Совместимость с другими лекарственными средствами и добавками.

Противопоказания для применения.

Сроки возможного использования продуктов животноводства после применения лекарственного средства или добавки и в случае вынужденного убоя.

### **IV. Меры личной профилактики**

Соблюдение предосторожности, правил личной гигиены, использование средств защиты при работе с лекарственным средством или добавкой.

Оказание первой помощи пострадавшим. Рекомендуемые антидоты.

## Правительство Российской Федерации

**ПОСТАНОВЛЕНИЕ ОТ 6 ИЮЛЯ 2006 г. № 416**  
**«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОЛОЖЕНИЯ**  
**О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»**  
*(в ред. Постановлений Правительства РФ*  
*от 19.07.2007 № 455, от 07.04.2008 № 241,*  
*от 18.05.2009 № 426)*

В соответствии с Федеральным законом «О лицензировании отдельных видов деятельности» Правительство Российской Федерации постановляет:

1. Утвердить прилагаемое Положение о лицензировании фармацевтической деятельности.

2. Признать утратившими силу:

Постановление Правительства Российской Федерации от 1 июля 2002 г. № 489 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» (Собрание законодательства Российской Федерации. 2002. № 27. Ст. 2700);

пункт 94 изменений, которые вносятся в Постановления Совета Министров РСФСР, Правительства РСФСР и Правительства Российской Федерации, касающиеся государственной регистрации юридических лиц, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 октября 2002 г. № 731 (Собрание законодательства Российской Федерации. 2002. № 41. Ст. 3983).

*Председатель Правительства*  
*Российской Федерации*  
*М. ФРАДКОВ*

**ПОЛОЖЕНИЕ О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**  
*(в ред. Постановлений Правительства РФ  
от 19.07.2007 № 455, от 07.04.2008 № 241,  
от 18.05.2009 № 426)*

*Утверждено Постановлением Правительства  
Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 416*

1. Настоящее Положение определяет порядок лицензирования фармацевтической деятельности, осуществляемой юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, включающей оптовую, розничную торговлю лекарственными средствами и изготовление лекарственных средств.

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455).

2. Лицензирование фармацевтической деятельности осуществляют органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации (за исключением деятельности, осуществляемой организациями оптовой торговли лекарственными средствами, предназначенными для медицинского применения, и аптеками федеральных организаций здравоохранения, и деятельности, осуществляемой в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных), а также Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития — в части деятельности, осуществляемой организациями оптовой торговли лекарственными средствами, предназначенными для медицинского применения, и аптеками федеральных организаций здравоохранения, и Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору — в части деятельности, осуществляемой в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных (далее — лицензирующие органы).

(в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 241, от 18.05.2009 № 426)

3. Лицензия на осуществление фармацевтической деятельности предоставляется на 5 лет. Срок действия лицензии может быть продлен в порядке, предусмотренном для переоформления лицензии.

4. Лицензионными требованиями и условиями при осуществлении фармацевтической деятельности являются:

а) наличие у соискателя лицензии (лицензиата) принадлежащих ему на праве собственности или на ином законном основании помещений и оборудования, необходимых для осуществления фармацевтической деятельности и соответствующих установленным к ним требованиям;

б) соблюдение лицензиатом, осуществляющим оптовую торговлю лекарственными средствами, требований статьи 29 Федерального закона «О лекарственных средствах» и правил оптовой торговли лекарственными средствами;



в) соблюдение лицензиатом, осуществляющим розничную торговлю лекарственными средствами, требований статьи 32 Федерального закона «О лекарственных средствах» и правил продажи лекарственных средств, утверждаемых в соответствии со статьей 26 Закона Российской Федерации «О защите прав потребителей»;

г) соблюдение лицензиатом, осуществляющим изготовление лекарственных средств, правил изготовления лекарственных средств, утверждаемых в соответствии со статьей 17 Федерального закона «О лекарственных средствах», и требований к контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптечных учреждениях;

д) соблюдение лицензиатом требований о запрещении продажи лекарственных средств, пришедших в негодность, лекарственных средств с истекшим сроком годности, фальсифицированных лекарственных средств и лекарственных средств, являющихся незаконными копиями лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, а также об уничтожении таких лекарственных средств в соответствии со статьей 31 Федерального закона «О лекарственных средствах»;

е) наличие у руководителя соискателя лицензии (лицензиата), деятельность которого непосредственно связана с приемом, хранением, отпускком, изготовлением и уничтожением лекарственных средств, высшего фармацевтического образования (для лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтического или ветеринарного образования (для лекарственных средств, предназначенных для животных), стажа работы по специальности не менее 3 лет и сертификата специалиста;

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455)

ж) наличие у индивидуального предпринимателя — соискателя лицензии (лицензиата) высшего или среднего фармацевтического образования (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтического или ветеринарного образования (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных) и сертификата специалиста;

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455)

з) наличие у соискателя лицензии (лицензиата) работников, деятельность которых связана с изготовлением, приемом, хранением, отпускком и продажей лекарственных средств, имеющих высшее или среднее фармацевтическое образование (для лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтического или ветеринарного образования (для лекарственных средств, предназначенных для животных) и сертификаты специалиста;

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455)

и) повышение квалификации специалистов с фармацевтическим или ветеринарным образованием не реже одного раза в 5 лет.

(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455)

5. Осуществление лицензируемой деятельности с грубым нарушением лицензионных требований и условий влечет за собой ответственность, установленную законодательством Российской Федерации. При этом под грубым нарушением понимается невыполнение лицензиатом требований и условий, предусмотренных подпунктами а–д пункта 4 настоящего Положения.

6. Для получения лицензии на осуществление фармацевтической деятельности соискатель лицензии направляет или представляет в лицензирующий орган заявление и документы (копии документов), указанные в пункте 1 статьи 9 Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности», а также копии:

а) документов, подтверждающих право собственности или иное законное основание использования помещений и оборудования для осуществления лицензируемой деятельности;

б) выданного в установленном порядке санитарно-эпидемиологического заключения о соответствии помещений требованиям санитарных правил;

в) документов о высшем или среднем фармацевтическом образовании (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтическом или ветеринарном образовании (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных), о стаже работы по соответствующей специальности и сертификата специалиста.  
(в ред. Постановления Правительства РФ от 19.07.2007 № 455)

7. Копии документов, не заверенные нотариусом, представляются с предъявлением оригинала.

Лицензирующий орган не вправе требовать от соискателя лицензии представления документов, не предусмотренных настоящим Положением.

8. При рассмотрении заявления о предоставлении лицензии лицензирующий орган проводит проверку полноты и достоверности сведений о соискателе лицензии, содержащихся в представленных в соответствии с пунктом 6 настоящего Положения заявлении и документах, а также проверку возможности выполнения соискателем лицензионных требований и условий.

Проверка полноты и достоверности указанных сведений проводится путем сопоставления сведений, содержащихся в документах, представленных соискателем лицензии, со сведениями, содержащимися в Едином государственном реестре юридических лиц или в Едином государственном реестре индивидуальных предпринимателей, которые предоставляются лицензирующему органу Федеральной налоговой службой в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Проверка возможности выполнения соискателем лицензии лицензионных требований и условий проводится лицензирующим органом в соответствии с требованиями, установленными для организации проверок Федеральным законом «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при проведении государственного контроля (надзора)».

9. В случае утраты документа, подтверждающего наличие лицензии, лицензиат имеет право на получение его дубликата.

Лицензиат имеет право на получение заверенных лицензирующим органом копий документа, подтверждающего наличие лицензии.

Дубликат или копия подтверждающего наличие лицензии документа предоставляется лицензиату в течение 10 дней с даты получения лицензирующим органом соответствующего письменного заявления.

Дубликат документа, подтверждающего наличие лицензии, оформляется с пометкой «дубликат» в 2 экземплярах, один из которых вручается лицензиату, другой хранится в лицензионном деле лицензирующего органа.

10. Информация, относящаяся к осуществлению лицензируемой деятельности, предусмотренная пунктом 2 статьи 6 и пунктом 2 статьи 14 Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности», размещается в официальных электронных или печатных средствах массовой информации лицензирующего органа, а также на информационных стендах в помещениях лицензирующего органа в течение 10 дней с даты:

а) официального опубликования нормативных правовых актов, устанавливающих обязательные требования к лицензируемой деятельности;

б) принятия лицензирующим органом решения о предоставлении, переоформлении лицензии, приостановлении, возобновлении ее действия, об аннулировании лицензии;

в) получения от Федеральной налоговой службы сведений о ликвидации юридического лица или прекращении его деятельности в результате реорганизации, о прекращении физическим лицом деятельности в качестве индивидуального предпринимателя;

г) вступления в законную силу решения суда об аннулировании лицензии.

11. Лицензионный контроль за соблюдением лицензиатом лицензионных требований и условий осуществляется в порядке, предусмотренном Федеральным законом «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при проведении государственного контроля (надзора)».

12. Принятие лицензирующим органом решения о предоставлении лицензии (об отказе в предоставлении лицензии), переоформлении, приостановлении, возобновлении ее действия, об аннулировании лицензии, а также ведение реестра лицензий и предоставление сведений, содержащихся в реестре лицензий, осуществляются в порядке, установленном Федеральным законом «О лицензировании отдельных видов деятельности».

Ведение единого реестра лицензий на фармацевтическую деятельность, осуществляемую в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, в том числе лицензий, выданных органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в соответствии с переданными полномочиями, осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

(абзац введен Постановлением Правительства РФ от 07.04.2008 № 241)

Органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации ежемесячно, не позднее 10-го числа, направляют в печатном и электронном виде данные, содержащиеся в реестрах лицензий субъектов Российской Федерации, в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

(абзац введен Постановлением Правительства РФ от 07.04.2008 № 241)

13. За рассмотрение лицензирующим органом заявления о предоставлении лицензии, за ее предоставление или переоформление уплачивается государственная пошлина в размерах и порядке, установленных законодательством Российской Федерации о налогах и сборах.

## Правительство Российской Федерации

**ПОСТАНОВЛЕНИЕ ОТ 19 ИЮЛЯ 2007 г. № 455  
«О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЛОЖЕНИЕ  
О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
И В ПОЛОЖЕНИЕ О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»**

Правительство Российской Федерации постановляет:

Утвердить прилагаемые изменения, которые вносятся в Положение о лицензировании производства лекарственных средств, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 415 (Собрание законодательства Российской Федерации. 2006. № 29. Ст. 3249), и в Положение о лицензировании фармацевтической деятельности, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 416 (Собрание законодательства Российской Федерации. 2006. № 29. Ст. 3250).

*Председатель Правительства Российской Федерации  
М. ФРАДКОВ*

**ИЗМЕНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ВНОСЯТСЯ В ПОЛОЖЕНИЕ  
О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,  
утвержденное Постановлением  
Правительства Российской Федерации  
от 6 июля 2006 г. № 415, и в Положение  
о лицензировании фармацевтической деятельности,  
утвержденное Постановлением Правительства  
Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 416**

*Утверждены Постановлением Правительства  
Российской Федерации от 19 июля 2007 г. № 455*

1. В Положении о лицензировании производства лекарственных средств, утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 415:

а) в пункте 1 слова «предназначенных для медицинского применения» исключить;

б) пункт 2 изложить в следующей редакции:

«2. Лицензирование производства лекарственных средств осуществляют Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (далее — лицензирующий орган), в том числе:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития — в части производства лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения;

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору — в части производства лекарственных средств, предназначенных для животных»;

в) подпункт *д* пункта 4 после слова «медицинское» дополнить словами «для лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, либо химико-технологическое, биотехнологическое, фармацевтическое, биологическое, ветеринарное или медицинское — для лекарственных средств, предназначенных для животных».

2. В Положении о лицензировании фармацевтической деятельности, утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 416:

а) в пункте 1 слова «в сфере обращения предназначенных для медицинского применения лекарственных средств» исключить;

б) пункт 2 изложить в следующей редакции:

«2. Лицензирование фармацевтической деятельности осуществляют Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (далее — лицензирующий орган), в том числе:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития — в части фармацевтической деятельности, осуществляемой в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения;

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору — в части фармацевтической деятельности, осуществляемой в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных»;

в) в пункте 4:

подпункт *е* после слов «фармацевтического образования» дополнить словами «(для лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтического или ветеринарного образования (для лекарственных средств, предназначенных для животных)»;

подпункт *ж* после слов «фармацевтического образования» дополнить словами «(для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтического или ветеринарного образования (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных)»;

подпункт *з* после слов «фармацевтическое образование» дополнить словами «(для лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтическое или ветеринарное образование (для лекарственных средств, предназначенных для животных)»;

подпункт *и* после слова «фармацевтическим» дополнить словами «или ветеринарным»;

г) подпункт *б* пункта 6 после слов «фармацевтическом образовании» дополнить словами «(для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения) либо фармацевтическом или ветеринарном образовании (для осуществления деятельности в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных)».

Орган по сертификации  
ветеринарных препаратов и кормов ВГНКИ  
(РОСС RU.0001.11®B01)  
123022, Москва, Звенигородское ш., 5

## ЗАЯВКА

на проведение сертификации продукции в Системе сертификации ГОСТ Р

Код ОКПО или номер регистрационного документа индивидуального предпринимателя \_\_\_\_\_

Юридический адрес \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Банковские реквизиты \_\_\_\_\_

просит провести \_\_\_\_\_ обязательную сертификацию \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ обязательную (добровольную)

продукции \_\_\_\_\_

наименование продукции \_\_\_\_\_

код ОК 005 (ОКП) \_\_\_\_\_ код ТН ВЭД СНГ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ серийный выпуск \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ серийный выпуск или партии определенного размера

выпускаемой по \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ наименование и обозначение документации изготовителя  
(стандарт, ТУ, КД, образец-эталон)

на соответствие требованиям \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ наименование и обозначение нормативных документов

по схеме \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ номер схемы сертификации

Заявитель обязуется выполнять правила сертификации.

Дополнительные сведения \_\_\_\_\_

Руководитель организации \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ подпись, инициалы, фамилия

Главный бухгалтер \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ подпись, инициалы, фамилия

М. П.

УТВЕРЖДАЮ  
Руководитель ОС,  
зам. директора ВГНКИ  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

**ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ  
В ОРГАН ПО СЕРТИФИКАЦИИ  
ВМЕСТЕ С ЗАЯВКОЙ НА СЕРТИФИКАЦИЮ ПРЕПАРАТА**  
*(система сертификации ГОСТ Р)*

1. Заявка.
2. Акт отбора проб.
3. Инструкция по применению лекарственного средства, утвержденная в установленном порядке.
4. Свидетельство о государственной регистрации лекарственного средства в РФ.
5. Стандарт организации или технические условия на данное лекарственное средство (для отечественной продукции).  
Методы контроля лекарственного средства на русском языке (для зарубежной продукции).
6. Спецификация (для зарубежной продукции).
7. Стандарт действующего вещества с аналитическим паспортом (для зарубежной и отечественной продукции при необходимости).
8. Образцы лекарственного средства (от трех серий) в количестве, позволяющем провести двукратные испытания показателей его качества и заложить арбитражные пробы на хранение на срок действия сертификата.

Руководитель ОС ВГНКИ \_\_\_\_\_ Ф.И.О.  
Подпись

Зав. отделом сертификации ВГНКИ \_\_\_\_\_ Ф.И.О.  
Подпись

**АКТ**  
*отбора образцов (проб)*

ОТ « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ Г.

Наименование изготовителя (Заявителя) \_\_\_\_\_  
(наименование и адрес организации)

Наименование продукции \_\_\_\_\_  
Размер партии \_\_\_\_\_  
Сопроводительные документы \_\_\_\_\_  
Результат наружного осмотра партии \_\_\_\_\_  
(состояние упаковки, маркировки)

Дата выработки \_\_\_\_\_  
Проба (образец) отобрана в соответствии с ГОСТ \_\_\_\_\_

Количество отобранных образцов \_\_\_\_\_  
(масса, упаковочные единицы)  
Образцы направляются в \_\_\_\_\_

Цель отбора; испытание продукции по показателям безопасности в соответствии с требованиями \_\_\_\_\_  
(ГОСТ, СанПиН и конкретные пункты)

Место и дата отбора проб \_\_\_\_\_

Подписи:  
От изготовителя (заявителя) \_\_\_\_\_  
подпись Ф.И.О.

От органа по сертификации \_\_\_\_\_  
подпись Ф.И.О.

От сторонних организаций \_\_\_\_\_

Требований к возврату образцов продукции после испытаний не предъявляем  
Подпись заявителя \_\_\_\_\_  
подпись Ф.И.О.  
М.П.



## **О ПОРЯДКЕ ОФОРМЛЕНИЯ ИМПОРТА ВETERИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ И КОРМОВ ДЛЯ НЕПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Указанный порядок оформления на территории Российской Федерации импорта, в том числе из стран СНГ, распространяется на биологические, химико-фармацевтические препараты, предназначенные для использования в ветеринарии и животноводстве, а также на корма и средства ухода (далее — продукция) для домашних непродуктивных животных (собак, кошек, птиц, аквариумных рыб и пр.).

### **1. Общие положения**

1.1. Разрешение на ввоз образцов продукции, предназначенной для сертификационных испытаний и регистрации, а также сертифицированных товарных серий (партий) препаратов выдается Департаментом ветеринарии Минсельхоза РФ на основании заключения Всероссийского государственного научно-исследовательского института контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов (ВГНКИ), являющегося Центральным органом по сертификации.

1.2. Количество ввозимых образцов должно обеспечивать проведение предусмотренного объема испытаний.

1.3. Срок рассмотрения заявок и выдачи решения по ним не более 1 мес.

### **2. Порядок оформления импорта**

2.1. В соответствии с Законом Российской Федерации «О ветеринарии» и Постановлением Правительства Российской Федерации № 830 от 29.10.92 г. «О Государственной ветеринарной службе Российской Федерации по охране территории России от заноса заразных болезней животных из иностранных государств» пограничному государственному ветеринарному надзору подлежат ветеринарные препараты, биологические материалы, корма для животных, сырье животного происхождения.

На основании Закона Российской Федерации «О ветеринарии», Закона Российской Федерации «О сертификации продукции и услуг», «Номенклатуры продукции и услуг, подлежащих обязательной сертификации в Российской Федерации» (разделы 10.1, 4.20), утвержденной Постановлением Госстандарта России № 8 от 31.03.94 г. и Постановлением Правительства Российской Федерации № 1539 от 25.12.98 г., указанная продукция подлежит реализации при наличии сертификата соответствия, выданного органом по сертификации.

2.2. Наличие сертификата соответствия и регистрационного удостоверения — обязательное условие для выдачи разрешения на ввоз на территорию Российской Федерации товарных партий продукции, указанной в приложениях № 1 и 2. Для ввоза на территорию Российской Федерации товарных партий лекарственных средств, указанных в приложении № 3, дополнительно требуется лицензия, выдаваемая Министерством торговли Российской Федерации.

**2.3. Порядок работ по оформлению разрешения на импорт образцов и товарных серий продукции следующий:**

Этапы работ	Содержание работ	Исполнитель
1. Подача в Департамент ветеринарии Минсельхоза РФ заявки на ввоз образцов продукции, подлежащей сертификационным испытаниям и регистрации	1. Заявка произвольной формы с указанием обозначения продукции, ее назначения, изготовителя, его административного адреса. К заявке прилагают нормативные документы на продукцию, содержащие перечень показателей качества и изложение методов их контроля, другая документация по усмотрению заявителя (импортера). Заявка и материалы оформляются на русском языке, за исключением сертификатов страны-изготовителя продукции, которые представляются на языке страны и в переводе на русский язык	1.1.1. Заявитель (импортер)
2. Рассмотрение заявки	2.1. Экспертиза заявки и сопроводительных материалов, их направление в ВГНКИ для подготовки предложений о возможности сертификации и регистрации продукции	2.1.1. Департамент ветеринарии
3. Оформление решения о проведении сертификации продукции	3.1. По требованиям Системы сертификации ГОСТ Р	3.1.1. ВГНКИ
4. Выдача разрешения на ввоз образцов продукции	4.1. Оформление разрешения	4.1.1. Департамент ветеринарии
5. Ввоз образцов продукции и представление их на испытания	5.1. Передача образцов в орган по сертификации — ВГНКИ с заявкой (заявлением) на сертификацию и регистрацию	5.1.1. Заявитель (импортер)
6. Подготовка, заключение договора и проведение работ по сертификации и регистрации	6.1. Оформление и заключение договора по материалам заявки. 6.2. Проведение испытаний, оформление их результатов, сертификата соответствия (при положительных результатах испытаний)	6.1.1. ВГНКИ. и заявитель (импортер) 6.2.1. ВГНКИ
7. Передача сертификатов соответствия и свидетельств о регистрации заявителю (импортеру)	7.1. Регистрация сертификатов в Госреестре, выдача сертификата. 7.2. Выдача регистрационных удостоверений	7.1.1. ВГНКИ. 7.2.1. Департамент ветеринарии
8. Предъявление сертификатов соответствия таможенным и пограничным службам с целью ввоза продукции	8.1. Включение сертификатов (заверенных копий) в комплект товаросопроводительной документации	8.1.1. Заявитель (импортер)

2.4. При рассмотрении вопросов разрешения импорта кормов следует руководствоваться указанием Департамента ветеринарии № 19-8-05/250 от 20.01.94 г. «О порядке оформления экспорта и импорта животноводческих грузов в Российской Федерации». При оформлении органами пограничного ветнадзора ветеринарных свидетельств на корма необходимо соблюдать следующий порядок:

для ввоза образцов корма на сертификационные испытания в тексте ветеринарных свидетельств указывать «без права реализации потребителям»;

для ввоза товарных серий сертифицированных кормов — «для реализации потребителям» при наличии сертификата соответствия Системы сертификации ГОСТ Р.

2.5. Ввоз товарных партий зарегистрированных и сертифицированных кормов и препаратов осуществляется по запросам веторганов соответствующих субъектов Российской Федерации.

2.6. При наличии соответствующего разрешения Департамента ветеринарии Минсельхоза РФ разрешается ввоз на территорию Российской Федерации незарегистрированных лекарственных средств (в том числе без лицензии на ввоз), если они предназначены для лечения животных в зоопарках, для проведения клинических исследований, регистрации, проведения исследований в научно-исследовательских учреждениях: контроля качества, эффективности и безопасности.

## Правительство Российской Федерации

**ПОСТАНОВЛЕНИЕ ОТ 30.06.98 г. № 681  
«ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПЕРЕЧНЯ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ,  
ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ,  
ПОДЛЕЖАЩИХ КОНТРОЛЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**

**РАЗЪЯСНЕНИЕ**

**О порядке получения лицензий на право работы  
с ядовитыми, наркотическими и психотропными веществами**

Для получения лицензии Минздрава РФ на право работы с ядовитыми и сильнодействующими веществами государственные ветеринарные учреждения (ветеринарные станции, аптеки Росзооветснабпрома, городские ветеринарные клиники, клиники ветеринарных вузов и техникумов) должны направить в адрес Постоянного комитета по контролю наркотиков (ПККН) при Минздраве РФ письмо с просьбой о выдаче лицензии на право работы с конкретными препаратами (например, хлор-этиленом, хлороформом, эфиром для наркоза) либо по всему списку. К письму прилагают следующие документы:

1) описание расположения и оборудования помещения (типовое здание, подвал института и т. п.), система охраны;

2) устав учреждения;

3) разрешение местных органов МВД и ВОХР;

4) разрешение местного ОМОН.

Постоянный комитет по контролю наркотиков не рассматривает заявления частных клиник и частнопрактикующих ветеринарных специалистов.

Для получения разрешения на право приобретения и использования кетамина (калипсола, имальжена) или других психотропных препаратов, необходимых для проведения сложных операций на ценных животных, ветеринарные учреждения, имеющие лицензию на право работы с ядовитыми и сильнодействующими веществами, направляют в ПККН заявку с указанием точного количества препарата не более месячной нормы с приложением расчета (количества препарата, необходимого на одну операцию и количество оперируемых за один месяц животных).

**ПРАВИЛА ХРАНЕНИЯ,  
УЧЕТА И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
СПИСКА А И Б, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ  
ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЦЕЛЕЙ**

*Утверждены Минсельхозпродом РФ 13.07.1998*

Настоящие Правила распространяются на деятельность организаций, учреждений и юридических лиц (независимо от форм хозяйствования), занятых приобретением, хранением и реализацией лекарственных средств, предназначенных для ветеринарных целей.

Приведенные ниже списки лекарственных средств А и Б издаются с позиций ветеринарных лечебно-профилактических учреждений, ветеринарной аптечной сети и не противоречат спискам А и Б, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Что касается ядовитых и сильнодействующих средств, то эти понятия определяются нормативно-правовыми документами и списками Постоянного комитета по контролю наркотиков при Минздраве РФ. Эти списки действуют самостоятельно, независимо от списков А и Б, для целей, вытекающих из диспозиций статьи 226(2) Уголовного кодекса РФ.

### **1. Общие положения**

Лекарственные средства, относящиеся к списку А (приложение 1), лекарственные средства, относящиеся к списку Б (приложение 2), предназначенные для применения в ветеринарии, разрешается иметь и хранить при наличии условий, предусмотренных настоящими правилами: в республиканских, краевых, областных объединениях, межрайонных объединениях и ветаптеках системы Зооветснаб; на станциях по борьбе с болезнями животных (районных, межрайонных и областных ветеринарных станциях), в районных, городских ветеринарных лечебницах, областных (краевых, республиканских) ветеринарных поликлиниках, ветеринарных лабораториях; в ветеринарных научно-исследовательских институтах и станциях. Во всех других ветеринарных учреждениях (включая ветеринарные участки и пункты), в колхозах, совхозах и на других предприятиях, в организациях и учреждениях независимо от форм собственности разрешается хранить лекарственные средства списка А и Б для ветеринарных целей только в виде готовых форм и при наличии условий, предусмотренных настоящими правилами.

Примечание. Списки А и Б дополняются и изменяются Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода России ежегодно.

Лекарственные средства списка А и Б для ветеринарных целей разрешается приобретать в установленном порядке на предприятиях, организациях и ветеринарных аптеках системы Зооветснаб, а также в медицинских аптеках и других организациях, которым предоставлено право реализации указанных средств. Обеспечение учреждений лекарственными средствами списка А и Б для ветеринарных целей в плановом порядке осуществляется на основании договоров, заключаемых владельцами животных с поставщиками системы Зооветснаб, производителями препаратов и зарубежными фирмами.

На базах и складах системы Зооветснаб, ветеринарных организаций, колхозов, совхозов, акционерных обществ, научно-исследовательских и других учреждений ответственным за хранение лекарственных средств списка А и Б является руководитель учреждения или лицо, на это уполномоченное, из числа работающих в этом учреждении фармацевтов, ветеринарных врачей или, как исключение, ветеринарных фельдшеров с законченным средним образованием.

Запрещается приобретать лекарственные средства списка А и Б для ветеринарных целей на предприятиях, в организациях и учреждениях, также у частных лиц, не имеющих лицензии на продажу этих средств.

Запрещается хранение на базах, складах, ветаптеках системы Зооветснаб, в учреждениях государственной ветеринарной сети, колхозах, совхозах и других предприятиях и организациях лекарственных средств списка А и Б, а также дезинфекционных, инсектицидных и дератизационных препаратов, не имеющих утвержденного Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода России наставления по применению.

## **2. Требования к кадрам**

Руководитель учреждения назначает лицо из числа работающих в этом учреждении ветеринарных врачей или, как исключение, ветеринарных фельдшеров со средним специальным образованием, ответственное за хранение, учет и отпуск лекарственных средств списка А и Б. Назначение оформляется приказом по учреждению (организации).

Руководитель учреждения обязан ознакомить под расписку (в специальном журнале) лиц, занятых на работе по хранению и отпуску лекарственных средств списка А и Б, с правилами обращения с ними. Журнал должен храниться у руководителя учреждения.

## **3. Требования к помещениям для хранения лекарственных препаратов списка А**

В помещениях, предназначенных для хранения лекарственных средств списка А и Б, окна оборудуют железными решетками, а двери обивают железом. При этом должны быть созданы условия, исключающие возможность их хищения или использования лицами, не имеющими на это права.

Помещение для хранения лекарственных средств списка А должно быть оборудовано средствами охранной сигнализации, подключенными к пульту вневедомственной охраны местного УВД.

Для хранения лекарственных средств списка Б должны быть созданы условия, исключающие возможность их хищения.

В помещениях, где хранят лекарственные средства списка А и Б, необходимо иметь: сейфы, металлические шкафы, весы, разновесы, воронки, ступки, цилиндры и другие материалы, необходимые для фасовки, измельчения, отвешивания, отмеривания этих лекарственных средств.

Использовать указанное оборудование для других целей запрещается!

Мыть и обеззараживать это оборудование и посуду полагается отдельно от других приборов и другой посуды под наблюдением фармацевта, заведующего складом или лица, ответственного за хранение медикаментов.

Помещение должно быть оборудовано приточно-вытяжной вентиляцией, умывальником, средствами для оказания первой медицинской помощи.

Лекарственные средства списка Б в крупногабаритной таре (контейнеры, бочки, бидоны, мешки) хранят на складах, оборудованных приточно-вытяжной вентиляцией, средствами пожаротушения и сигнализации.

Все работы по расфасовке лекарственных средств списка А проводят в вытяжном шкафу под тягой с соблюдением правил личной гигиены.

Шкафы и сейфы, в которых хранят лекарственные средства списка А, после окончания рабочего дня запирают на замок, а также опечатывают или пломбируют. Помещения и склады запирают на замок, опечатывают или пломбируют.

Ключи, сургучная печать (пломбир) должны находиться у лица, ответственного за хранение лекарственных средств.

#### **4. Хранение, учет и отпуск лекарственных средств списка А и Б**

Лекарственные средства (в любой лекарственной форме) списков А и Б подлежат хранению в специально оборудованных для этих целей помещениях или сейфах, металлических шкафах или ящиках под замком.

Лекарственные средства списка А (приложение 1) хранят во внутренних, запирающихся на замок отделениях сейфов или шкафов.

На внешней стороне двери сейфа (шкафа, ящика) для хранения препаратов списка А должна быть соответствующая надпись: «Список А».

На внутренней стороне дверок сейфа (шкафа, ящика) прикрепляют список хранящихся в нем лекарственных средств.

Лекарства по списку А и Б хранят только в специальной фабричной или аптечной упаковке, на которой обязательно указывают наименование.

Доступ в помещение, в котором хранят лекарственные средства списка А и Б, разрешается только лицам, непосредственно работающим с ними, что оформляется соответствующим приказом по учреждению (предприятию, организации).

Порядок учета. Лекарственные средства списка А, независимо от лекарственной формы, на предприятиях и организациях подлежат предметно-количественному (кроме бухгалтерского) учету в специальных журналах. Журнал заводится на 1 год. На первой странице приводится перечень препаратов списка А, а затем для учета каждого препарата выделяется отдельная страница (разворот), на которой отражаются дни поступления препарата, поставщик, номер серии и срок годности, дата выдачи (продажи) или списания. При списании препарата с истекшим сроком годности комиссией с участием

руководителя учреждения и ответственного лица составляется акт, который подшивается к книге.

При поступлении лекарственных средств списка А и Б руководитель учреждения или лицо, ответственное за хранение указанных средств, обязаны лично проверить соответствие полученных средств записям в сопроводительных документах. Принимают эти средства в день их поступления (но не позднее следующего дня) и оформляют актом в установленном порядке.

Учет лекарственных средств списка Б ведут в регистрационных книгах, пронумерованных, прошнурованных, скрепленных сургучной печатью и подписанных руководителем учреждения. Книги учета и приходно-расходные документы на эти средства хранят в том же помещении, в соответствующих шкафах или сейфах.

Все документы по учету поступления, хранения и отпуска лекарственных средств списка А ведут отдельно от документов на другие медикаменты и товары и хранят в течение 3 лет в условиях, гарантирующих их полную сохранность. Ответственность за сохранность указанных документов возлагается на лиц, ответственных за хранение.

Руководитель учреждения или назначенная им комиссия, или лицо, ответственное за хранение лекарственных средств, ежемесячно по состоянию на первое число месяца проверяют фактическое наличие лекарственных средств списка А и Б. Результаты проверки сравнивают с книжным остатком, выведенным на основании приходно-расходных документов.

В случае выявления отклонений от объема (недостачи в количествах, превышающих утвержденные нормы естественной убыли, или излишки) лицо, ответственное за хранение указанных средств, обязано в 3-дневный срок поставить об этом письменно в известность руководителя учреждения. Последний ставит об этом в известность руководителя вышестоящей организации и при необходимости — органы внутренних дел.

Порядок отпуска. Лекарственные средства списка А отпускают ветеринарным учреждениям только по требованию. На требовании руководителя (или заместителя руководителя) предприятия (организации или учреждения) должно быть разрешение соответствующего вышестоящего ветеринарного органа об отпуске лекарственного средства с приложением печати.

Перед отпуском лекарственных средств списка А лицо, ответственное за их хранение, должно лично проверить основание для отпуска, соответствие отпускаемого лекарственного средства записям в сопроводительных документах, правильность упаковки и фасовки, расписаться в копии требования, счета-фактуры, оставляемого на базе, складе.

Республиканские, областные объединения, межрайонные отделения, ветаптеки и базы системы Зооветснаб выдают получателю лекарственные средства только при наличии доверенности, оформленной в установленном порядке, с указанием наименования и количества препарата прописью.

Если учреждения государственной ветеринарной сети и другие предприятия прикреплены к организации системы Зооветснаб на постоянное снабжение, то лекарственные средства могут отпускаться по доверенности, выданной на определенный срок, но не более чем на 3 мес.

Лекарственные средства списка А и Б, в зависимости от лекарственной формы отпускаются в целой фабричной упаковке, а на развес — в хорошо



укупоренной стеклянной, фарфоровой, пластмассовой или полиэтиленовой посуде. Препараты по списку А отпускают опечатанными сургучной печатью или опломбированными. На каждой упаковке должны иметься точные и ясные обозначения (в сигнатуре или на этикетке): «Для ветеринарных целей», «Внутреннее», «Наружное», «Для инъекций» и т. д., а также наименование учреждения, изготовившего препарат, состав его, соответствие указанных в прописи веществ обозначенным в требовании, дата изготовления и подпись лиц, изготовивших, проверивших и отпустивших препарат.

Списание. Лекарственные средства списка А и Б, пришедшие в состояние, при котором они непригодны для применения животным, но могут быть переработаны, по согласованию с вышестоящей организацией отправляют в то учреждение, откуда они были получены.

Пришедшие в негодность лекарственные средства, не подлежащие переработке, лекарственные препараты, годные для переработки, но по каким-либо причинам не сданные промышленным предприятиям, уничтожают на месте путем сжигания.

Акт на списание лекарственных средств списка А и Б составляет комиссия с участием руководителя учреждения (организации) и лица, ответственного за хранение этих средств.

#### **5. Хранение, учет и отпуск лекарственных средств списка А и Б в аптеках станций по борьбе с болезнями животных, районных, межрайонных (городских) ветеринарных лечебниц, областных, краевых и республиканских поликлиник**

В аптеках станций по борьбе с болезнями животных, районных (городских) ветеринарных лечебниц, областных, краевых и республиканских ветеринарных клиник лекарственные средства, относящиеся к списку А, независимо от лекарственной формы (за исключением лаписных карандашей) хранят с соблюдением требований, предусмотренных настоящими правилами. Лекарства списка А хранят в аптеках, указанных выше ветеринарных учреждений, в сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах под замком.

Окна аптеки должны быть обязательно оборудованы металлическими решетками.

Лекарственные средства списка Б разрешается хранить в одном помещении с другими (несильнодействующими) лекарствами, но обязательно в отдельных шкафах и под замком.

Лекарственные средства списка А и Б в аптеках хранят отдельно по группам на отдельных полках шкафов в зависимости от способа их применения.

Запас лекарственных средств списка А и Б в ветеринарных учреждениях не должен превышать норм, установленных для соответствующих ветеринарных учреждений.

Станции по борьбе с болезнями животных приобретают лекарственные средства списка А и Б с учетом потребности в них ветеринарных учреждений районов (областей).

В списке А лекарственных средств, прикрепленном на внутренней стороне дверок шкафа (сейфа, ящика), в котором хранят эти средства, указывают высшие разовые и суточные дозы средств для разных видов животных.

**6. Хранение, учет и отпуск  
лекарственных средств списков А и Б  
в участковых ветеринарных лечебницах,  
на ветеринарных участках и пунктах,  
а также в колхозах, совхозах  
и других предприятиях и организациях,  
имеющих животных,  
независимо от форм собственности**

В ветеринарных лечебницах (за исключением районных и городских), на ветеринарных участках, пунктах, на фермах колхозов, совхозов, экспериментальных, учебных и других хозяйствах, а также в других организациях и учреждениях, независимо от формы собственности запрещается хранить лекарственные средства списка А в чистом виде, а также изготавливать из них лекарства для ветеринарных целей.

Лекарственные средства списка Б (в виде готовых форм), в учреждениях, организациях и на предприятиях хранят в соответствии с настоящими правилами.

При отсутствии специального помещения (аптеки) хранение в учреждениях (на ферме) лекарств списка А не допускается.

При хранении, отпуске и работе с лекарствами ветеринарный врач (фельдшер) учреждения государственной ветеринарной сети, колхоза, совхоза, другого предприятия (организации, учреждения) независимо от форм собственности обязан руководствоваться требованиями, изложенными в настоящих правилах.

Лекарства списка А, хранящиеся в учреждениях, организациях и хозяйствах, подлежат предметно-количественному (кроме бухгалтерского) учету по специальной форме.

Книгу учета и приходно-расходные документы на лекарства списка А хранят в шкафу, сейфе или ящике.

Лекарства по списку А и Б в аптеках ветеринарных учреждений, колхозов и совхозов списывают по рецептам или требованиям, выписываемым ветеринарами или ветфельдшерами, занимающими должность заведующих ветеринарных участков, пунктов, лечебниц.

Все документы по учету поступления, хранения, отпуска и расхода лекарств списка А ведут отдельно от документов на другие документы и товары и хранят в условиях, гарантирующих их сохранность в течение установленных сроков.

В аптеках ветеринарных учреждений на видном месте вывешивают таблицы суточных и разовых лекарственных средств списка А для животных разных видов и возрастов, а также таблицы противоядий при отравлениях.

Категорически запрещается приобретать, хранить и продавать лекарственные средства списка А владельцам частных торговых павильонов (палаток), имеющих лицензию на право торговли ветеринарными препаратами, кормами и аксессуарами для животных.

Контроль за соблюдением правил торговли в этих павильонах возлагается на местные органы госветнадзора. При выявлении случаев торговли препаратами списка А у владельца изымается лицензия на право торговли и ставятся в известность местные органы внутренних дел.

## **7. Хранение, учет и отпуск лекарственных средств списка А и Б в научно-исследовательских ветеринарных институтах (станциях, лабораториях, ветеринарных учебных заведениях)**

Научно-исследовательские ветеринарные институты, станции, лаборатории приобретают лекарственные средства списка А и Б в количествах, соответствующих утвержденным тематическим планам научно-исследовательской работы, а ветеринарные учебные заведения — в количествах, необходимых для лабораторно-практических занятий, предусмотренных учебными программами и для выполнения утвержденной тематики научно-исследовательских работ.

В научно-исследовательских институтах, станциях, лабораториях и ветеринарных учебных заведениях лекарственные средства списка А и Б для ветеринарных целей хранят с соблюдением требований, изложенных в настоящих правилах.

В научно-исследовательских институтах, станциях, лабораториях с небольшим объемом работы с лекарственными средствами списка А и Б допускается их хранение в помещении с другими медикаментами и реактивами, но в отдельных сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах или ящиках под замком. Хранение этих средств в аудиториях учебных заведений запрещено.

Ответственность за использование средств списка А, выданных для практических занятий со студентами, несет преподаватель, ведущий занятие.

Лекарственные средства списка А в институте (отделении, отделе, лаборатории, на кафедре) для текущей работы отпускаются только по письменному разрешению руководителя учреждения или его заместителя и лишь по требованию из аптеки по рецепту, подписанному заведующим лабораторией (отделением, отделом, кабинетом, кафедрой), с указанием в нем фамилии лица, получающего это средство.

Лекарственные средства списка А, используемые в научно-исследовательских учреждениях и учебных заведениях, подлежат предметно-количественному учету по специальным формам.

Образцы лекарственных средств списка А, поступающие для анализа в научно-исследовательские учреждения и заведения по окончании анализа хранят в течение 3 месяцев. Остатки указанных средств, пригодных для применения, оставляют в учреждении и передают лицу, ответственному за хранение. С разрешения вышестоящего ветеринарного органа их используют в данном учреждении.

Считать утратившими силу Правила хранения, учета и отпуска ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств, предназначенных для ветеринарных целей, утвержденные Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР 7 июня 1988 г.

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

---

- Александров, И. Д.* Проблемы ветеринарной фармации // Ветеринария. — 2001. — № 11. — С. 5–7.
- Андреева, Н. Л.* Методические приемы преподавания клинической фармакологии и фармации / Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов // Повышение качества учебного процесса в вузе : материалы междунар. межвуз. науч.-практ. конф. — СПб. — 2002. — С. 46–47.
- Антипов, В. А.* Проблемы ветеринарной фармации // МВВ. — 2006. — № 3–4. — С. 9–12.
- Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия. — М. : Высш. шк., 1995. — 768 с.
- Герунова, Л. К.* Проблемы и задачи ветеринарной фармации и фармакотерапии / Л. К. Герунова, Ю. В. Редькин // МВВ. — 2006. — № 2. — С. 24–27.
- Государственная фармакопея СССР: X издание. — М. : Медицина, 1968. — 1079 с.
- Государственная фармакопея СССР: XI издание. — М. : Медицина, 1987. — Вып. 1. — 334 с.
- Государственная фармакопея СССР: XI издание. — М. : Медицина, 1990. — Вып. 2. — 398 с.
- Евдокимов, Ф. И.* Азбука маркетинга : учеб. пособие / Ф. И. Евдокимов, В. М. Гавва. 3-е изд., перераб. и доп. — Донецк : Сталкер, 1998. — 432 с.
- Журба, О. В.* Травник. — М. : Аркадия, 1998. — 554 с.
- Законодательные и нормативные документы по государственным закупкам : сб. материалов. — М., 2005. — 359 с.
- Кленова, М. Ф.* Ветеринарные препараты в России / М. Ф. Кленова, Н. А. Яременко. — М. : Сельхозиздат, 2000. — 554 с.
- Кузнецова, М. А.* Фармакогнозия / М. А. Кузнецова, И. З. Рыбачук. — М. : Медицина, 1993. — 448 с.
- Лекарственные препараты для ветеринарии : справ. : в 2 ч. / под ред. Ф. Г. Набиева. — Казань, 2000. — 1112 с.
- Майковский, М. Д.* Лекарственные средства. — 14-е изд., доп. и перераб. — М. : Медицина, 2000. — 1148 с.
- Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий. — М., 1982. — 55 с.
- Мозгов, И. Е.* Фармакология. — М. : Агропромиздат, 1985. — 416 с.

- Общая и клиническая ветеринарная рецептура : справ. / под ред. В. И. Жуленко. — М. : Колос, 1998. — 551 с.
- Правила хранения, учета и отпуска лекарственных средств списка А и Б, предназначенных для ветеринарных целей // Ветеринарная газета. — 2000. — № 8. — С. 4–5.
- Рабинович, М. И.* Ветеринарная фитотерапия. 2-е изд., доп. и перераб. — М. : Росагропромиздат, 1988. — 174 с.
- Система сертификации ГОСТ : Правила проведения сертификации ветеринарных препаратов. — М., 1998. — 12 с.
- Соколов, В. Д.* Лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике : справ. / В. Д. Соколов [и др.]. — Новосибирск : Наука, Сибирское отделение, 1992. — 272 с.
- Соколов, В. Д.* Фармакология / В. Д. Соколов [и др.]. 2-е изд. — М. : Колос, 2000. — 576 с.
- Соколов, В. Д.* О становлении ветеринарной фармации // Международный вестник ветеринарии. — 2006. — № 2 — С. 6–8.
- Субботин, В. М.* Современные лекарственные средства в ветеринарии / В. М. Субботин [и др.]. — Ростов н/Д : Феникс, 2000. — 584 с.
- Харкевич, Д. А.* Фармакология. — М. : Медицина, 1996. — 543 с.

# СОДЕРЖАНИЕ

---

<b>Введение</b> ( <i>Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов</i> )	3
<b>Развитие, становление и основные аспекты фармации</b> ( <i>В. Д. Соколов, С. Н. Преображенский</i> )	4
<b>1. Основы фармацевтической химии</b>	28
1.1. Общая фармацевтическая химия	28
1.1.1. Получение и исследование лекарственных веществ	28
1.1.2. Методы фармацевтического анализа	37
1.1.3. Общие принципы оценки качества лекарственных форм	90
1.2. Специальная фармацевтическая химия	105
1.2.1. Неорганические лекарственные средства	105
1.2.2. Органические лекарственные средства	121
1.2.2.1. Алифатические соединения (алканы)	121
1.2.2.2. Ароматические соединения (арены)	131
1.2.2.3. Ациклические соединения (циклоалканы)	148
1.2.2.4. Гетероциклические соединения	160
<b>2. Основы фармакогнозии</b> ( <i>Г. А. Ноздрин, А. Г. Ноздрин</i> )	206
2.1. Определение и задачи фармакогнозии	206
2.2. Лечебные компоненты растений	207
2.3. Содержание химических элементов в растениях и их роль в жизнедеятельности животных	212
2.4. Методы определения подлинности лекарственного растительного сырья	217
2.5. Методы определения доброкачественности лекарственного растительного сырья	218
2.6. Сбор и заготовка растений	223
2.7. Сушка лекарственных растений	226
2.8. Приведение сырья в стандартное состояние	228
2.9. Упаковка, маркировка и транспортировка лекарственного растительного сырья	228
2.10. Хранение лекарственного растительного сырья	229
2.11. Вредители лекарственного растительного сырья и меры борьбы с ними	231
2.12. Лекарственные растения и их характеристика ( <i>Н. Л. Андреева, Г. А. Ноздрин</i> )	234

<b>3. Основы технологии и рецептуры лекарственных форм</b> ( <i>Г. А. Ноздрин, С. Н. Преображенский, В. И. Великанов</i> )	288
3.1. Технология твердых лекарственных форм	288
3.1.1. Порошки	288
3.1.2. Сборы	290
3.1.3. Таблетки	292
3.1.4. Драже	295
3.1.5. Гранулы	296
3.1.6. Капсулы	296
3.1.7. Глазные пленки	297
3.2. Рецептура твердых лекарственных форм	298
3.3. Технология мягких лекарственных форм	301
3.3.1. Мази	301
3.3.2. Линименты	305
3.3.3. Пасты	307
3.3.4. Кашки	307
3.3.5. Болусы	308
3.3.6. Суппозитории	308
3.3.7. Пластыри	310
3.4. Рецептура мягких лекарственных форм	312
3.5. Технология жидких лекарственных форм	317
3.5.1. Растворы	317
3.5.2. Микстуры	323
3.5.3. Суспензии	325
3.5.4. Эмульсии	326
3.5.5. Настой и отвар	328
3.5.6. Настойки	332
3.5.7. Экстракты	335
3.5.8. Новогаленовые препараты	336
3.5.9. Аэрозоли	337
3.6. Рецептура жидких лекарственных форм	338
<b>4. Оценка эффективности, безвредности и стабильности препаратов</b>	349
4.1. Определение эффективности лекарственных средств ( <i>Н. Л. Андреева, В. Д. Войтенко</i> )	349
4.2. Определение токсичности лекарственных веществ ( <i>Н. Л. Андреева</i> )	359
4.3. Определение стабильности и сроков хранения лекарственных веществ ( <i>Н. Л. Андреева</i> )	380
4.4. Регистрация ветеринарных препаратов ( <i>Н. Л. Андреева, И. Д. Александров</i> )	396
<b>5. Организация и экономика аптечного дела</b> ( <i>И. Д. Александров</i> )	402
5.1. Ветеринарные аптеки	402
5.1.1. Внебюджетные аптеки	402
5.1.2. Бюджетные аптеки	421
5.1.3. Мелкорозничная аптечная сеть	425
5.2. Экономика аптечного дела	430
5.2.1. Учет в ветеринарной аптеке	430
5.2.2. Отчетность ветеринарной аптеки	445
5.2.3. Планирование в ветеринарной аптеке	449
<b>6. Основы маркетинга ветеринарных препаратов</b> ( <i>Н. Л. Андреева, Т. В. Абакумова</i> )	463
6.1. Понятие о маркетинге	463
6.2. Сбыт препаратов	471
6.3. Инвестиции	473
<b>Заключение</b>	475
<b>Приложения</b> ( <i>Н. Л. Андреева, В. Е. Абрамов</i> )	477
<b>Список использованной литературы</b>	507

## **ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ**

*Учебник*

Издание второе, исправленное и дополненное

*Под ред. заслуженного деятеля науки РФ,  
профессора В.Д. СОКОЛОВА*

Зав. редакцией ветеринарной  
и сельскохозяйственной литературы *О. А. Шаповалова*  
Ответственный редактор *А. О. Масленникова*  
Художественный редактор *С. Ю. Малахов*  
Корректоры *Т. А. Кошелева, В. О. Логунова*  
Подготовка иллюстраций *Н. Г. Брюсянина, Е. Е. Егорова*  
Выпускающие *Т. В. Ананченко, Г. М. Матвеева*

ЛР № 065466 от 21.10.97  
Гигиенический сертификат 78.01.07.953.П.007216.04.10  
от 21.04.2010 г., выдан ЦГСЭН в СПб

**Издательство «ЛАНЬ»**

lan@lanbook.ru; www.lanbook.com  
192029, Санкт-Петербург, Общественный пер., 5.  
Тел./факс: (812)412-29-35, 412-05-97, 412-92-72.  
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 08.10.10.  
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 32,00. Тираж 1500 экз.

Заказ № .

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленных материалов в ОАО «Дом печати — ВЯТКА»  
610033, г. Киров, ул. Московская, 122