

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3

1964

ВИДАВНИЦТВО
„ЗДОРОВ'Я“

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

1. АНГАРСЬКА М. А. (Харків)
2. БАРТОЛОМЕЄВ Ю. В. (Дніпропетровськ)
3. БОРИСЮК Ю. Г. (Харків)
4. ДЬЯЧЕНКО Т. Л. (Київ)
5. ЄНА М. Г. (Київ)
6. ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк)
7. КОРЖ Е. Г. (Київ)
8. КРИВЕНЧУК П. Е. (Запоріжжя)
9. КРАМАРЕНКО В. П. (Львів)
10. МАКАРЕНКО П. М. (Харків)
11. МІНІОВИЧ І. О. (Київ)
12. ПУШКУЦА К. Д. (Київ)
13. РОДИНА М. С. (Київ)
14. СКВИРСЬКА Л. С. (Київ)
15. ТКАЧУК М. І. (Київ)
16. ЧЕРКЕС О. І. (Київ)
17. ШЕВЧУК О. І. (Київ)
18. ШМАРУК Л. Г. (Київ)

АПТЕЧНА МЕРЕЖА В П'ЯТОМУ РОЦІ СЕМИРІЧКИ

Минулий 1963 рік був п'ятим роком виконання величного семирічного плану розвитку народного господарства в нашій країні. У виконання семирічного плану розвитку народного господарства внесли свою частку праці і аптечні працівники республіки. Колективи аптечних працівників докладали своїх зусиль до дальнього виконання рішень ХХII з'їзду КПРС і Постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів Союзу РСР від 14 січня 1960 р. «Про заходи по дальньому поліпшенню медикаментозного обслуговування та охорони здоров'я населення СРСР».

З метою дальнього наближення медикаментозної допомоги до населення в минулому році було відкрито 228 аптек, у тому числі в містах — 100 і в селах — 128. У більшості областей завдання по відкриттю нових аптек було виконано. Відстають у цьому питанні Волинське, Закарпатське і Київське (по м. Києву) аптекоуправління. Не поліпшились у них справи з відкриттям аптек і в цьому році.

З урахуванням відкритих протягом 1963 року аптек в республіці на кінець року їх працювало 3829, в тому числі в містах і робітничих селищах 2019 і в селах 1810 (з них I категорії 9, II — 317, III — 288, IV — 636, V — 1235, VI — 1344). В середньому на кінець 1963 року в УРСР одна аптека обслуговувала 11,6 тис. чоловік (в тому числі в містах — 10,8 і в селах — 12,6 тис. чол.). Але в деяких областях кількість населення, що в середньому обслуговувалось одною аптекою, ще перевищувала середньореспубліканський показник, наприклад, у Волинській (12,2 тис.), Дніпропетровській (12,7 тис.), Донецькій (13,2 тис.), Закарпатській (12,3 тис.), Луганській (12,9 тис.), Харківській (12 тис.). Аптекоуправлінням цих областей необхідно вжити заходів по значному розширенню аптечної мережі з тим, щоб їх показники були принаймні на рівні середньореспубліканських.

Крім аптек, на кінець 1963 року в УРСР працювало 233 аптекарські магазини (по продажу предметів медичної техніки — 36, окулярів — 44, лікарських рослин — 6, дезинфекційних засобів — 4, реактивів і лабораторного обладнання — 19, по продажу мінеральної води — 3, по продажу готових лікарських форм — 121).

Значну медикаментозну допомогу населенню надавали аптечні пункти першої і другої групи, яких налічувалось відповідно 515 і 19 191.

У минулому році також функціонувало 722 аптеки лікувальних закладів, в яких працювало 942 провізори і 1326 помічників провізорів.

Кількість складів та контрольно-аналітичних лабораторій за минулий рік не змінилась.

Дані про кількість аптек, аптекарських магазинів та інших аптечних установ за станом на 31 грудня 1963 р. по кожній області наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

№	Аптекоуправління	Кількість аптек		Усього	Кількість населення на одну аптеку	Кількість апт. пунктів		Кількість аптекарських магазинів
		у містах	у сели-зах			I групи	II групи	
1	Вінницьке	51	135	186	11855	9	1063	3
2	Волинське	42	36	78	12244	2	860	5
3	Дніпропетровське . . .	146	83	229	12682	34	823	16
4	Донецьке	299	58	357	13193	32	1035	19
5	Житомирське	56	91	147	11442	26	902	8
6	Закарпатське	36	44	80	12287	4	477	11
7	Запорізьке	70	70	140	11193	42	547	6
8	Івано-Франківське . . .	61	38	99	11747	4	681	13
9	Київське	48	115	163	10982	45	956	1
10	Кіровоградське	46	75	121	10596	10	688	4
11	Кримське	77	45	122	9393	36	521	7
12	Луганське	178	32	210	12938	27	755	9
13	Львівське	137	73	210	10776	17	1197	20
14	Миколаївське	41	62	103	10427	9	512	6
15	Одеське	87	96	183	11705	18	783	19
16	Полтавське	49	106	155	10826	32	925	12
17	Ровенське	39	46	85	11624	3	745	5
18	Сумське	52	84	136	11603	27	713	7
19	Тернопільське	47	52	99	11444	3	818	3
20	Харківське	138	83	221	12036	22	885	20
21	Херсонське	40	48	88	10136	18	508	3
22	Хмельницьке	50	96	146	11480	4	997	3
23	Черкаське	36	112	148	10493	21	707	3
24	Чернівецьке	34	43	77	10650	15	318	7
25	Чернігівське	52	87	139	11583	55	775	7
26	м. Київ	90	—	90	13180			15
27	м. Севастополь	17	—	17	9765			1
У с о г о :		2019	1810	3829	11627	515	19191	233

Важливим показником роботи аптечної мережі є виконання встановленого плану товарообороту. За минулій рік з аптечної мережі було відпущене населенню та лікувально-профілактичним закладам медикаментів, предметів медичної техніки та інших медичних виробів на 234,4 млн. крб. (по роздрібному товарообороту — на 125 863 тис. крб. і по оптовому — на 108 537 тис. крб.). Встановлений план товарообороту в цілому виконано на 101% (по роздрібному товарообороту на 98,3% і по оптовому — на 104,4%). За минулій рік населенню та медичним закладам відпущене ліків, медичної техніки та інших медичних виробів на 7102 тис. крб. більше, ніж в 1962 році. Фактичний товарооборот аптечної мережі зріс в 1963 році проти 1962 року на 3,1% (роздрібний — на 2% і оптовий — на 4,4%). Незважаючи на те, що в цілому по УРСР план товарообороту виконаний, такі аптекоуправління, як Закарпатське, Одеське, Полтавське, Волинське, Миколаївське та деякі інші загального плану товарообороту за минулій рік недовиконали. Це можна пояс-

нити лише тим, що дані аптекоуправління не використали всіх можливостей по виконанню цього важливого планового показника.

У деяких аптекоуправліннях при загальному виконанні планів товарообороту значна частина аптечних установ їх не виконала. Особливо це стосується Волинського, Дніпропетровського, Кримського, Хмельницького, Черкаського аптекоуправлінь.

В середньому на одного мешканця з аптечної мережі відпущенено медикаментів та інших медичних виробів на 5 крб. 26 коп., в тому числі по роздрібному товарообороту на 2 крб. 83 коп. На одного мешканця відпущенено лише медикаментів на 3 крб. 24 коп. Середня вартість амбулаторного рецепта дорівнювала 33 коп., а стаціонарного — 29 коп.

Загальний товарооборот аптечної мережі по його структурі розподіляється так: медикаментозна група становила 61,64%, предмети медичної техніки — 13,25%, перев'язочні матеріали — 8,09%, предмети догляду за хворими — 4,38%, мінеральні води — 2%, парфюмерно-косметичні товари і мило — 10,64%.

За минулій рік середній товарооборот одного аптечного пункту становив 98 крб. У Вінницькій області він дорівнював 101,4 крб., Житомирській — 101,8 крб., Івано-Франківській — 107 крб., Кримській — 103,3 крб., Луганській — 103 крб., Одеській — 102,7 крб., а в Київській області — 85 крб., Дніпропетровській — 95 крб., Сумській — 90,8 крб., Харківській — 92 карбованцям. Отже, в цих аптекоуправліннях середньомісячний товарооборот одного аптечного пункту ще низький і вимагає свого збільшення. Домогтися цього можна перш за все за рахунок поліпшення контролю роботи і постачання аптечних пунктів медикаментами. Слід значно збільшити асортимент ліків, які повинні відпускатися населенню з аптечних пунктів.

Загальний товарооборот аптечної мережі в 234 400 тис. крб. був виконаний міськими аптеками на 134 743 тис. крб. (57,4%), сільськими аптеками — на 25 211 тис. крб. (10,8%), аптекарськими магазинами і кіосками — на 42 590 тис. крб. (18,2%), аптечними складами — на 31 856 тис. крб. (13,6%). У сумі товарообороту міських аптек товарооборот сільських аптечних пунктів становив 7,7 тис. крб. і міських аптечних пунктів — 2,4 тис. крб. В сумі товарообороту сільських аптек товарооборот аптечних пунктів досяг 5,5 тис. крб., або 22%.

Товарооборот аптечних пунктів І групи в цілому по республіці становив 2,1 тис. крб., товарооборот аптечних пунктів ІІ групи — 13,4 тис. карбованців.

Дані про товарооборот аптечних управлінь кожної області наведені в таблиці 2.

Із зростанням товарообороту аптечної мережі збільшувався відпуск населенню ліків по рецептах лікарів. За минулій рік з аптек республіки відпущенено 203 421 тис. ліків за рецептами лікарів, з них готових лікарських форм — 61,7%. У ряді областей відпуск готових лікарських форм перевищує середньореспубліканський показник. Так, в аптечній мережі Волинської області відпуск готових лікарських форм по рецептах лікарів становив 63,3%, Кіровоградської — 63%, Кримської — 64,5%, Луганської — 67%, Харківської — 65%, Чернігівської — 70,9%, м. Києва — 69,7%. Однак в аптечній мережі Закарпатської області цей показник дорівнював лише 51,4%, Дніпропетровської — 54%, Івано-Франківської — 57,7%, Вінницької — 56,5%. Такі низькі показники вказують на те, що в цих областях фармацевтичні працівники не вживають усіх заходів по популяризації і впровадженню готових лікарських форм у медичну практику, внаслідок чого лікарі мало використовують ці лікарські форми.

Із загальної рецептури в 1963 році вилучено на аналіз 312 тис. лікарських форм, з яких 0,17% було виготовлено з відхиленням від норми.

Таблиця 2

№	Аптекоуправління	Товарооборот (у тис. крб.)			Товарооборот на душу населення (в крб. 1 коп.)		
		роздріб- ний	оптовий	усього	за роз- дрібленим	за роз- дрібним та оптовим	по меди- каментах
1	Вінницьке	4151	3284	7435	1-88	3-37	2-21
2	Волинське	1820	1846	3666	1-91	3-84	2-58
3	Дніпропетровське	9043	8437	17480	3-11	6-02	3-78
4	Донецьке	13532	13750	27282	2-87	5-79	3-49
5	Житомирське	3423	2809	6232	2-04	3-71	2-46
6	Закарпатське	1842	1737	3579	1-87	3-64	2-76
7	Запорізьке	5092	3984	9076	3-25	5-79	3-44
8	Івано-Франківське	1892	2308	4200	1-63	3-61	2-62
9	Київське	3747	2207	5954	2-09	3-33	2-40
10	Кіровоградське	2592	2216	4808	2-02	3-75	2-64
11	Кримське	5032	5991	11023	4-39	9-62	6-05
12	Луганське	7844	7103	14947	2-89	5-50	3-29
13	Львівське	6897	5971	12868	3-05	5-69	3-50
14	Миколаївське	3472	2438	5910	3-23	5-50	3-36
15	Одеське	7957	6287	14244	3-71	6-65	3-66
16	Полтавське	3977	2904	6881	2-37	4-10	2-53
17	Ровенське	1822	1775	3597	1-84	3-64	2-35
18	Сумське	2943	2374	5317	1-87	3-37	2-14
19	Тернопільське	2040	2114	4154	1-80	3-67	2-31
20	Харківське	11782	7747	19529	4-43	7-34	4-22
21	Херсонське	2480	2470	4950	2-78	5-55	3-69
22	Хмельницьке	2806	2563	5369	1-67	3-20	2-22
23	Черкаське	3530	2815	6345	2-27	4-09	2-55
24	Чернівецьке	2538	1860	4398	3-10	5-36	3-16
25	Чернігівське	3258	2608	5866	2-02	3-64	2-34
26	м. Київ	9413	8276	17789	8-02	15-00	8-03
27	м. Севастополь	838	454	1292	5-05	7-78	4-91
28	Львівський склад ГАПУ	—	86	86			
29	Харківський склад ГАПУ	—	123	123			
У сього:		125 863	108 537	234 400	2-83	5-26	3-24

Для поліпшення забезпечення населення лікарськими рослинами для аптечної мережі був встановлений план їх збору в кількості 215 т, фактично ж було зібрано 260,9 т. Істотним недоліком збору лікарських рослин було те, що не всі аптечні управління виконали план збору лікарських рослин в його номенклатурі. Не виконали і загального плану збору рослин Закарпатське, Кіровоградське, Миколаївське, Ровенське, Полтавське, Тернопільське аптекоуправління.

Галено-фасувальні лабораторії за минулій рік виконали план виробництва на 104,2%, проте лабораторії Дніпропетровського, Закарпатського, Одеського, Сумського, Чернігівського аптечних управлінь не виконали встановлених для них планових показників. У минулому році галено-фасувальними лабораторіями було виготовлено 74,2 млн. одиниць розфасованих ліків, настоїв — 268 т, розчинів і сумішей — 662 т, екстрактів — 15 т, мазей — 98,7 т, спиртів медичних — 50,6 т, сиропів — 138 т, масел та ростирань — 54 т, сипких препаратів — 3 т, таблеток — 64 т, аптечок — 234 тис. штук, ампульних розчинів — 7295 тис. ампул.

У 1963 році постачання населення ліками та іншими медичними ви-

робами було кращим, ніж в минулі роки. Попит населення та лікувальних закладів на переважну більшість медикаментів задовольняється повністю, значно краще забезпечувались медичні заклади медичною технікою. Проте деяких ліків, наприклад, вікаліну, алохолу, анальгіну, лідазі та інших, ще не вистачало.

Таблиця 3

№ пп	Аптекоуправління	Загальна кількість фармацевтів	У тому числі		Кількість фармацевтів на 10 000 на- селення
			проводорів	помпроводорів	
1	Вінницьке	593	205	388	2,7
2	Волинське	247	110	137	2,6
3	Дніпропетровське . . .	1180	637	543	4,1
4	Донецьке	1496	678	818	3,2
5	Житомирське	609	112	497	3,6
6	Закарпатське	240	95	145	2,4
7	Запорізьке	886	270	616	5,7
8	Івано-Франківське . . .	301	137	164	2,6
9	Київське	1618	699	919	3,1
10	Кіровоградське	385	149	236	3,0
11	Кримське	954	230	724	7,2
12	Луганське	1022	359	663	3,8
13	Львівське	897	550	347	4,0
14	Миколаївське	400	155	245	3,7
15	Одеське	939	548	391	4,4
16	Полтавське	661	228	433	3,9
17	Рівненське	254	104	150	2,6
18	Сумське	471	151	320	3,0
19	Тернопільське	273	135	138	2,4
20	Харківське	1122	549	573	4,2
21	Херсонське	347	99	248	3,9
22	Хмельницьке	430	174	256	2,6
23	Черкаське	539	200	339	3,5
24	Чернівецьке	291	119	172	3,5
25	Чернігівське	488	155	333	3,0
26	м. Київ				8,9
27	м. Севастополь				7,9
28	Львівський склад ГАПУ	12	6	6	
29	Харківський склад ГАПУ	18	5	13	
30	ЦНДАЛ	21	18	3	
31	ГАПУ	21	13	8	
У сього:		16 715	6890	9825	3,8

При порівнянно однаковому рівні постачання з деяких областей надходило більше скарг трудящих на відсутність окремих препаратів, ніж від населення інших областей. З цього можна зробити висновок, що в тих областях, звідки одержано особливо багато скарг, не приділялось належної уваги питанню використання існуючого асортименту ліків. Недостатньо проводилася робота з лікарями, які нерідко намагаються застосувати самі нові, під час ще дефіцитні ліки навіть там, де без них можна і слід обйтись. Поява нових медикаментів аж ніяк не означає, що препарати, якими користувалися раніше, забраковані. Навпаки, багатьом з них слід віддавати навіть перевагу.

Значна увага в минулому році приділялась питанням створення

міжлікарняних аптек, почин організації яких належить Кримському аптечноуправлінню, та ліквідації відмовлень населенню в препаратах, які випускаються промисловістю без обмежень і в достатніх кількостях є на аптечних складах. Проте випадки відмовлення населенню в зазначених ліках ще не ліквідовані. Про це свідчать проведені перевірки роботи аптечної мережі м. Києва, Хмельницької, Житомирської та інших областей. На усунення цих недоліків слід звернути особливу увагу.

Для здійснення фінансово-господарської діяльності аптечній мережі були заплановані витрати обігу в розмірі 17,63% від роздрібного і оптового товарообороту, в тому числі фонд зарплати — 11,7%. Фактичні витрати обігу становили 17,88%, в тому числі заробітна плата — 10,9%. Торгові реалізовані накладення за планом були 30,38%, а фактично дорівнювали 29,83%. Фактичний чистий прибуток був 29 177 при плані 30 673 тис. крб. Норматив товарних запасів, визначений в 67 904, фактично становив 81 706 тис. крб., отже, наднормативні запаси на кінець року становили 20,3%. Норматив товарних запасів у днях за планом дорівнював 152 дням, а фактично він становив 171 день.

У минулому році не виконали плану документальних ревізій Закарпатське, Київське, Кримське, Полтавське, Харківське і Чернігівське аптечноуправління.

На кінець року в аптечній мережі всього працювало 35 304 чоловіки, з них провізорів — 6890, помпровізорів — 9825. Продуктивність праці по товарообороту на одного працюючого становила 6640 крб. на рік, а на одного фармацевта — 13 821 крб. В середньому на одного фармацевтичного працівника припадало 13 149 рецептів на рік, в тому числі екстемпоральних — 5041.

Кількість фармацевтичних працівників по кожній області наведена в таблиці 3.

Надалі аптечні працівники повинні вживати всіх залежних від них заходів по дальншому поліпшенню роботи аптечних установ, по поліпшенню обслуговування населення, ліквідації недоліків, які ще мали місце у роботі. Необхідно більше уваги приділяти аналізу роботи аптек та інших аптечних установ, більш широко розгорнати соціалістичне змагання за дострокове виконання поставлених перед аптечними працівниками завдань.

МАТЕРІАЛИ ПЕРШОГО З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УРСР

СУМІСНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН В ТАБЛЕТКАХ

Л. О. АНДРЄЄВА, О. С. КАЦАЙ, Л. М. ЧИСТЯКОВА

(Кафедра технології лікарських форм і галенових препаратів Запорізького фармацевтичного інституту, зав. кафедрою доц. С. С. Ляшенко)

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я СРСР від 6 грудня 1961 року № 547 та Міністерства охорони здоров'я УРСР від 10 січня 1962 року № 13 про розробку МРТУ вивчалась технологія виготовлення таблеток такого складу:

Кислоти ацетилсаліцилової	
Фенацетину	по 0,25
Кофеїну-бензоату натрію	— 0,03
Фенобарбіталу	
Кодеїну	по 0,01

По літературних даних ацетилсаліцилова кислота, що має в своєму складі карбоксильну групу, часто несумісна з лужнореагуючими препаратами тому, що внаслідок утворення більш гігроскопічної суміші і відволоження маси відбувається її розклад.

А. Колушева та Л. Морозова вказують, що суміш ацетилсаліцилової кислоти з амідопірином в порошку може зберігатися в сухому місці при температурі 25° протягом 8 місяців; при додаванні третього компонента — тільки 4 місяці.

За даними Ю. Г. Тракман (2) звложение маси при пресуванні ацетилсаліцилової кислоти з амідопірином відбувається негайно.

Назарець та Гюік (3, 4) вивчали таблетки, до складу яких входили ацетилсаліцилова кислота, фенацетин, кофеїн, та таблетки ацетилсаліцилової кислоти з метою визначення стійкості останньої в залежності від методу виготовлення, наповнювачів (сукцинату кальцію, карбонату кальцію, альгінату натрію, стеарату магнію, полівінілпіролідону, крохмалю, тальку) та умов зберігання (в рефрижераторі при температурі 9—12°, в кімнатних умовах при температурі 25—30° та при температурі 45°).

Авторами було встановлено, що незалежно від методу виготовлення, наповнювачів та складу таблеток ацетилсаліцилова кислота при температурі 45° розкладається протягом 1—5 тижнів більш як на 1%.

Найбільш стійкими виявилися таблетки, до складу яких входить ацетилсаліцилова кислота та крохмаль, виготовлені без грануляції маси.

При зберіганні (температура 9—12° та 25—30°) розклад ацетилсаліцилової кислоти до 0,83% спостерігався в зразках, виготовлених без грануляції через 8 тижнів. Аналогічні результати були одержані при спостереженнях над таблетками, до складу яких входили ацетилсаліцилова кислота, фенацетин, кофеїн, крохмаль, що розкладалися після 8 тижнів зберігання до 0,7% при температурі 9—12°, 25—30°.

У зразках таблеток вищезазначеного складу, де наповнювачами були альгінат натрію, стеарат магнію, полівінілпіролідон, при температурі 45° спостерігався розклад ацетилсаліцилової кислоти через 3—4 тижні більш як на 1%.

Рібейро, Стевенсон, Самін та інші (5) вивчали причини розкладу ацетилсаліцилової кислоти в таблетках з фенацетином та кодеїном і прийшли до висновку, що розкладу ацетилсаліцилової кислоти сприяють ковзні речовини і в деякій мірі вологість та тиск при таблетуванні.

Встановлено, що з ковзних речовин найбільш впливають на розклад ацетилсаліцилової кислоти стеаринова кислота та її кальцієва та магнієва солі, незначну дію проявляє тальк, мінеральне масло, моностеарат гліцерину. У зв'язку з цим автори рекомендують користуватися тальком як ковзною речовиною, а ацетилсаліцилову кислоту використовувати не гранульовану, а кристалічну.

Ю. Г. Тракман (2) вивчала можливість таблетування ацетилсаліцилової кислоти, фенацетину, фенобарбіталу з кодеїном та фосфатом кодеїну. Таблетки готувались з різними ковзними речовинами (tal'kom, сумішшю тальку з стеариновою кислотою) і зберігались в паперових конвалютах. Сумісність інгредієнтів у таблетках визначалась шляхом візуального огляду, а також по якісній реакції на вміст саліцилової кислоти. Автором було знайдено, що в указаних комбінаціях ацетилсаліцилова кислота в таблетках розкладається, але більш стійка з фосфатом кодеїну. Доказом служить той факт, що саліцилова кислота знайдена через 6 місяців у таблетках з кодеїном і через 8 місяців — у таблетках з фосфатом кодеїну.

Ю. Г. Тракман підтверджує також дані інших авторів про вплив ковзних речовин (стеарату кальцію та стеаринової кислоти), які прискорюють розклад ацетилсаліцилової кислоти.

До складу пропису, що вивчався нами, додатково входить кофеїн-бензоат натрію, що ще більш погіршує умови сумісності, тому що додається ще один лужнореагуючий компонент. Для виготовлення таблеток за вказаним прописом як склеюючі речовини вживались 5% крохмальний клейстер, 64% цукровий сироп, 2% розчин агароїду, спирт (96°), який, крім того, використовувався як розчинник кодеїну. Крохмаль і порошок агароїду використовували як розрихляючі речовини, тальк — як ковзну речовину.

Використання агароїду — речовини, що одержується з чорноморських водоростей філофори (*Phyllophora pervosa*) — для поліпшення зберігання таблеток стало можливим у зв'язку з роботою, проведеною Л. О. Андрієвою (6, 7).

Змішування інгредієнтів та грануляція проводились з використанням різних наповнювачів в 10 варіантах. При цьому враховувалась можлива взаємодія інгредієнтів.

Дані про склад маси наведені в таблиці 1.

У зразки 3, 4, 7, 8, 9, 10 до грануляції вводили агароїд і крохмаль до 2%, в зразок 6 вводили тільки крохмаль, в інші зразки до грануляції наповнювачі не вводились. Одержані гранули після висушування при температурі 40—50° підлягали ретельному аналізу. Визначались: міцність та ступінь дрібності гранул за методом, розробленим Л. О. Андрієвою (6), їх насипна вага та вологість; з усіх зразків гранул були виготовлені таблетки на машині системи «Технолог», які відповідали вимогам ДФ IX (зовнішній вигляд, міцність, розпадання, середня вага, діаметр, висота таблетки). Таблетки були упаковані в скляні та картонні конвалюти і зберігались при температурі 15—20° в темному місці. При зберіганні таблеток у зразках 4, 5, 6 (упаковка — скляні герметично закриті конвалюти) з'явилися живіті вкраплення вже в перший місяць, в інших зразках зміна забарвлення та вкраплення були виявлені

Таблиця 1
Склад таблеток

Склад маси	Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ацетилсаліцилова кислота		0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Фенацетин		0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Кофеїн-бензоат натрію		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Фенобарбітал		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Кодеїн		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Крохмальний клейстер 5% (в %)	10,8	—	—	17,2	—	—	—	—	—	—	8,5
Розчин агароїду 2% (в %)	—	—	—	—	8,8	10,4	15,3	—	6,4	—	—
Цукровий сироп 64% (в %)	—	—	—	—	—	—	—	25,2	6,4	8,5	—
Крохмаль (в %)	26,5	17	12,4	15	16,8	16	15	1,8	10	10	10
Порошок агароїду (в %)	—	—	4,5	1,8	—	—	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Спирт (в %)	—	9,9	9,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Тальк (в %)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

лені після двомісячного зберігання як в скляніх, так і в картонних конвалютах.

Найбільш інтенсивно-жовте забарвлення, що переходить при зберіганні в буре, мав зразок № 6, в який як наповнювач введено крохмаль, а також у зразках, в яких наповнювачі до грануляції не додавались.

Слабко-жовте забарвлення спостерігалось у зразках 3, 4, 7, 8, 9, 10, в яких до грануляції маси були введені агароїд та крохмаль.

У зразках 3, 4, в яких кодеїн вводили у вигляді спиртового розчину, спостерігалось рівномірне пожовтіння таблеток.

Появу жовтих вкраплень та зміну забарвлення таблеток можна пояснити розкладом кодеїну під впливом наповнювачів, а також можливою взаємодією кодеїну з кофеїном-бензоатом натрію при підвищенні температурі. Для підтвердження останнього припущення були виготовлені суміші кодеїну з різними наповнювачами та кофеїном-бензоатом натрію. Пожовтіння маси спостерігалося лише при підвищенні температури до 60—80° в пробах кодеїну з кофеїном-бензоатом натрію, зволожених спиртом. Суміші кофеїну-бензоату натрію з наповнювачами зміну забарвлення дають лише після тривалої дії високої температури.

У той же час виготовлені за вказаним прописом ліки у вигляді порошків зберігались на протязі 7 місяців при кімнатній температурі без зміни забарвлення та силучості; підвищення температури до 60—80° викликало пожовтіння порошків.

Таким чином, пожовтіння таблеток відбувається в результаті розкладу кодеїну в присутності кофеїну-бензоату натрію, внаслідок зближення часток та підвищення температури при пресуванні: додавання при грануляції агароїду зменшує можливість взаємодії між частками, тому і зміна забарвлення спостерігається в значно меншій мірі.

При візуальному дослідженні (дані наведені в таблиці 2) в таблетках, що зберігалися в скляніх герметично закритих конвалютах протягом двох місяців, встановлено наявність нальоту голчатих кристалів, характерних для саліцилової кислоти.

Реакція цих кристалів на саліциловоу кислоту з розчином заліза III-хлориду була позитивною. В таблетках, що зберігалися в картонних коробках, нальот саліцилової кислоти з'явився через два місяці і тільки в пробах 8, 9, 10, де як склеюючу речовину вживали цукровий

Таблиця 2

Зміна таблеток при зберіганні

№ зразка	Зміна зовнішнього вигляду		Поява кристалів саліцилової кислоти	
	упаковка		картонна	скляна
	картонна	скляна		
строк зберігання в місяцях				
1	2	2	11	2
2	2	2	незначне 11	2
3	2 незначне	2	незначне 11	2
4	2 незначне	1	значне 6	2
5	2	1	11 незначне	значне 2
6	2	1	11 видимого нальоту	значне 2
7	2 незначне	2	немає 11 видимого нальоту	незначне 2
8	2 незначне	2	2 незначне	2
9	2 незначне	2	2 значне	2
10	2 незначне	2	2 значне	2

сироп в чистому вигляді та в суміші з 5% крохмальним клейстером і 2% розчином агароїду. Відсутність через 2 місяці кристалів саліцилової кислоти в зразках 1—7, що зберігались у картонних коробках, очевидно, пояснюється негерметичністю упаковки та меншою вологістю таблеток. Розклад ацетилсаліцилової кислоти з виділенням саліцилової кислоти пов'язаний з наявністю в прописі двох лужнореагуючих компонентів та підвищеннем температури при пресуванні.

ВИСНОВКИ

1. Суміш складу: ацетилсаліцилова кислота, фенацетин, фенобарбітал, кодеїн, кофеїн-бензоат натрію зберігається у вигляді порошку без змін забарвлення на протязі 7 місяців. Таблетки вказаного складу після 1—2 місяців зберігання мають мармуровий вигляд з жовтими вкрапленнями, що переходять у бурі.

2. Зміна забарвлення відбувається внаслідок розкладу кодеїну під впливом кофеїну-бензоату натрію. Введення в масу до гранулювання порошку агароїду в значній мірі перешкоджає цьому розкладу.

3. Розклад ацетилсаліцилової кислоти з виділенням саліцилової кислоти в таблетках після двомісячного зберігання обумовлюється наявністю лужнореагуючих компонентів.

4. У зв'язку з розкладом кодеїну та ацетилсаліцилової кислоти пропис складу: ацетилсаліцилова кислота, фенацетин, фенобарбітал, кодеїн, кофеїн-бензоат натрію в таблетках несумісний і не може бути рекомендований для серійного виробництва.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. Колушева, А. Морозова, Фармация (София), 3, 20—26 (1955).—
2. Ю. Г. Тракман, Сб. научных трудов ЦАНИИ, II, 85—92 (1961).—3. M. R. Nazareth and C. Lee Huusk, J. of Pharmaceutical Sciences, 50, 7, 620—623 (1961).—
4. M. R. Nazareth and C. Lee Huusk, J. of Pharmaceutical Sciences, 50, 7, 608—611 (1961).—5. D. Ribeiro, D. Stevenson, S. Samuy, G. Milsovic and A. Mattocky, J. of the American Pharmaceutical Ass., 44, 4, 226 (1955).—6. Л. А. Андреева, Материалы II научной конференции, Запорожье, 1962.—7. Л. А. Андреева, Аптечное дело, 5, 34—38 (1962).

СОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ

Л. А. АНДРЕЕВА, А. С. КАЦАЙ, Л. Н. ЧИСТЯКОВА

РЕЗЮМЕ

Изучена возможность совместимости ацетилсалциловой кислоты, фенацетина, фенобарбитала, кодеина, кофеина-бензоата натрия в таблетках с различными наполнителями (крахмалом, тальком, агароидом, сахарным сиропом), а также в зависимости от метода смешения и подготовки к таблетированию. Установлено, что пропись указанного состава в таблетках несовместима, о чем свидетельствует разложение кодеина, ацетилсалциловой кислоты с изменением окраски и выделением видимых кристаллов салициловой кислоты.

ЗАСТОСУВАННЯ КРИСТАЛООПТИЧНОГО МЕТОДУ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ СИНТЕТИЧНИХ ЗАМІННИКІВ КОКАЇНУ, МОРФІНУ І АТРОПІНУ

В. Т. ПОЗДНЯКОВА

(Львівський медичний інститут)

Кристалооптичний метод оснований на відкритті речовин по їх кристалооптичних властивостях: осності кристалів, двозаломленню, показниках заломлення, куту погасання, знаку видовження, куту між оптичними осей (2 v) та інших констант.

Кристалооптичні властивості різних речовин неоднакові, а через це, знаючи їх, можна лігко відрізнисти одну речовину від другої і з великою точністю її ідентифікувати.

Видатний російський вчений Є. С. Федоров вніс найбільший вклад у методику кристалооптичного аналізу. Цей метод одержав широкий розвиток в СРСР у мінералогії і петрографії.

За кордоном велику увагу приділяють кристалооптичному дослідженню фармацевтичних препаратів з метою впровадження цього методу у фармацію. Визначені кристалооптичні константи цілого ряду препаратів, зокрема, барбітуратів (1—4), антибіотиків (5), антигістамінних препаратів (6) та інших лікарських речовин.

У попередніх наших роботах повідомлялося про ефективність застосування кристалооптичного методу при дослідженні алкалоїдів і їх суміші (7, 8).

У даній роботі пропонуються результати проведених нами визначення кристалооптичних констант синтетичних замінників кокаїну (новокайн, новокайнамід, дикаїн, анестезин і совкайн); морфіну (промедол і текодин) і атропіну (гоматропіну гідроброміду).

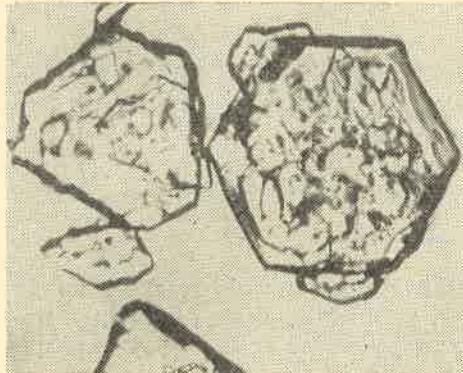
З перелічених речовин у літературі нами знайдені тільки константи новокайну (9), дикаїну (10) і гоматропіну гідроброміду (11).

Однак ці константи суперечні. Так, для новокайну ми знайшли два такі варіанти констант: 1) $n_x = 1,570$; $n_y = 1,580$; $n_z > 1,734$; $n_z - n_x > 0,164$.
2) $n_x = 1,540$; $n_y = 1,556$; $n_z > 1,690$; $n_z - n_x > 0,150$.

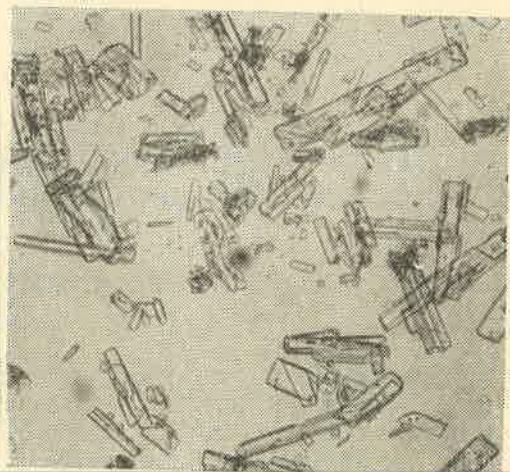
Кристалооптичний аналіз синтетичних замінників алкалоїдів ми проводили на столику Є. С. Федорова за методиками, описаними в книзах В. Б. Татарського (12) і В. С. Соболєва (13). Показники заломлення вимірювалися імерсійним методом, за допомогою набору імерсійних рідин Львівського заводу замовлених реактивів. Для визначення осності кристалів, кута і дисперсії оптичних осей препарати закріплювалися на предметному склі розтопленою каніфоллю. Нижче наводимо результати наших дослідів.

1) **Новокаїн** ($C_{13}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$) — кристали моноклінної сингонії у вигляді шестикутних табличок (мікрофото 1). Середній розмір кристалів $0,32 \times 0,2$ мм. Кристали анізотропні, двохосьові, оптичний знак позитивний, кут погасання косий ($C_{np} = 17^\circ$). Показники заломлення: $n_g = 1,734 (\pm 0,002)$; $n_m \approx 1,558 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,540 (\pm 0,001)$; двозаломлення: $n_g - n_p = 0,194$. Кут між оптичними осями (+) $2v = 60^\circ$. Спостерігається дисперсія оптичних осей: $r > v$.

2) **Новокаїнамід** ($C_{13}H_{21}ON_3 \cdot HCl$) — кристали у вигляді глибок,



Мікрофото 1. Кристали новокаїну.



Мікрофото 2. Кристали текодину.

пластиночок з середнім розміром: $0,06 \times 0,03$ мм. Анізотропні, двохосьові кристали з косим погасанням ($C_{ng} = 33^\circ$). Показники заломлення $n_g = 1,654 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,543 (\pm 0,001)$; двозаломлення: $n_g - n_p = 0,111$.

3) **Дикаїн** ($C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$) — добре огранені призматичні кристали з середнім розміром $0,2 \times 0,04$ мм. Двохосьові з прямим кутом погасання і позитивним знаком видовження. В полі зору мікроскопа зустрічаються кристали і з косим кутом погасання ($C_{np} = 13^\circ$). Показники заломлення $n_g' \approx 1,737 (\pm 0,002)$; $n_m = 1,603 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,513 (\pm 0,001)$.

4) **Совкаїн** ($C_{20}H_{29}O_2N_3 \cdot HCl$) — пластиночки, дрібні голки з середнім розміром $0,04 \times 0,01$ мм. Кут погасання прямий, знак видовження позитивний. Показники заломлення: $n_g = 1,650 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,627 (\pm 0,001)$; $n_g - n_p = 0,023$.

5) **Аnestезин** ($C_{19}H_{11}O_2N$) — добре огранені призми з середнім розміром $0,2 \times 0,08$ мм. Кут погасання прямий, знак видовження позитивний; $n_g > 1,780$; $n_p' = 1,564 (\pm 0,001)$.

6) **Промедол** ($C_{17}H_{25}O_2N \cdot HCl$) — призматичні кристали з середнім розміром $0,16 \times 0,06$ мм. Кристали двохосьові з прямим кутом погасання і негативним знаком видовження. Зустрічаються кристали і з ко-

сим кутом погасання ($C_{ng} = 20^\circ - 30^\circ$). Показники заломлення: $n_m = 1,606 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,591 (\pm 0,001)$. Спостерігається дисперсія оптичних осей $v > r$. Оптичний знак позитивний.

7) **Текодин** ($C_{18}H_{21}O_4N \cdot HCl \cdot 3H_2O$) — кристали у формі видовжених призм (мікрофото 2) з середнім розміром $0,1 \times 0,02$ мм, двохосьові, кут погасання прямий, знак видовження негативний. Інтерференційне забарвлення червоне, зелене, синє і жовте. Показники заломлення $n_g = 1,642 (\pm 0,001)$; $n_p' = 1,545 (\pm 0,001)$; $n_g - n_p' = 0,097$.

8) **Гоматропіну гідробромід** ($C_{16}H_{21}O_3N \cdot HBr$) — пластинки з середнім розміром $0,08 \times 0,06$ мм, двохосьові, багато перерізів з виходом нормалі n_w . Оптичний знак позитивний, кут між оптичних осей $(+)$ $2 v = 50^\circ$. Інтерференційне забарвлення сіро-голубе. Погасання кристалів пряме, знак видовження негативний, показники заломлення: $n_m = 1,615 (\pm 0,001)$; $n_p = 1,603 (\pm 0,001)$.

З наведених даних видно, що кристаллооптичні константи є одним з характерних ознак ідентифікації речовин. Важливу роль при ідентифікації речовин відіграє і зовнішній вигляд кристалічного порошку: форма кристалів, їх розмір і колір. Ряд препаратів має характерну мікроскопічну картину: кристали новокайну (мікрофото 1), текодину (мікрофото 2), дикаїну (мікрофото 3), анестезину та ін. Через це при дослідженні невідомого порошку необхідне всебічне його вивчення.

ВІСНОВКИ

Визначені кристаллооптичні константи синтетичних замінників кодіїну: новокайну, новокайнаміду, дикаїну, анестезину і совкайну — замінників морфіну: промедолу та текодину — і замінника атропіну: гоматропіну гідроброміду. Одержані дані можуть бути застосовані для ідентифікації перелічених речовин у фармацевтичному та судово-хімічному аналізах.

ЛІТЕРАТУРА

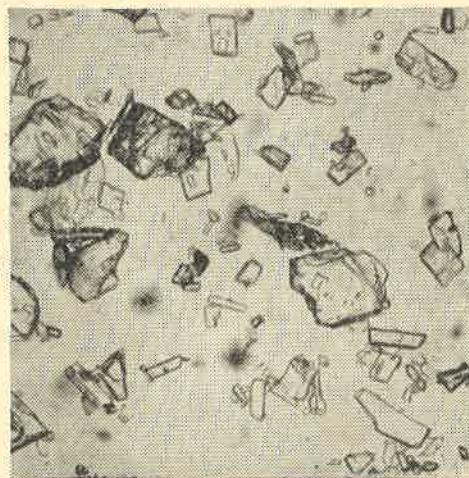
1. M. Hultquist, C. Poe, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 7, 398 (1935).—
2. Hultquist, Poe, Witt, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 14, 219 (1942).— 3. Y. Sato, J. Pharmacy and chem., 29, 10, 1003 (1957).— 4. Tillson, W. Eisenberg, J. Amer. Pharm. Assoc., 18, 12, 760 (1954).— 5. W. Eisenberg, G. Keenan, J. Amer. Pharm. Assoc., 36, 9 (1947).— 6. T. Hale, G. Keenan, J. Amer. Pharm. Ass., 39, 9, 56 (1950).— 7. В. Т. Позднякова, Мікрокристаллоскопические реакции на алкалоиды, Госмедиздат УССР, Київ, 1960.— 8. В. Т. Позднякова, Фармацевтичний журнал, 2, 40 (1959).— 9. A. Winchell, The optical properties off organic compound, New York, 1954.— 10. G. Keenan, J. Assn. Off. Agric. Chem., 27, 153 (1944).— 11. Bolland, Monatsh., 31, 390 (1910).— 12. В. Б. Татарский, Кристаллооптика и иммерсионный метод определения вещества, изд. ЛГУ, Л., 1949.— 13. В. С. Соболев, Федоровский метод, ГНТИ, М., 1949.

ПРИМЕНЕНИЕ КРИСТАЛЛООПТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ КОКАИНА, МОРФИНА И АТРОПИНА

В. Т. ПОЗДНЯКОВА

РЕЗЮМЕ

В работе излагаются результаты кристаллооптического анализа синтетических заменителей алкалоидов: кокаина (новокайна, новокайнамида, дикаина, совкайна и



Мікрофото 3. Кристали дикаїну.

анестезина); морфина (промедола и текодина) и атропина (гоматропина гидробромида).

Определенные автором кристаллооптические константы перечисленных выше препаратов могут быть использованы для идентификации данных веществ в фармацевтическом и судебнохимическом анализах.

ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ТРАВИ РЕП'ЯШКА ОВЕЧОГО ЗВИЧАЙНОГО

М. М. ПАЩЕНКО, Г. П. ПІВНЕНКО

(Кафедра технології ліків і галенових препаратів Харківського фармацевтичного інституту)

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Овечий реп'яшок звичайний (*Xanthium strumarium* L.), родини складноцвітих (Compositae), — однорічна сірувато-зелена рослина з гіллястим стеблом заввишки 20—60 см (1). Листя серцевидне, трилопатеве, з обох боків зелене, по краях з великими нерівними зубцями. Кошики одностатеві і скучені на кінцях гілок, частково — в кутах листків. Маточкові кошики містять усього по 2 квітки без віночка, вміщені у зрослолисту зелену обгортку, усаджену на поверхні гачкуватими комочками, а на верхівці увінчану 1—2 прямими ріжками. Коли насіння достигає, обгортка розростається й твердішає.

Овечий реп'яшок — бур'ян, поширений по всій Європі, на Кавказі, в південному Сибіру, Туркестані. Цвіте влітку (2).

Ця рослина широко застосовується у народній медицині для лікування різних захворювань. Так, траву використовують при лишаях, наривах у горлі; насіння і коріння — проти кривавого проносу (3), при астмі, геморої (4); усю рослину — для лікування зоба (5).

У китайській народній медицині овечий реп'яшок застосовують як потогінний, жарознижуючий і заспокійливий засіб. Свіжі подрібнені плоди і насіння наносять на шкіру при екземі, сверблячих дерматозах, корості (6).

Молоді паростки овечого реп'яшка іноді викликають отруєння тварин з великою смертністю (7).

Хімічний склад рослини вивчено недостатньо. За даними П. С. Масагетова (8) трава овечого реп'яшка містить алкалойди. В. С. Соколов (9) також зазначає, що в траві і плодах є чимало алкалойдів. За деякими відомостями в рослині є мало вивчені глікозиди. За Вемером (10), насіння містить аморфний глікозид ксантоствумарин, формула якого невідома, і смолистий ксантоствумін. Інші автори вказують, що ксантоствумарину в насінні є 39% (6).

У результаті проведених нами попередніх експериментів у реп'яшка овечого виявлено наявність глікозидів, дубильних речовин, а також суми основ алкалойдів. При цьому визначено, що рослина містить дубильні речовини пірокатехінової групи, а саме: в листі — 3,27%, у плодах — 2,21%.

Суму основ алкалойдів ми визначали в різні періоди вегетації (перед цвітінням, під час цвітіння, в період утворення плодів) у траві, зібраний у 1956 р. в Харкові вздовж річки Харків. Найбільша кількість суми основ алкалойдів (0,13%) міститься в траві під час повного цвітіння. Одержано також аморфні солі — пікрат і пікролонат алкалойду. Основ алкалойдів або їх солей у кристалічному стані нам не вдалося виділити (11).

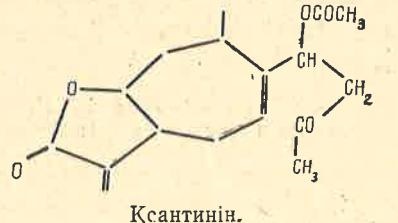
Вивчаючи літературу, ми зустріли цікаві відомості про виділення

з овечого реп'яшка пенсільванського родини складноцвітих кетолактону ксантиніну ($C_{17}H_{22}O_5$), який пригнічує ріст рослин, а також має антибактеріальну дію (12—14).

При відщепленні однієї молекули оцтової кислоти ксантинін перетворюється на ксантатин ($C_{15}H_{18}O_3$).

Хімічні структури лактонів ксантиніну та ксантатину, які генетично зв'язані з гвяянолідами, запропонували американські вчені (13). Ці структури на ширших експериментальних доказах повторили й доповнили чехословацькі дослідники (15).

Про вміст у родині складноцвітих сесквітерпеноїдних лактонів, що мають азуленовий скелет, також не раз згадувалося в літературі (18—20).



Ксантинін.



Ксантатин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для одержання лактону ми використали видозмінену методику, описану О. М. Баньковською і О. І. Баньковським (21).

Сировину заготовляли у м. Харкові вздовж річки Харків у липні 1961 року в період цвітіння, висушували і подрібнювали на млині типу «Эксцельсиор».

2 кг подрібненої трави змішували з 200 г окису кальцію і заливали 20 л киплячої води. Суміш нагрівали протягом 1 години при 70° і фільтрували гарячою. Після охолодження до фільтрату додавали 1 л концентрованої соляної кислоти і багато разів екстрагували його хлороформом. Хлороформові витяжки промивали 4% розчином йодного натру, потім водою і фільтрували через активоване вугілля. Відігнавши хлороформ під вакуумом, одержали густу масу, в якій тільки при тривалому стоянні на холоді спостерігали появу незначної кількості кристалів, виділити які з в'язкої маси смоли не вдалося. Спроба перекристалізувати кристали шляхом розчинення в гарячому спирті з наступним додаванням киплячої води позитивних результатів не дала. При цьому утворювалася молокоподібна маса, яка не кристалізувалася навіть при тривалому стоянні на холоді.

Ми спробували очистити одержану масу на колонці ($h = 60 \text{ см}$, $d = 4 \text{ см}$), наповненій окисом алюмінію (П-активність за Брокманом).

Спочатку колонку промивали петролейним ефіром. Потім на ній наносили згущений хлороформовий розчин і елюювали петролейним ефіром. При цьому розмивалася синя зона, яка цілком відділялася при промиванні колонки сумішшю бензол—петролейний ефір (1 : 1). Після того, як з елюатів відігнали органічні розчинники, одержали залишок у вигляді жовтої олії.

Далі колонку елюювали бензолом. Зона, що при цьому вимивалася, не світилася в ультрафіолетовому промінні. Сконцентрована у вакуумі, при наступному стоянні на холоді вона виділяла незначну кількість чистих кристалів у вигляді великих голок, які добре відділялися.

За цією методикою з 2 кг сировини ми змогли виділити 250—300 мг очищених кристалів. Кристали перекристалізували з суміші ацетон—петролейний ефір. Вони мали вигляд білоніжних голок, які жовтіють при стоянні на повітрі. Т. топлення — 109—110°.

При підлужуванні речовина дає розчин, забарвлений у жовтий колір; при підкислюванні колір розчину змінюється до безбарвного.

Виділені кристали добре розчиняються в спирті, ацетоні, бензолі, хлороформі, дихлоретані; не розчиняються в петролейному ефірі, холод-

ній воді. Підігрівання протягом 1 хвилини в 3 н. соляній кислоті викликає появу малинового забарвлення з синюватим відтінком. Якісний мікроаналіз показав відсутність у них азоту й сірки.

Кількісним елементарним мікроаналізом встановлено емпіричну формулу — $C_{15}H_{18}O_3$.

Знайдено (в %): C — 73,40, 73,22; H — 7,07, 7,05

Вираховано (в %): C — 73,15; H — 7,37.

Мол. вага = 246,0.

З 2,4-динітрофенілгідразином одержана речовина дає кристалічний 2,4-динітрофенілгідрazon у вигляді гранатово-червоних кристалів з т. топлення 238°.

Інфрачервоний спектр цієї речовини одержано у вигляді розчину в хлороформі. Він цілком збігався із спектром ксантатину (13).

У спектрі є сильна смуга при 1752 cm^{-1} , характерна для насыщених п'ятичленних лактонів. Сильна смуга при 1651 cm^{-1} належить, мабуть, карбонільній групі в α , β , γ , δ — двічі насыщений системі $\text{C}=\text{C}-\overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}=\text{C}$, а смуга при 1600 cm^{-1} — подвійним зв'язком $\text{C}=\overset{\text{C}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}$. Смуги при 1350 cm^{-1} свідчать про наявність ізопропілової групи.

Однакові температури топлення, елементарний мікроаналіз, а також інфрачервоні спектри дозволяють нам припустити, що виділена нами речовина ідентична з ксантатином, описаним і дослідженім американськими і чехословацькими вченими.

Вивчення цієї речовини триває.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методику виділення кристалічної речовини з трави овечого реп'яшка звичайного із застосуванням хроматографічного методу поділення на окису алюмінію.

2. У результаті елементарного мікроаналізу визначено, що речовина має склад $C_{15}H_{18}O_3$.

3. Одержано кристалічне похідне 2,4-динітрофенілгідрazon з т. топл. 238° у вигляді гранатово-червоних кристалів.

4. Інфрачервоний спектр, знятий у хлороформовому розчині, цілком збігся із спектром ксантатину, виділеного і вивченого американськими та чехословацькими вченими.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ю. В. Рычин, Сорные растения, М., 1952, стр. 252.—2. Н. А. Монтеэр-д-е, Ботанический атлас, СПБ, 1906, стр. 117—118.—3. Н. В. Павлов, Раствительное сырье Казахстана, М.—Л., 1947, стр. 464.—4. Труды Узбекского госуниверситета. Новая серия, вып. 43, 1950, стр. 180—181.—5. Энциклопедический словарь лекарственных, эфиромасличных и ядовитых растений, М., 1951, стр. 355.—6. Ф. Ибрагимов, В. Ибрагимова, Основные лекарственные средства китайской медицины, М., 1960, стр. 262—264.—7. И. А. Гусынин, Токсикология ядовитых растений, М., 1951, стр. 244—245.—8. П. С. Массагетов, Труды ВИЛАР, вып. IX, 1947, стр. 35.—9. В. С. Соколов, Алкалоидоносные растения СССР, АН СССР, М.—Л., 1952, стр. 281—282.—10. С. Wehner, Die Pflanzenstoffe, II (1931), 1223.—11. М. М. Пашенко, Г. П. Пивиенко, Труды Харьковского государственного фарм. ин-та, вып. I, 1957, стр. 265—267.—12. I. E. Little, M. N. Foote, D. B. Johnstone Arch. Biochem., 27, 247 (1950).—13. T. A. Geissman, R. Denel, E. K. Bonde, F. A. Addicott, J. Amer. Chem. Soc., 76, 685 (1954).—14. P. F. Wahreing, H. A. Foda, Naturf., 178, 4539, 908 (1956).—15. L. Dolejjs, V. Herout, F. Sórm, Coll. Czechosl. Chem. Comm., v. 23, p. 504, 1958.—16. V. Herout, L. Novotny, F. Sórm, Chem. listy, 50, 591 (1956).—17. V. Herout, L. Dolejjs, F. Sórm, Chem. listy, 51, 572 (1957).—18. I. R. Naves, Helv. Chim. Acta, 31, 1172 (1948).—19. M. Romaniuk, V. Herout, F. Sórm, Coll. Czechosl. Chem. Comm., v. 21, 894 (1956).—20. G. W. Rebold, J. Chem. Soc., 1957, 47.—21. А. Н. Баньковская, А. И. Баньковский, Труды ВНИИЛАР, вып. XI, 1959, стр. 174.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ДУРНИШНИКА ОБЫКНОВЕННОГО

М. М. ПАЩЕНКО, Г. П. ПИВНЕНКО

СООБЩЕНИЕ I

РЕЗЮМЕ

Разработана методика выделения кристаллического лактона $C_{15}H_{18}O_3$ из травы дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.), семейства сложноцветных (Compositae), основанная на применении хроматографического метода разделения на окиси алюминия. Получено его кристаллическое производное — 2,4-динитрофенилгидразон с температурой плавления 238°. ИК-спектр лактона имеет полосы поглощения 1752, 1651, 1600, 1350 см⁻¹, что соответствует наличию насыщенного пятичленного лактона, карбонильных групп, двойных сопряженных связей и изопропильной группировки.

ВІДІЛЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ З ПЛОДІВ ТА ЛИСТЯ КАШТАНА КІНСЬКОГО

В. Н. СПИРИДОНОВ

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Вживані в медичній практиці як лікарські препарати сумарні екстракти з різних частин каштана кінського широко використовуються при лікуванні судинних захворювань. Гадають, що фізіологічна дія цих препаратів обумовлена головним чином наявністю в них флавоноїдів та сапоніну.

За даними різних авторів (1) методом хроматографії на папері майже в усіх частинах каштана кінського знайдено від одного до восьми речовин флавоноїдної природи (табл. 1). З квітів та листя ізольовані та ідентифіковані всі знайдені флавоноїди, тобто по п'ять, а з плодів тільки два з восьми знайдених. Виділення їх провадили методом прерапаритивної хроматографії на папері і міжфазовим розподіленням у системі рідина—рідина (2—4).

Таблиця 1

Флавоноїдний склад каштана кінського

Об'єкт	Rf	0,16	0,20	0,24	0,29	0,37	0,65	0,75	0,85
Кора								+	
Черешки листя								++	
Оплюдень							+	++	+
Бруньки					+	+	+	+	+
Листя					++	++	+	+	+
Квітки					++	++	+	+	+
Плоди	+	+	+	+	+	+	+	+	+

У хімічному відношенні ізольовані флавоноїди являють собою моно- і диглікозиди кемпферолу і кверцетину, в основі будови яких лежить α -феніл-бензо- γ -пронове ядро. Сахарними компонентами цих глікозидів є арабіноза, рамноза, глюкоза або комбінації двох останніх. З ядром флавону сахар зв'язані більшою частиною по гідроксилу, розташованому біля 3-го вуглецевого атома, і тільки у випадку спреозиду-4¹-глюкозиду кверцетину і 3,4¹-диглюкозиду кверцетину, ізольованих з плодів,— по гідроксилу, розташованому біля четвертого вуглецевого атома бокового фенільного кільця (табл. 2).

Мета наших досліджень полягала у вивченні якісного флавоноїдного складу плодів і листя каштана кінського, розробленні методів виділення очищених сумішей нативних флавоноїдів з цих частин рослини і розділенні їх на індивідуальні компоненти.

Таблиця 2

Флавонол-глікозиди каштана кінського

Аглікон	Глікозид	Тривіальна назва	З якого органу рослини виділений
Кверцетин	-3-рамнозид	кверцитрин	листя
	-3-глюкозид	ізокверцитрин	листя
	-3-рамноглюкозид	рутин	квіти
	-4 ¹ -глюкозид	спіреозид	листя
	-3,4 ¹ -диглюкозид	—	квіти
	-3-глюкозид	астрагалін	плоди
	-3-рамноглюкозид	—	квіти
	-3-арабінозид	—	листя
Кемпферол	—	—	квіти
	—	—	листя

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для вивчення якісного флавоноїдного складу плодів та листя каштана кінського використано метод двомірої хроматографії на папері. З метою поліпшення якості розділення флавоноїдів на двомірних хроматограмах хроматографічний папір попередньо очищали від солей металів шляхом промивання спочатку 1% водним розчином трилону Б, а потім дистильованою водою. На смугу обробленого таким чином паперу «Ленінградський повільний» наносять 0,01—0,02 мл екстракту та хроматографують низхідним методом у таких системах розчинів:

1. Етилацетат — мурашина кислота — вода (10 : 2 : 3) та 2% оцтова кислота для флавоноїдів плодів;
2. н-Бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5) та 25% оцтова кислота для флавоноїдів листя.

3. Після проявлення у вищевказаних системах хроматограми сушать, оприскують 10% водним розчином сульфату алюмінію і поміщають на 3—5 хвилин у сушильну шафу при температурі 100—105°. В ультрафіолетовому промінні плями флавоноїдів флуоресціюють зеленувато-жовтим кольором. Таким чином в плодах було знайдено 25 флавоноїдів (рис. 1). Флавоноїдний склад листя коливається від строків заготівлі: в травні знайдено 22 флавоноїди; в червні—вересні — 18 флавоноїдів (рис. 2).

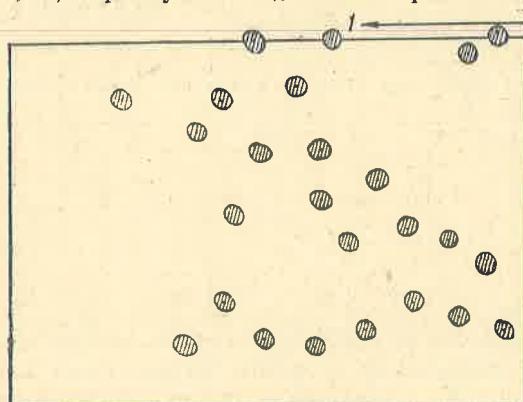


Рис. 1. Флавоноїдний склад плодів каштана кінського:

Системи: 1. Етилацетат—мурашина кислота—вода (10 : 2 : 3). 2. 2 % оцтова кислота.

адсорбційної хроматографії на поліамідному сорбенті. Але в більшості випадків при використанні відомих методів ми не одержали бажаних результатів. У зв'язку з цим нами були застосовані нові методи. Так, наприклад, при розробці методу одержання суми флавоноїдів з плодів флавоноїдні витяжки у значній мірі забруднені компонентами, що їх супроводять. Останні дуже близько підходять до флавоноїдів по роз-

Для того щоб виділити очищені суміші флавоноїдів з плодів рослини та розділити їх на індивідуальні компоненти, був вжитий метод

чинності і відокремити їх один від одного практично неможливо. Розв'язати це питання вдалось шляхом впровадження при хроматографуванні на поліамідному сорбенті послідовного елюювання водними спиртами та сумішами органічних розчинників, таких, як суміш хлороформу з етанолом.

Таким чином, ізольована очищена суміш нативних флавоноїдів, які складаються з 22 речовин, знайдених у плодах. Вихід — 0,4—0,5%.

З листя каштана ізольована кристалічна suma нативних флавоноїдів, які складаються з 14 флавоноїдів, знайдених в листі. Вихід — 1%.

Як видно з даних двомірної хроматографії на папері (рис. 2), ізольована суміш флавоноїдів з листя каштана являє собою в основному пари дуже близьких по своїх властивостях речовин, які важко піддаються розділенню на індивідуальні компоненти. З метою досягнення селективності їх розподілу ми запропонували метод послідовного хроматографування на основному і кислому поліаміді.

Так, при розділенні суми флавоноїдів з листя каштана хроматографування проводили спочатку на колонці з основним сорбентом. Як проявник була використана суміш хлороформу з етанолом. При концентрації спирту в хлороформі 8% вимивалась перша зона, яка складалась з суміші флавоноїдів № 1 і № 2, а при концентрації спирту в хлороформі 15% — друга зона, що складалась з суміші речовин № 3 і № 4. Після цього двокомпонентні суміші флавоноїдів піддавались останньому розділенню на кислому сорбенті з використанням як елюючого розчинника водного етанолу.

При концентрації спирту в першій колонці 20% і 25% були розділені речовини № 1 та № 2, а 15% та 22% — речовини № 3 і № 4 в другій колонці. Дані хроматографічного аналізу виділених флавоноїдів наведені в табл. 3.

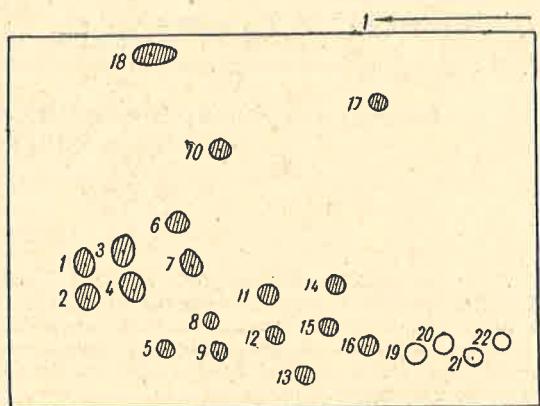


Рис. 2. Флавоноїдний склад листя каштана кінського.

Системи: 1. н-Бутанол—оцтова кислота—вода (4 : 1 : 5). 2. 25 % оцтова кислота.
(Флавоноїди 19—22 знайдені тільки в траві).

Таблиця 3

Дані двомірної хроматографії на папері

№ пп	Флавоноїд	Забарвлення в УФ		Величини Rf	
		до оприскування	після оприскування $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	БОВ (4 : 1 : 5)	25% оцт. кислота
1	№ 1	Темна	Зелен.-жовта	0,80	0,54
2	№ 2	"	"	0,78	0,67
3	№ 3	"	"	0,70	0,47
4	№ 4	"	"	0,66	0,65

ВИСНОВКИ

- Методом двомірної хроматографії на папері вивчено флавоноїдний склад плодів та листя каштана кінського. В плодах знайдено 25 флавоноїдів, в листях — 18—22, в залежності від строків заготівлі.

2. Розроблені методи виділення очищених сумішей нативних флавоноїдів з плодів та листя каштана кінського.

3. Для розділення суміші флавоноїдів з листя запропоновано метод послідовного хроматографування на основному та кислому поліаміді.

Як проявники використані: суміш хлороформу з етанолом і водний етанол. У результаті виділено 4 флавоноїди в індивідуальному стані.

ЛІТЕРАТУРА

1. F. Corgilius, *Planta medica*, 2, 56—61 (1955).—2. L. Hoghammer, *Arch. d. Pharmaz.*, 3, 113—124 (1959).—3. J. Wagner, *Naturwissenschaften*, 47, 7, 158 (1960).—4. J. Wagner, *Naturwissenschaften*, 48, 2, 54 (1961).

ВЫДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ПЛОДОВ И ЛИСТЬЕВ КАШТАНА КОНСКОГО

В. Н. СПИРИДОНОВ

РЕЗЮМЕ

Методом двумерной хроматографии на бумаге изучен качественный флавоноидный состав плодов и листьев каштана конского. В плодах обнаружено 25 флавоноидов, в листьях — 18—22, в зависимости от периода вегетации. Для улучшения качества разделения флавоноидов на двумерных хроматограммах применена предварительная очистка хроматографической бумаги от солей металлов путем обработки ее 1% водным раствором трилон-Б.

Методом адсорбционной хроматографии на полиамидном сорбенте из плодов и листьев изолированы очищенные смеси нативных флавоноидов.

Для разделения суммы флавоноидов из листьев предложен метод последовательного хроматографирования на основном и кислом полиамиде с использованием в качестве проявителей смеси хлороформа с этианолом при хроматографировании на основном сорбенте и водного этианола — на кислом. В результате выделены 4 флавоноида в индивидуальном состоянии.

ДОСЛІДЖЕННЯ АЛКАЛОЇДІВ ЧОРНОКОРЕНЯ ЛІКАРСЬКОГО І СИНЯК ЗВИЧАЙНОГО ТА ОДЕРЖАННЯ СТАНДАРТИЗОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ З ЧОРНОКОРЕНЯ

I. В. МАНЬКО

(Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут, кафедра технології ліків і галенових препаратів, зав. кафедрою П. Е. Розенцвейг)

Чорнокорінь лікарський (*Cupoglossum officinale* L.) і синяк звичайний (*Echium vulgare* L.) родини огірочникових (Boraginaceae) здавна застосовуються в народній медицині. До XIX ст. вони вживалися у вигляді відварів або піполя в лікарській практиці як засоби, що заспокоюють болі й судороги, проти сказу та укусів отруйних змій (1). У XVII ст. чорнокорінь, крім того, був відомий в Європі як протираковий засіб (2). Тепер чорнокорінь з цією метою застосовується в Греції (2) і у нас у Середній Азії (3) та на Алтаї (4).

Хімічно обидві рослини мало вивчені.

З чорнокореня лікарського нами був виділений алкалоїд $C_{20}H_{31}O_7N$, названий спочатку циноглософіном (5), який за хімічною будовою є складним ефіром аміногліколю геліотридину і двох кислот: ангелікової та дваметил-2,3,4-тріоксипентан-3-карбонової (6). Далі ми встановили, що циноглософін ідентичний раніше виділеному алкалоїду геліосупіну (6, 7).

У 1962 р. в рослині, що росте в Польщі, С. Сікульська виявила N-окис геліосупіну та N-окис алкалоїду $C_{15}H_{25}O_5N$ (8).

У спільній роботі із співробітниками Московського інституту експериментальної і клінічної онкології Є. Ч. Пухальською та М. Ф. Петро-

бою (9) ми встановили, що геліосупін робить значний гальмівний вплив на ріст пухлини Ерліха (54 % гальмування порівняно з контролем).

Нашиими попередніми дослідженнями (6) встановлено, що найбільше алкалоїдів міститься у надземних частинах чорнокореня другого року вегетації, зібраного в Харківській області в період відцвітання.

У даній роботі проведено порівняльне вивчення вмісту алкалоїдів у чорнокорені, вирощеному в Ленінградській і Харківській областях, з метою з'ясувати, чи впливає географічна широта місця зростання на якісний і кількісний склад алкалоїдів чорнокореня лікарського, та встановити оптимальні умови заготовлі рослини. Визначення провадили ваговим методом, описаним нами раніше (6). Частинки з діаметром, меншим за 2 мм, відсівали.

Дані про вміст алкалоїдів в окремих частинах чорнокореня (середнє з трьох визначень) у перерахунку на абсолютно суху вагу рослинного матеріалу наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльні дані вмісту алкалоїдів у різних частинах чорнокореня

Місце зростання	Алкалоїдів (у %)		
	у корені першого року вегетації, серпень 1960 р.	у листі першого року вегетації, серпень 1960 р.	у надземній частині рослини другого року вегетації, відцвітання, червень 1961 р.
Ленінградська область, дослідне поле ЛХФІ . .	0,62	0,65	1,12
Харківська область, дослідне поле ХФІ . . .	0,96	0,47*	1,70

* Збільшення вмісту алкалоїдів порівняно з опублікованим раніше пояснюється відсівом дрібних частинок, бо в мезофілі листа алкалоїдів майже немає.

Результати дослідження дозволяють вважати, що в обох областях доцільно заготовляти наземні частини чорнокореня лікарського другого року вегетації, а в умовах Ленінградської області можна використати також і листя першого року вегетації восени, не знищуючи рослини.

Для вивчення якісного складу алкалоїдів чорнокореня лікарського було використано метод хроматографії на папері в системі *n*-бутанол—оцтова кислота—вода (5 : 1 : 4). Проявником був реактив Драгендорфа в модифікації Мунье.

Методом висхідної одномірної та двомірної хроматографії встановлено, що наземні частини (другого року вегетації), коріння й листя (першого року вегетації) рослин як Харківської, так і Ленінградської області мають одинаковий якісний склад, а також знайдено, що в рослинах міститься чотири алкалоїди, які одержували звичайним методом — дихлоретановою екстракцією обробленого аміаком рослинного матеріалу. Значення *Rf* для першого алкалоїду дорівнює 0,27, для другого — 0,40, третього — 0,44, четвертого — 0,63 (папір середньофільтруючий заводу «Чисті солі»).

Алкалоїди чорнокореня виділяли також і методом електродіалізу, який дає змогу виявляти, крім алкалоїдів, що одержують звичайним методом, ще й алкалоїди, які мають властивості четвертинних амонієвих основ та N-окисів. При цьому встановлено, що в чорнокорені, крім чотирьох названих вище алкалоїдів, міститься ще й новий — п'ятий алкалоїд із значенням *Rf* = 0,15.

Виявлені алкалоїди ідентифікували методом спільного хроматографування в однакових умовах з алкалоїдами-«свідками»: віридифлорином, геліосупіном, лазіокарпіном, геліотрином та платифіліном. Внаслідок дослідження четвертий алкалоїд з *Rf* = 0,63 ідентифіковано як геліосупін, решта алкалоїдів різко відмінні від алкалоїдів-«свідків».

Цікаво відзначити, що в чорнокорені лікарському, який росте у східних районах країни (у Семипалатинській області), ми виявили тільки один алкалоїд, ідентифікований як геліосупін.

Із синяка звичайного було виділено водорозчинний алкалоїд з температурою топлення хлороплатинату 178° (10), який має властивості четвертинних амонієвих основ. У рослині першого року вегетації виявлено лише сліди алкалоїдів, що мають властивості третинних, вторинних або первинних амінів.

З наземних частин синяка звичайного другого року вегетації, зібраних у червні 1961 р. в Харківській області, ми виділили суму алкалоїдів. Виділення проводили екстракцією хлористим метиленом сировини, попередньо обробленої аміаком з наступним переведенням алкалоїдів у сірчанокислі солі, а потім знову в основи. Остаточну екстракцію провадили також хлористим метиленом (хлористий метилен менш токсичний, ніж дихлоретан, і має значно нижчу температуру кипіння (40°). Сума алкалоїдів буває менш забарвленою).

Одержанна суспензія основ являла собою склоподібну масу, яка не кристалізувалася. З неї виділено алкалоїд, умовно названий алкалоїдом Е, що дає кристалічний пікрат з т. топлення $97-100^\circ$ після чотирьох перекристалізацій і пікролонат з т. топлення $102-104^\circ$. Хроматографування на папері показало, що алкалоїд являє собою індивідуальну речовину з $R_f = 0,7$ (повільно фільтруючий папір Ленінградської фабрики № 2 ім. Володарського; система — н-бутанол—оцтова кислота—вода у співвідношенні $5 : 1 : 4$). Елементарний аналіз дозволив встановити емпіричну формулу алкалоїду $C_{20}H_{31}O_7N$. Такий елементарний склад мають два алкалоїди з родини огірочникових — ехімідин та геліосупін, а властивості алкалоїду Е збігаються тільки з геліосупіном.

Для остаточної ідентифікації визначали температуру топлення змішаної проби алкалоїду, виділеного з синяка, та геліосупіну. Депресії температури топлення не спостерігалося. При змішаному хроматографуванні розчинів досліджуваних алкалоїдів на хроматограмі була помітна одна виразно окреслена пляма. Отже, в рослині синяк звичайний міститься алкалоїд геліосупін.

Далі нами було визначенено процентний вміст алкалоїдів у синяку звичайному з різних, переважно південних місць зростання. Залежно від місця зростання, фази розвитку, культивування та інших умов вміст алкалоїдів коливається в досить широких межах: від 0,01 до 0,21 %. На відміну від чорнокореня найбільше алкалоїдів в рослині міститься у фазі цвітіння, а не у фазі відцвітання і початку утворення насіння (табл. 2).

Таблиця 2
Процентний вміст суми алкалоїдів у наземних частинах
синяка звичайного другого року вегетації

Місце збирання	Час збирання	Фаза розвитку	Вміст алкалоїдів у % в перерахунку на абсолютно сухий матеріал
Харків, околиці	12—14 липня 1961 р.	цвітіння	0,10
Кобулеті	25 липня 1960 р.	цвітіння	0,12
Північний Кавказ, біля курорту Теберда	10—11 серпня 1961 р.	відцвітання	0,08
Алма-Ата, Ботанічний сад	середина липня 1960 р.	цвітіння	0,21
Алма-Ата, околиці	середина липня 1960 р.	цвітіння	0,11
Кобулеті	кінець червня 1961 р.	цвітіння	0,12
Кобулеті	кінець серпня 1961 р.	початок утворення насіння	0,01—0,02

Хроматографічні дослідження показали, що природні суміші алкалоїдів з усіх досліджених місць зростання синяка звичайного містять два алкалоїди: один з $R_f = 0,7$, ідентифікований як геліосупін, і другий з $R_f = 0,49$ (папір повільно фільтруючий фабрики ім. Володарського).

Велику увагу ми приділили розробці методів одержання та аналізу ампульованих препаратів геліосупіну і суми алкалоїдів чорнокореня.

Розчини готували в асептичних умовах. Як лікарські препарати геліосупіну використовували водні розчини алкалоїду основи (бо внаслідок наявності великої кількості гідроксильних груп у молекулі геліосупіну він розчиняється у воді) і водні розчини хлоргідрату геліосупіну із стабілізатором. Потім було проведено випробовування на справжність: перший препарат з реактивом Фреде утворював синє, а з реактивом Маркі — блідо-вишневе забарвлення; для другого препарату характерні ці ж самі кольорові реакції і, крім того, визначення іону хлору.

Для випробовувань на чистоту запропоновано метод висхідної хроматографії з визначенням величини R_f , який додатково підтверджує справжність препаратів. Кількісне визначення провадили добуванням алкалоїду хлороформом, потім титруванням або ваговим методом. Препарати зберігаються без змін протягом двох років.

Новогаленовий препарат, який являє собою водний розчин хлористоводневих солей усіх п'ятьох алкалоїдів чорнокореня, виготовляли методом електродіалізу (напруга — 80 вольт, густина струму — 0,03 ампер/ см^2 , температура — 37° , тривалість діалізу — 8,5 години).

З надземних частин чорнокореня одержані екстракти: рідкий — реперколяцією 70° спиртом за методом Босіна, густий і сухий — перколяцією підкисленою водою, та екстракт (10 : 1) — перколяцією 96° спиртом з наступним очищеннем від баластних речовин заміною 96° спирту на воду.

Із свіжих надземних частин і коріння чорнокореня лікарського одержано консервовані соки.

Фармакологічні випробовування деяких з одержаних препаратів, проведені на кафедрі фармакології ЛХФІ Р. Н. Зозулею, показали, що:

1) препарати, одержані з надземних частин чорнокореня лікарського другого року вегетації на відміну від препаратів з рослин першого року вегетації не мають куареподібної дії;

2) екстракт (10 : 1) надземних частин чорнокореня другого року вегетації в дозі 10 $\text{мг}/\text{кг}$, здатний робити пригноблюючий вплив на центральну нервову систему, зумовлений дією на рухову зону головного мозку;

3) внутрішньовенне введення екстракту (10 : 1) в дуже невеликій дозі (1 $\text{мл}/\text{кг}$) викликає виразно виявлений гіпотензивний ефект.

ВИСНОВКИ

1. Визначено процентний вміст суми алкалоїдів у корінні, листі чорнокореня лікарського першого року вегетації і в надземних частинах чорнокореня лікарського другого року вегетації, що росте в Харківській і Ленінградській областях. Дано рекомендації щодо заготівлі рослини.

2. У чорнокорені лікарському, що росте в Харківській і Ленінградській областях, у всіх обслідуваних частинах рослини виявлено 5 алкалоїдів; у рослини, що росте в Семипалатинській області,— один алкалоїд.

3. Методом хроматографічних досліджень з алкалоїдами-«свідками» встановлено, що в чорнокорені лікарському з усіх обстежених областей його зростання, на всіх стадіях вегетації, в усіх досліджених органах міститься алкалоїд геліосупін.

4. Із синяка звичайного вперше виділено алкалоїд $C_{20}H_{31}O_7N$, ідентифікований як геліосупін.

5. Хроматографічні дослідження природних сумішей алкалоїдів синяка звичайного з різних переважно південних місць зростання (Харків, Алма-Ата, Кобулеті, Теберда) показали, що в рослині з усіх цих місць, крім геліосупіну, міститься ще й інший алкалоїд з $R_f = 0,49$.

6. З чернокореня лікарського приготовляються препарати: розчини геліосупіну, розчини суми алкалоїдів, екстракти й соки; нами розроблено методи їх аналізу і проведено фармакологічні випробування деяких з цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Е. Н. Залесова, О. В. Петровская. Полный русский словарь травник и цветник, IV, 1034—1035, Петербург, 1901.—2. I. Wolff, Die Lehre von Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart, III, Teil II Abt, Leipzig, 1914.—3. С. С. Сахобидиков, Дикорастущие лекарственные растения Средней Азии, Ташкент, 1948.—4. Л. А. Уткин, Ж. химико-фармацевтической промышленности, 10, М., 383 (1932).—5. И. В. Манько, Ю. Г. Борисюк, Укр. хим. журнал, 23, в. 3, 362—366 (1957).—6. И. В. Манько, Укр. хим. журнал, 25, в. 5, 627—630 (1959).—7. Г. И. Меньшиков, С. О. Денисова, Сб. статей по общей химии, 2, 1953, 1459.—8. Золіа, Sykulska, Acta polon. Pharmac., 1962, 19, 2, 183—184.—9. Е. Ч. Пухальская, М. Ф. Петрова, И. В. Манько, Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 8, 1959, 91—93.—10. И. В. Манько, Химическое исследование румянки обыкновенной и чернокорня семейства бурачниковых, Диссертация, 1954.

ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ ЧЕРНОКОРНЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО И СИНЯКА ОБЫКНОВЕННОГО И ПОЛУЧЕНИЕ СТАНДАРТИЗОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ЧЕРНОКОРНЯ

И. В. МАНЬКО

РЕЗЮМЕ

Изучено количественное содержание и качественный состав природных смесей алкалоидов чернокорня лекарственного (*Cynoglossum officinale* L.) и синяка обыкновенного (*Echium vulgare* L.) семейства бурачниковых в зависимости от географического места произрастания и от фазы развития растений.

Установлено, что чернокорень лекарственный, произрастающий в Харьковской и Ленинградской областях, имеет один и тот же качественный состав алкалоидов и содержит пять отдельных оснований, из которых одно является гелиосупином. В растении, произрастающем в Семипалатинской области, содержится только один алкалоид — гелиосупин.

Из синяка обыкновенного впервые выделен алкалоид $C_{20}H_{31}O_7N$, который идентифицирован как гелиосупин. Хроматографические исследования природных смесей алкалоидов синяка обыкновенного из разных, преимущественно южных мест произрастания (Харьков, Алма-Ата, Кобулети, Теберда) показали, что в растениях из всех этих мест произрастания содержатся два алкалоида: гелиосупин и алкалоид с $R_f=0,49$ (бумага № 2 фабрики им. Володарского), пока неидентифицированный.

Из чернокорня лекарственного приготовлены препараты: густой и сухой экстракты, свежие соки из надземных частей и корней, раствор алкалоида гелиосупина в ампулах, раствор суммы пяти алкалоидов, полученный методом электродиализа. Разработаны методы анализа и проведены фармакологические исследования некоторых из полученных препаратов.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ НАДЗЕМНИХ ЧАСТИН ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН РОДИНИ ПАСЛЬОНОВИХ

О. Т. ДАЧИШИН

(Кафедра фармакогнозії Львівського медичного інституту)

В останні роки великого значення як сировина для добування алкалоїдів набули деякі лікарські рослини родини пасльонових. Такі рослини, як скополія гімалайська (*Scopolia stramonifolia* (Wall.) Sem.), скополія тангутська (*Scopolia tangutica* Maxim.), дурман індійський (*Datura innoxia* Mill.), виявились багатими на алкалоїди — похідні тропану (1—4).

У кореневищах скополії гімалайської знайдено до 4%, у листках і стеблах рослини — 0,2—1,3% алкалоїдів (1). У скополії тангутської всі

частини рослини багаті на алкалоїди тропанового ряду: в кореневищах їх виявлено до 2,6%, а надземних частинах — 1,5—3%. Усі частини дурману індійського також містять дані алкалоїди, особливо високий їх вміст у плодах — 0,76—0,83% (1, 3).

Крім алкалоїдів тропанового ряду, в рослинах родини пасльонових виявлено стероїдні алкалоїди, які переробляються на такі цінні лікарські препарати, як прогестерон і кортизон. Найбільш перспективною сировиною для цього є трава пасльону птичого. Птичий паслін (*Solanum aviculare* Forst.) вміщує два глюкоалкалоїди — соласонін і соламаргін, які при розщепленні дають однаковий стероїдний аглюкон — соласодин, що є вихідною речовиною для синтезу прогестерону і кортизону. В різних частинах рослини вміщується різна кількість глюкоалкалоїдів: в листках — 2,48—3,87%, у стеблах — 0,26—0,32%, у коренях — 0,81%, а в недозрілих плодах аж 6,16%, однак плодів утворюється небагато (3,7% від ваги рослини) і тому для переробки більш раціонально вживати зелену масу рослини (4).

Усі зазначені рослини в СРСР добре культивуються і закладені їх промислові плантації (1, 4).

Для добування алкалоїдів використовують різні частини рослин з найбільш високим їх вмістом: траву скополії тангутської і пасльону птичого, кореневища скополії гімалайської, плоди дурману індійського. Однак у надземних зелених частинах скополії гімалайської і дурману індійського вміщується також значна кількість алкалоїдів і трава їх може використовуватися як додаткова сировина (4).

Вищевказані рослини родини пасльонових вивчались в основному з огляду на хімічний склад; морфолого-анatomічна будова надземних їх частин зовсім не вивчалась або вивчалась недостатньо.

Метою даної роботи є дослідження анатомічної будови надземних частин вказаних рослин і встановлення характерних діагностичних їх ознак.

Сировину для мікроскопічного аналізу заготовлено влітку 1961 р. на городі лікарських рослин кафедри фармакогнозії Львівського медичного інституту і одержано з Української зональної дослідної станції ВІЛАРу.

З надземних частин (стебел, листків, квітів) виготовлено мікропрепарати і зарисовано важливіші елементи анатомічної будови сировини. Для більш повної характеристики анатомічної будови досліджуваних рослин проведено порівняння їх будови з рядом рослин родини пасльонових, які вже раніше вживалися в медицині і народному господарстві.

З літератури взято дані про анатомічну будову таких рослин, як belladonna (*Atropa belladonna* L.), дурман звичайний (*Datura stramonium* L.), блекота чорна (*Hyoscyamus niger* L.), тютюн (*Nicotiana L.*), скополія карніолійська (*Scopolia carniolica* Jacq.).

З інших рослин, анатомічна будова яких досліджена недостатньо, виготовлено препарати і під мікроскопом встановлено характерні їх особливості. Для порівняння, крім вищезазначених рослин, використовувались рослини, що зустрічаються в умовах Львівської області: паслін солодко-гіркий (*Solanum dulcamara* L.), пасліц чорний (*Solanum nigrum* L.), картопля (*Solanum tuberosum* L.), помідори (*Solanum lycopersicum* L.), мохунка звичайна (*Physalis alkekengi* L.), мохунка Франшета (*Physalis Franchetii* Mast.), нікандра мохунковидна (*Nicandra physaloides* Gaertn.), петунія — різні садові форми (*Petunia* Juss.), повій дикий (*Lycium barbarum* L.), тютюн пахучий (*Nicotiana alata* Link et Otto).

У результаті проведеного мікроскопічного аналізу надземних частин вищезазначених рослин встановлено, що досліджувані рослини, як представники родини пасльонових, характеризуються рядом діагностичних особливостей анатомічної будови, властивих для всіх рослин цієї родини. До таких ознак слід віднести: інтраxилярний луб в стеблах

рослин, біколатеральні провідні пучки головних і другорядних жилок листка, наявність у сировині оксалату кальцію, характерної будови залозки — на одноклітинній ніжці багатоклітинна головка, однорядкову палісадну тканину в пластинках листка.

У рослин, що досліджувалися, як і у більшості рослин родини пасльонових, характерну будову мають продихи, які найчастіше супроводжуються трьома побічними клітинами, з яких одна менша.

Крім особливостей анатомічної будови, властивих усім рослинам родини пасльонових, в досліджуваних рослин встановлено діагностичні ознаки, які дозволяють точно визначати сировину даних видів, а саме: форма оксалату кальцію в пластинках листків — пісок, друзи або кри-

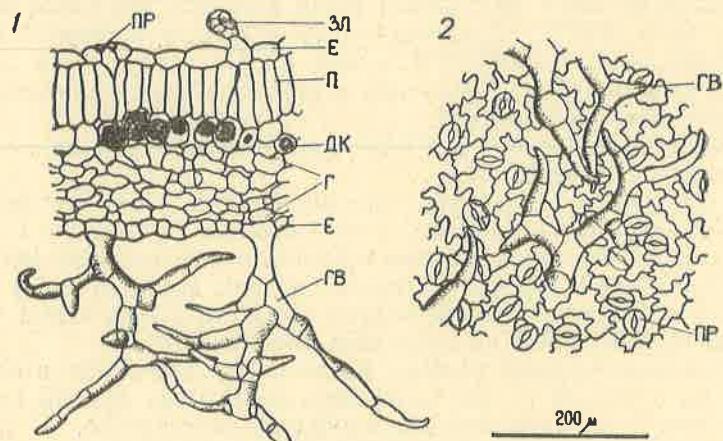


Рис. 1. Скополія гімалайська.

Фіг. 1 — Поперечний розріз пластинки листка.

Фіг. 2 — Нижній епідерміс листка з поверхні.
ГВ — гіллястий волосок, ЗЛ — залозистий волосок, ПР — продих, Е — епідерміс, П — палісада, ДК — друзи кальцію оксалату, Г — губчаста паренхіма.

стали (в стеблах усіх рослин оксалат кальцію має форму піску) — різного виду волоски — прості і залозисті — та кутикула на епідермісах листків — гладка, складчаста або бородавчаста.

Для скополії гімалайської характерним є те, що в пластинках листків у губчастій паренхімі під палісадою розташовуються друзи кальцію оксалату (рис. 1, фіг. 1, ДК). На епідермісах листків, стебла, чашечки виступають у великій кількості характерні багатоклітинні, тонкостінні, гіллясті волоски (рис. 1, фіг. 1, 2, ГВ), деякі клітини яких спа-даються.

Прості гіллясті волоски бувають ще на листках тютюну (6, 7), але тут вони зустрічаються дуже рідко, а у великій кількості виступають залозки — на декілька клітинній ніжці багатоклітинна головка (рідше одна), — яких немає у скополії гімалайської. Кальцію оксалат у листках тютюну має форму піску.

У листках скополії тангутської кальцію оксалат має форму друзів (рис. 2, фіг. 1, ДК). Епідерміси стебел, листків і чашечки мають ясно виражену поздовжньо складчасту кутикулу (рис. 2, фіг. 2, СК). Складчаста кутикула зустрічається ще в листків белладонни (8) і скополії карніолійської (9), які, однак, від досліджуваної сировини відрізняють-ся іншими анатомічними ознаками: белладонна, передусім, формою кальцію оксалату (пісок), а скополія — відсутністю простих волосків. На епідермісах стебел, листків і чашечки скополії тангутської виступа-ють характерної будови прості волоски (рис. 2, фіг. 1, 2, ПВ). Вони переважно триклітинні, поверхня їх поздовжньоборозенчаста, остання клітина волоска при основі куполоподібно розширяється, звужуючись до кінця.

Прості волоски з бородавчастою кутикулою бувають у багатьох рослин родини пасльонових, зокрема, у дурману звичайного та індійського, пасльону солодко-гіркого, мохунки, картоплі (10). Але в цих рослин волоски звичайно більших розмірів, а остання їх клітина не має, як у скополії тангутської, характерної куполоподібної форми, кутикула на них зерниста, а не поздовжньоскладчаста.

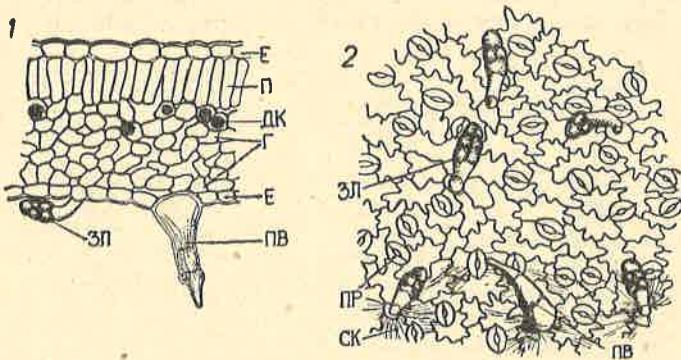


Рис. 2. Скополія тангутська.

Фіг. 1 — Поперечний розріз листка.
Фіг. 2 — Нижній епідерміс листка з поверхні.
ПВ — простий волосок, ЗЛ — залозистий волосок, СК — складчаста кутикула, ПР — продих, Е — епідерміс, П — палісада, ДК — друзи кальцію оксалату, Г — губчаста паренхіма.

У листках дурману індійського кальцію оксалат, як і у вищеописаних рослин,— у формі друзів (рис. 3, фіг. 1, ДК). На епідермісах листків і чашечки зустрічаються прості декількаклітинні волоски з бородав-

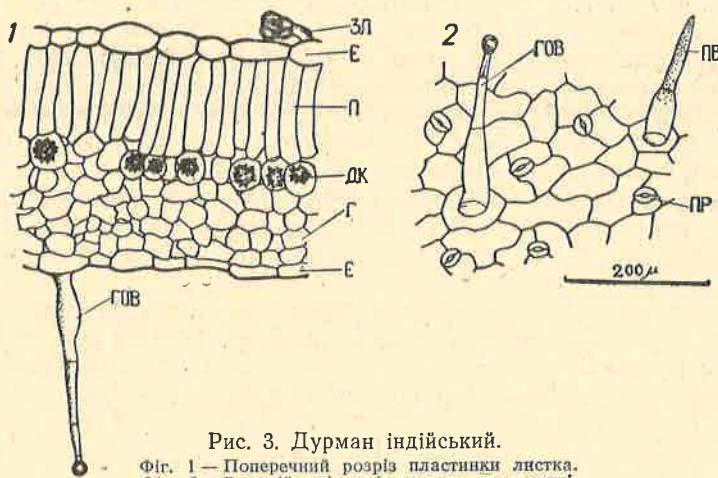


Рис. 3. Дурман індійський.

Фіг. 1 — Поперечний розріз пластинки листка.
Фіг. 2 — Верхній епідерміс листка з поверхні.
ГОВ — головчастий волосок, ПВ — простий волосок, ЗЛ — залозистий волосок, ПР — продих, Е — епідерміс, П — палісада, ДК — друзи кальцію оксалату, Г — губчаста паренхіма.

частою кутикулою (рис. 3, фіг. 2, ПВ). Найбільш характерною діагностичною ознакою є велика кількість головчастих волосків — на декількаклітинній ніжці одноклітинна головка (рис. 3, фіг. 1, 2, ГОВ). Ці волоски виступають на епідермісах стебла, листків і чашечки.

Головчасті волоски такої ж будови зустрічаються ще на листках белладонни (6, 8, 11), однак у значно меншій кількості. Крім цього, лист белладонни легко відрізнити по великих клітинах — мішках з кристалічним піском — і складчастій кутикулі епідермісу. Головчасті волоски — на декількаклітинній ніжці одноклітинна головка — є ще у тютю-

ну і блекоти чорної (7, 10), але тут поряд з ними є і залозки — на декілька клітинній ніжці багатоклітинна головка, — яких немає у дурману індійського. У великій кількості вищеописані головчасті волоски знаходяться у широко культивованої декоративної рослини петунії, яка по інших анатомічних ознаках значно відрізняється не лише від дурману індійського, але й від інших рослин родини пасльонових: на її епідермісах не зустрічаються залозисті волоски типу пасльонових, палісада в листку 2 — 3-рядкова, немає включень кальцію оксалату.

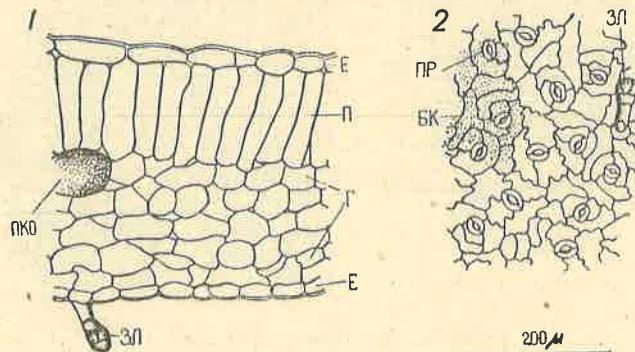


Рис. 4. Паслін птичий.

Фіг. 1 — Поперечний розріз пластинки листка.

Фіг. 2 — Нижній епідерміс листка з поверхні.
ЗЛ — Залозистий волосок, БК — бородавчаста кутикула, ПР — продих, Е — епідерміс, П — палісада, ПКО — пісок кальцію оксалату, Г — губчаста паренхіма.

У листках пасльону птичого кальцію оксалат виступає у вигляді піску (рис. 4, фіг. 1, ПКО). На епідермісах немає ніяких інших волосків, крім характерних для родини пасльонових залозок (рис. 4, фіг. 1, 2, ЗЛ), кутикула епідермісу листків грубобородавчаста (рис. 4, фіг. 2, БК). Кальцію оксалат у вигляді піску знаходиться в листках багатьох рослин: белладонни (6, 8), тютюну (6, 7, 11), картоплі, помідорів, пасльону солодко-гіркого, однак, у всіх цих рослин на епідермісах, крім залозок типу пасльонових, знаходяться й інші волоски.

Ніяких волосків, крім залозок типу пасльонових, немає лише у двох рослин — у скополії карніолійської (тут кальцію оксалат буває у формі друзів, кристалів і рідше піску і епідерміси мають складчасту кутикулу (9) і у повію дикого.

Найбільш характерною ознакою трави пасльону птичого слід вважати грубобородавчасту кутикулу епідермісу. Бородавчаста кутикула спостерігається лише у листків пасльону солодко-гіркого, який, як уже вказувалось вище, можна відрізняти по простих волосках.

ВІСНОВОК

У результаті проведеного мікроскопічного аналізу надземних частин ряду лікарських рослин родини пасльонових встановлено їх характерні діагностичні ознаки, що дає можливість точно визначати дану алкалоїдну сировину і відрізняти її від подібних рослин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР, М., 1962.—2. М. Н. Семенова, Бот. журнал, 39, 3 (1954).—3. И. И. Герасименко, Н. И. Либизов, Б. С. Никольская и Ф. А. Сацлеров, Дурман индийский, М., ВИЛАР, 1953.—4. А. Ф. Гаммерман, Курс фармакогнозии, 1960.—5. Н. Solereider, Systematische Anatomie der Dicotyledonen, Leipzig, 1899.—6. Н. Thoms, Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie, Bd. V, II Hälfte, Berlin—Wien, 1931.—7. А. Tschirch, Handbuch der Pharmacognosie, Bd. III, I Abt., Leipzig, 1923.—8. Н. И. Терпило,

Анатомический атлас лекарственных растений, Киев, 1961.—9. Э. И. Сквирский, М. П. Лиепиня и Л. Д. Пилле, Вопросы фармакогнозии, 1, Труды Ленинградского химико-фармацевтического ин-та, XII, 1961.—10. Е. А. Романович, Ботанический журнал, XIV, 2 (1960).—11. L. Koch, Die mikroskopische Analyse der Drogenpulver (Atlas), III bd., Leipzig, 1906.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ПАСЛЕНОВЫХ

Е. Т. ДАЧИШИН

РЕЗЮМЕ

Изучено микроскопическое строение надземных частей скополии гималайской, скополии тангутской, дурмана индийского и паслена птичьего, в результате чего установлены характерные диагностические признаки этого алкалоидного сырья.

Проведено сравнение особенностей анатомического строения исследуемых растений с рядом растений семейства пасленовых, уже ранее употребляемых в медицине и народном хозяйстве, что дает возможность определять идентичность данного сырья и отличать его от других похожих растений.

ШЛЯХИ І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ КОНТРОЛЬНО-АНАЛІТИЧНОЇ СЛУЖБИ В УРСР

М. М. БУШКОВА

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАДУ МОЗ УРСР)

Контрольно-аналітична служба в системі аптечних управлінь республіки удосконалувалась одночасно із зростанням і розвитком охорони здоров'я в цілому.

Перебудова аптечної справи на новій соціалістичній основі дала можливість ввести і здійснювати державний контроль якості лікарських засобів. Заходи, вжиті Радянською державою, сприяли розвитку не тільки контрольно-аналітичних установ, а і поліпшенню якості медикаментів і ліків. У порівнянні з 1931 р. загальна кількість аналізів збільшилася майже в 25 раз, кількість аналізів ліків — у 50 раз, а мережа контрольно-аналітичних лабораторій у республіці зросла до 47. З метою поліпшення внутрішньоаптечного контролю розширилася мережа контрольно-аналітичних кабінетів і столів: у 1962 р. їх відповідно було 364 і близько 3000. Тільки у 1962 р. понад 1800 тис. ліків перед видачею їх хворому з аптеки було піддано хімічному аналізу з кількісним визначенням інгредієнтів, що входять до їх складу.

Змінилися завдання і функції працівників контрольно-аналітичних лабораторій, які в перші роки діяльності лабораторій займалися лише перевіркою ліків і фіксацією їх якості, а зараз також проводять в аптечних установах велику профілактичну роботу (обслідування фармацевтичного режиму, проведення семінарів, консультацій аптечних працівників, вивчення причин відхилень при виготовленні ліків), що позитивно впливає на якість виготовлених ліків. Так, якщо в 1931 р. у республіці було 28% ліків, виготовлених з відхиленням від норми, то в 1963 р. їх було 0,17% від кількості перевірених.

Більш ніж у 15 раз у порівнянні з 1950 р. знизився процент ліків, виготовлених з відхиленнями від норми, в аптеках лікувальних установ: в 1962 р. він становив 0,14% від кількості перевірених.

Для повного задоволення потреб у висококваліфікованій медичній допомозі змінюються і удосконалюються основні організаційні форми лікарського обслуговування.

У зв'язку з укрупненням районів буде змінена структура контрольно-аналітичної служби. Зараз контроль за роботою аптек і якістю ліків,

що виготовляються, здійснюються обласними контрольно-аналітичними лабораторіями і частково центральними районними аптеками. В укрупнених районах кількість аптек, що обслуговується однією центральною районною аптекою, збільшиться до 10—20 і більше. Це потребуватиме наближення контрольно-аналітичної служби до аптечної мережі укрупнених районів.

У деяких районах і містах, що мають понад 10 госпрозрахункових аптек і аптек лікувальних закладів, ми гадаємо, що буде доцільним організувати районні і міські контрольно-аналітичні пункти для контролю за фармацевтичним порядком і якістю ліків, що виготовляються в аптеках даного району. З попередніх розрахунків понад 10 аптек є більш ніж у 160 містах і районах республіки.

Велике значення в розвитку контрольно-аналітичної служби має удосконалення методів контролю з метою підвищення продуктивності праці при проведенні аналізів у контрольно-аналітичних лабораторіях і аптеках.

Удосконалення методів аналізу медикаментів і ліків знайшло яскраве відображення в останніх виданнях Державної фармакопеї СРСР, а також у посібниках по аналізу різних лікарських препаратів і їх сумішей. Так, найбільш трудомісткий ваговий метод аналізу в усіх випадках замінюється об'ємним титруванням у неводних середовищах, комплексометричним методом, застосуванням юнообмінних адсорбентів та іншими методами, що забезпечують швидку і достатньо точну перевірку.

Близько 10 років тому лише в окремих контрольно-аналітичних лабораторіях користувалися рефрактометричним методом для визначення концентрації розчинів. Останнім часом рефрактометрія широко застосовується в лабораторіях і аптеках, а поряд з нею поширюються і інші методи експрес-аналізу лікарських сумішей.

Завдяки поступовому удосконаленню методів аналізу ліків у 1958 р. стало можливим понизити витрати праці і часу на виконання аналізу однієї лікарської форми з 3 до 2 умовних аналітичних одиниць і підвищити таким чином продуктивність праці аналітиків більш ніж на 30 %. При цьому слід врахувати, що коли до 1958 р. одна аналітична одиниця дорівнювала праці аналітика протягом 20 хвилин, то з 1958 р. час відповідно знизився до 17 хвилин.

Можна передбачити, що даліше удосконалення і поширення експрес-методу аналізу ліків дасть можливість зменшити витрату праці при проведенні аналізу однієї лікарської форми з 2 до 1,5 умовних аналітичних одиниць — у 1970 р.

Уже зараз для різних фармацевтичних досліджень широко застосовується найновіша апаратура, що дозволяє швидко і точно визначити найменші домішки і кількісний вміст препарату.

Перспективно, на нашу думку, ширше використовувати в фармацевтичному аналізі такі фізико-хімічні методи дослідження, як спектрофотометрія, хроматографія, мікрокристалоскопія, кристалооптика, люмінесцентний якісний і кількісний аналізи.

Впровадження в практику контрольно-аналітичних лабораторій швидких і досконаліх методів аналізу поряд з підвищенням продуктивності праці дасть можливість хімікам-аналітикам освоювати бактеріологічні і біологічні методи дослідження, робити аналіз вітамінів, антибіотиків, гормональних та інших препаратів. Уже зараз на базі Харківської контрольно-аналітичної лабораторії проводяться бактеріологічні аналізи дистильованої води, перевіряється асептичність робочих місць в аптеках, допоміжного матеріалу, визначається стерильність ліків, призначених для ін'єкцій. В окремих контрольно-аналітичних лабораторіях РРФСР і Грузії освоєні методи біологічного аналізу серцевих глікозидовмісних препаратів.

При складанні плану перспективного розвитку контрольно-аналітичної служби в УРСР на 1960—1970 рр. нами були вивчені матеріали по розвитку аптечної мережі і про діяльність контрольно-аналітичних установ республіки за 1960—1961 рр. (табл.).

Таблиця 1

Порівняльні дані про стан і перспективний розвиток аптечної мережі і контрольно-аналітичної служби в УРСР (1950—1970 рр.)

	1950 р.	1960 р.	1970 р.
Зростання мережі			
Госпрозрахункових аптек	2580	3247	5132
Аптек лікувальних закладів	413	615	800
Контрольно-аналітичних кабінетів	28	278	500
Контрольно-аналітичних столів	248	2756	5432
Обсяг роботи:			
Кількість аналізів (в тис.)	91,4	351,5	388,0
Кількість умовних аналітичних одиниць (в тис.)	371,4	973,2	1206,0
Кількість аналізів, що припадає на одного аналітика	972	2170	2895

Для розрахунку кількості контрольно-аналітичних кабінетів на 1970 р. ми виходили з їх питомої ваги у 1960—1962 рр. у відповідності до загальної кількості аптек у республіці. Що ж до кількості контрольно-аналітичних столів, то, на нашу думку, їх слід організувати в усіх без винятку аптеках, в яких за обсягом роботи не повинно бути контрольно-аналітичних кабінетів.

В основу розрахунку передбаченої кількості аналізів у контрольно-аналітичних лабораторіях аптечних управлінь покладено кількість аналізів медикаментів заводського виробництва, галено-фармацевтичних підприємств, лікарських форм аптечного виробництва, враховуючи збільшення готових форм, дистильованої води і лікарської рослинної сировини за 1950—1960 рр. на підставі врахування приблизного збільшення кількості аналізів у 1970 р.

Незважаючи на швидке зростання випуску лікарських засобів промислового виробництва, кількість аналізів медикаментів не повинна різко збільшуватися, тому що з одночасним зростанням випуску хіміко-фармацевтичних препаратів поліпшуватиметься і їх якість. Уже зараз є значна кількість хіміко-фармацевтичних заводів і підприємств інших галузей промисловості, яким присвоєно звання колективів комуністичної праці. Крім того, збільшення потужності заводів дозволяє понизити серійність препаратів, а також і кількість аналізів.

Згідно з нашими розрахунками кількість аналізів медикаментів заводського виробництва до 1970 р. у порівнянні з 1960 р. може збільшитись не більш як в 1,5.

У зв'язку з будівництвом в УРСР нових галено-фармацевтичних фабрик кількість аналізів їх продукції повинна збільшитись у 1970 р. у порівнянні з 1960 р. приблизно в 2 рази. Незначно зросте кількість аналізів лікарської рослинної сировини. Із зростанням аптечної мережі збільшиться кількість аналізів дистильованої води. Що ж до кількості аналізів ліків, то, незважаючи на швидке зростання аптечної мережі в УРСР, кількість їх не повинна збільшитись, тому що зростатиме питома вага готових лікарських форм.

Беручи до уваги, що вже в 1961 р. 87,7% госпрозрахункових аптек не виготовляли ліки з відхиленням від норми і надалі кількість таких аптек збільшиться, буде можливістю поступово скоротити вилучення ліків на аналіз у такому порядку: 0,3%, а при необхідності і більше — з ап-

тек, де трапляються випадки виготовлення ліків з відхиленням від норми; 0,2% — з аптек, де нема аналітика або контролера, що провадить аналізи; 0,1% — з аптек, де протягом 2—3 років ліки виготовляються без будь-яких відхилень при наявності аналітика або контролера. Таким чином, кількість аналізів у контрольно-аналітичних лабораторіях зросте незначно.

Враховуючи широкі можливості підвищення продуктивності праці за рахунок впровадження сучасних приладів, уніфікації і удосконалення методів аналізів, вважаємо можливим виконання аналізів без поширення штату хіміків-аналітиків.

Якщо в 1950 р. на кожного аналітика припадало 972 аналізи, то в 1960 р.— 2170 аналізів, тобто кількість їх підвищилась приблизно в 2 рази. Можна передбачити, що і надалі середня кількість аналізів на одного аналітика буде збільшуватись за рахунок використання досконалішої апаратури. Звільнених хіміків-аналітиків можна буде використати для організаційно-методичної роботи.

Аналізуючи виконану контрольно-аналітичними лабораторіями роботу у 1960 р., можна провести приблизний розрахунок необхідних кадрів хіміків-аналітиків на 1970 р. Потребу в них ми визначали, виходячи з планової кількості хіміків-аналітиків, що працюють в контрольно-аналітичних лабораторіях України, і всієї виконуваної ними виробничої і організаційно-методичної роботи.

Планування розрахунку потреби в кадрах для виконання виробничих функцій ґрунтуються на даних про кількість проведених аналізів ліків, медикаментів, дистильованої води та ін.

Враховуючи щорічний приріст мережі госпрозрахункових аптек і аптек лікувальних закладів, ми зробили розрахунок на необхідну кількість хіміків-аналітиків для проведення організаційно-методичної роботи. Для цього необхідно приблизно в 2 рази більше аналітиків у порівнянні з планом на 1960 р. Це стосується потреб в аналітиках і для обслуговування контрольно-аналітичних кабінетів і столів при аптеках. Однак і в цьому випадку проведення всієї організаційно-методичної роботи можливе без збільшення штату контрольно-аналітичних лабораторій, тому що зменшиться час на обстеження аптечних установ. Цьому сприятиме підвищення комуністичної свідомості аптечних працівників, культури аптечних установ; поліпшення зв'язку і транспорту дасть можливість скоротити витрати часу на роз'їзди. Економія часу, необхідного для виготовлення титрованих розчинів і реактивів у лабораторіях для контрольно-аналітичних кабінетів і столів, буде забезпечена за рахунок збільшення випуску фіксаналів і готових реактивів в ампулах.

Частина організаційно-методичної роботи по здійсненню контролю за фармацевтичною діяльністю аптек і якістю ліків аптечного виробництва перейде до бригад громадського контролю.

Тепер контрольно-аналітичні лабораторії України недостатньо займаються розробкою наукових питань. З 47 лабораторій у 1961 р. планивали наукову роботу тільки 5. Необхідно, щоб контрольно-аналітичні лабораторії приділяли значно більше уваги і часу науковим і науково-практичним питанням.

Усі обласні контрольно-аналітичні лабораторії повинні проводити дослідницьку роботу у напрямку розв'язання таких вузлових питань, як удосконалення наявних і дослідження нових методів аналізу лікарських сумішей, до складу яких входять нові препарати, виявлення магістральних прописів, що часто повторюються, з розробкою методів їх контролю; вивчення можливостей підвищення стійкості і строків зберігання препаратів; впровадження в роботу аптек і контрольно-аналітичних лабораторій передових методів роботи колективів комуністичної праці.

Значну роль повинні відігравати контрольно-аналітичні лабораторії в справі пропаганди досягнень фармацевтичної науки і передового досвіду роботи аптек, галенових підприємств, аптечних складів. Контрольно-аналітичні лабораторії на місцях слід перетворити у справжні науково-консультаційні центри боротьби за якість медикаментів і ліків, за підвищення культури роботи аптечних установ.

ЛІТЕРАТУРА

М. М. Бушкова, Фармацевтичний журнал, 5, 65—68 (1962).—А. К. Мельниченко, Р. Д. Локшина, А. М. Коган, Ю. И. Бобович, Н. П. Иванова, Предложения об основных организационных формах лекарственного обслуживания населения и ориентировочных нормативах развития аптечного дела на 1959—1975 гг., М., 1959, библиотека ЦАНИИ.—Ф. И. Спивак, Перспективный план развития аптечного дела на Украине в период развернутого строительства коммунизма, Киев, 1961, библиотека ЦНИАЛ.—Приказы МЗ СССР № 664, 1950 г., № 497, 1956 г., № 31, 1958 г., № 431, 1960 г., № 308, 1961 г.

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

ПРО ПЛАНУВАННЯ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ НА МАЙБУТНЮ П'ЯТИРІЧКУ (1966—1970 рр.)

*Заслужений діяч науки РРФСР
проф. П. Л. СЕНОВ*

Груднівий Пленум ЦК КПРС 1963 р. прийняв рішення про прискорення хімізації народного господарства СРСР і поставив перед усією країною завдання в семирічний строк домогтися крутого піднесення хімічної промисловості і значно розвивати і удосконаловати всі галузі хімічної науки. Розвиток хімічного виробництва повинен сприятливо вплинути на розширення номенклатури і збільшення випуску продукції хіміко-фармацевтичної промисловості, тобто повинен допомогти справі розвитку лікарської допомоги населенню і удосконаленню охорони здоров'я в цілому.

Пленум ухвалив викладену в доповіді М. С. Хрущова програму дальнього розвитку хімічної промисловості на 1964—1970 рр. Значно розшириться і збільшиться виробництво ряду хіміко-фармацевтичних препаратів і лікарських речовин природного характеру.

При плануванні наукових досліджень на майбутню п'ятирічку (1966—1970 рр.) нам необхідно звернути серйозну увагу на підсилення комплексності, бо зараз рамки наукових досліджень так розширяються, що для вирішення будь-якого питання звичайно необхідна участь ряду спеціалістів різних профілей. Великим недоліком у минулому було також недостатнє доведення наукових досліджень до їх практичного застосування; тобто питання впровадження досягнень науки у виробництво повинні бути ретельно продумані при плануванні, щоб держава одержувала повну віддачу витрачених на наукові дослідження кештів.

Сучасне планування передбачає, що кожна галузь науки (в тому числі і фармація), кожний напрямок в розвитку окремих розділів (окрім проблем) повинні бути так підготовлені для складання плану, щоб вони могли цілеспрямовано орієнтувати всі центральні і периферійні наукові організації і заклади на вирішення найбільш актуальних в теоретичному і практичному відношенні питань, тем і проблем.

Найважливішими завданнями науково-дослідної роботи по лікознавству на 1966—1970 рр. в світлі рішень грудневого (1963 р.) Пленуму ЦК КПРС є: одержання і вивчення нових лікарських засобів з вітчизняної сировини, створення найбільш раціональних лікарських форм і нових, більш досконалих методів їх аналізу, а також проведення досліджень в галузі організації і економіки аптечної справи. Все це і є основою для планування наукових досліджень на майбутню п'ятирічку.

Велику увагу, як і в попередні роки, передбачається приділити вивченню лікарської флори СРСР. З метою максимального скорочення імпорту лікарської сировини і препаратів намічається проводити роботи по впровадженню в культуру нових видів лікарських рослин, близьких за лікарським ефектом до імпортних. Проектується розширення робіт

по інтродукції іноземних видів лікарських рослин (пілокарапус перистолистий, гідрастис канадський, раувольфія зміїна та ін.).

Дуже важливе значення має дальше розширення і поглиблення наукових досліджень у галузі методів виготовлення лікарських форм і галенових препаратів, створення високоефективних лікарських препаратів (антибіотиків, вітамінів, гормонів і т. д.) вимагає наукової розробки принципіально нових лікарських форм взагалі і для застосування в дитячій практиці зокрема. З цією метою провадяться і будуть провадитися дослідження по розширенню асортименту корегуючих речовин, які дадуть можливість значно підвищити фізіологічний ефект лікарських препаратів. Передбачається створити більш прийнятні форми для ліків, які мають неприємний смак і запах.

Враховуючи, що асортимент лікарських препаратів у нашій країні весь час поповнюється новими засобами з різними фізико-хімічними властивостями, необхідно проводити систематичну роботу по удосконаленню технології виготовлення ліків, в які входять нові препарати, і вивченю їх сумісності з іншими препаратами.

Широке застосування в медичній практиці мають галенові препарати: настойки, екстракти та ін. Проте процес їх виготовлення на галено-фармацевтичних підприємствах тривалий та дорогий. У зв'язку з цим передбачається більш глибоке вивчення процесів екстракції рослинної сировини і на цій основі розробка нових прискорених методів виготовлення галенових препаратів, а також автоматизація і механізація виробничих процесів їх виготовлення.

Особливий інтерес викликає використання високомолекулярних сполук у фармації. У зв'язку з цим намічається дальнє вивчення можливості застосування високомолекулярних сполук як компонентів лікарських форм, а також як пакувального матеріалу.

Серйозна увага повинна бути приділена дослідженням по стандартизації лікарських препаратів і уніфікації прописів ліків. Це тим більш важливо, що до цього часу питома вага ліків, які виготовляються в аптеках нашої країни екстемпорально, залишається високою і, навпаки, кількість готових ліків промислового виробництва — низька (близько 60%), у той час як кількість готових лікарських форм в багатьох країнах народної демократії досягає 80—85% (НДР, Чехословаччина, Польща та ін.).

Необхідно також організувати проведення робіт по створенню стандартних і автоматизованих аптечних апаратів і пристрій, єдиних для країн соціалістичного табору.

Великого значення набуває використання фізико-хімічних методів для аналізу ліків. Це тим більш важливо, що в галузі фізико-хімічних методів аналізу ліків ми ще відстаемо від ряду зарубіжних, в тому числі соціалістичних країн. Так, наприклад, відомо, що в Угорщині при аналізі лікарських препаратів широко застосовуються полярографічний, хроматографічний, спектрофотометричний та інші методи. Спектрофотометричний метод, зокрема, використовується для аналізу лікарських препаратів із вмістом кількох вітамінів (A, B₂, B₆ і Е). Це так званий комбінований аналіз.

Полярографічний метод використовується для визначення вітамінів К і С та ін. Для ідентифікації органічних лікарських препаратів, особливо в області судової хімії, широко застосовується і мікрокристалоскопічний метод.

У Чехословачькому державному інституті контролю ліків розроблено паперовохроматографічний метод для випробування стабільності деяких алкалоїдів (апоморфіну, фізостигміну, папаверину, еметину) в ін'єкційних розчинах.

Дуже доцільно в плановому періоді приступити до розробки єдиних (для країн соціалістичного табору) методів аналізу ліків.

У галузі організації лікарського обслуговування населення з метою успішного розвитку соціалістичної аптечної справи слід виробити єдині принципи і організаційні форми, а також розробити єдиний план-програму, в якому була б всебічно відображенна робота аптечних установ і підприємств. Необхідно розробити будівельні моделі для аптек і складів різних категорій, створити зразки нового раціонального обладнання з використанням сучасних будівельних матеріалів.

Дослідження по розробці питань економіки і планування слід спрямувати на дальнє вдосконалення методів планування і обліку господарсько-фінансової діяльності аптечних установ і підприємств. Серйозну увагу необхідно звернути на розробку пропозицій по механізації обліку господарсько-фінансової діяльності в аптечній системі.

По біологічній стандартизації серцевих засобів дослідження слід восередити увагу на розробці нових методик біологічного аналізу ліків, що вміщують серцеві глікозиди; на вишукування нових комбінованих лікарських препаратів і т. ін.

Виходячи з вищеприведеного, в 1966—1970 рр. рекомендується зосередити увагу на розробці таких тем-завдань (окремих проблем):

1. Вивчення лікарської флори СРСР;
2. Розробка і вдосконалення методів виготовлення лікарських форм і галенових препаратів;
3. Розробка нових методів дослідження лікарських речовин, удосконалення і уніфікація існуючих;
4. Організаційно-економічні дослідження;
5. Біологічна стандартизація серцевих засобів.

У період з 1966 по 1970 р. повинні бути здійснені роботи по підготовці нового (Х) видання Державної фармакопеї СРСР, а також слід провадити роботу по складанню підручників, учебних посібників і методичних вказівок та розробок для фармацевтичних вищих і середніх учебних закладів, написанню монографій, оглядів і науково-популярної літератури по окремих розділах фармації.

У зв'язку з тим, що наближається ювілей — 50-річчя Великого Жовтня, за ініціативою Всесоюзного наукового фармацевтичного товариства Проблемна комісія взяла на себе обов'язки по складанню бібліографії по окремих розділах фармації 1964—1967 рр. Запропоновано кураторам окремих (п'яти) проблем (тем-завдань) взяти під контроль цю роботу і запланувати (починаючи з 1964 р. по 1967 р.) її виконання окремими організаціями і установами, що працюють в напрямку нашої проблеми.

Кожний науковий заклад або організація, факультет, кафедра і т. д., приступаючи до виконання у відповідності з вказівками нашої Проблемної комісії, повинен ретельно зважити свої сили і можливості, раніше ніж приймати конкретні зобов'язання. Слід всіляко прагнути до того, щоб наш план був реальним, щоб він виконувався повністю в строки і щоб усі пропозиції по вирішальних проблемах впроваджувалися б, як правило, в практику.

У нас немає ніякого сумніву, що науковці УРСР, які працюють по нашій проблемі, з честю справляться з плануванням, а надалі і з узятими на себе зобов'язаннями по плану наукових досліджень у галузі фармації на 1966—1970 роки і внесуть гідний внесок у загальну справу будівництва комунізму в нашій країні.

МЕДИЧНА ПРОМИСЛОВІСТЬ УКРАЇНИ В ЗАВЕРШАЛЬНІ РОКИ СЕМИРІЧКИ

М. Г. ЄНА
(Держплан УРСР)

Промисловість Української РСР, як і всього Радянського Союзу, в 1963 р. розвивалась більш високими темпами, ніж наскрізювалось планом розвитку народного господарства 1959—1965 рр. Понад річний план вироблено значну кількість промислової продукції: кам'яного вугілля, чавуну, сталі, машин і механізмів, штучних добрив, тканин, вугілля. Також успішно розвивалася і медична промисловість республіки, працівники якої домоглися значного збільшення обсягу виробництва лікарських засобів і виробів медичної техніки.

Тепер в Українській РСР працює 37 спеціалізованих підприємств медичної промисловості, в тому числі хіміко-фармацевтичних — 11, вітамінних — 3, бактеріальних препаратів — 6, медико-інструментальних — 12 та інші. Крім того, в республіці нараховується близько 60 підприємств інших галузей промисловості, які випускають деяку частину медичної продукції (органотерапевтичні препарати, предмети санітарії, гігієни і догляду за хворими із скла, фарфору, фаянсу, гуми, аптекарський посуд, дезинфекційні засоби, хімікати та ін.). В системі аптечкоуправління функціонують 2 фармацевтичні фабрики і 25 галено-фасувальних лабораторій.

За 1963 рік підприємства медичної промисловості збільшили обсяг виробництва медикаментів, санітарно-гігієнічних виробів, лікувально-діагностичної апаратури, медичного обладнання та інших видів продукції для охорони здоров'я населення. Освоєно виготовлення ряду нових лікарських засобів та приладів і апаратів для діагностики та лікування.

Виконання плану виробництва валової продукції спеціалізованими підприємствами Української РСР за 1963 рік характеризується такими даними (в оптових цінах підприємств на I.VII 1955 р. в млн. крб.):*

	1962 р. звіт	1963 р. план	1963 р. вико- нання	Виконан- ня (в %)	1963 р. у порів- нянні з 1962 р. (в %)
Продукція медичної промисловості УРСР	131,4	142,7	149,7	104,9	113,9
у тому числі:					
продукція підприємств, підвідом- чих Укрраднаргоспу	123,1	133,7	140,5	105	114,1
продукція підприємств, підвідомчих Міністерству охорони здоров'я УРСР	8,3	9,0	9,2	102,5	111
із загального обсягу продукції по підгалузях:					
хіміко-фармацевтичної промисло- вості	106,8	115,6	121,5	105,1	113,8
медико-інструментальної промисло- вості	19,8	21,6	22,6	104,7	114,2
промисловості по виробництву ме- дичних виробів із скла, фарфору, фаянсу і пластмас	4,7	5,5	5,6	102,2	119,2

* Крім підсобних підприємств аптечкоуправлінь і двох підприємств, підвідомчих Міністерству охорони здоров'я СРСР.

З наведених у таблиці даних видно, що загальний приріст валової продукції медичної промисловості за 1963 рік досяг 13,9% (приріст продукції всієї промисловості республіки становить 7,3%).

Всі підприємства не тільки виконали, а й перевиконали річний план виробництва валової продукції і дали понад план лікарських засобів і виробів медичної техніки на 7 млн. крб.

Значно зросло виробництво найбільш важливих хіміко-фармацевтичних препаратів. Так, випуск анальгіну збільшився на 65%, валідолу — 53%, вітамінного драже — 49,6%, емульсії гексахлорану — 52,3%, емульсії ДДТ — 37,4%, нікотинаміду — 30% та ін.

Збільшився випуск предметів медичної техніки. Так, виробництво автоклавів на Ждановському машинобудівному заводі зросло з 8081 в 1962 р. до 12 856 штук у 1963 р., апаратів УВЧ на Львівському заводі медичного устаткування — відповідно з 850 до 4295 одиниць, термостатів електричних на Київському і Одеському заводах медичного устаткування — з 2525 до 5459 штук, шаф сушильних електричних круглих — з 6307 до 8130 штук, інструментальних шаф — з 53 255 до 63 413 штук та ін.

Медична промисловість в 1963 році розширила асортимент своєї продукції, освоїла виробництво нових медикаментів, лікувально-діагностичних приладів і апаратів та інших медичних виробів.

На Харківському заводі ендокринних препаратів створено серійне виробництво протиракових засобів, розроблених Українським науково-дослідним санітарно-хімічним інститутом, бензотефу, етимідину, ембітолу. Освоєно виробництво адренокортикотропного гормону (львівська м'ясна фірма «Прикарпаття»), холензimu (Дніпропетровський м'ясокомбінат), цистеїну, венапіоліну (Дарницький хімфармзавод), дипрофіліну (Львівський хімфармзавод), синтетичного ментолу (Уманський вітамінний завод), полівітамінного драже для робітників гарячих цехів (Київський вітамінний завод). Київський завод медичних препаратів освоїв виробництво циклосерину і віоміцину, завод ім. Ломоносова (м. Київ) освоїв у напів заводських умовах виробництво синтетичного ефедрину та інших препаратів.

Освоєно виробництво ряду нових медичних приладів і апаратів. Особливо зросла номенклатура електронно-медичних приладів. Так, Львівський завод медичного устаткування розпочав випускати унікальні електронні медичні апарати. Одеський завод медичного устаткування налагодив серійний випуск термостатів нової конструкції для роботи в середовищі з підвищеною температурою. Київський завод «Ренток» випустив першу промислову партію (3 штуки) тотальніх флюорографів по Овощнікову, за допомогою яких провадяться рентгенівські знімки людини на весь зріст, і растрів для просвічування (501 шт.). Київський експериментальний завод виготовив першу партію аналізаторів шуму (138 штук), оксигенаторів крові (10 штук), атенціометрів (4 штуки), апаратів для зрошення кишечника (10 штук), модернізованих шумомірів (28 шт.) та інших нових виробів медичної техніки. Київський завод медичного устаткування розпочав випуск електротрепанів для вушних операцій і обробки кісток обличчя, портативних спірометрів, апаратів для визначення остаточного об'єму повітря легенів та ін.

Організовано виробництво деяких нових видів технологічного устаткування для медичної промисловості. Зокрема, Ждановський машинобудівний завод, який з січня 1964 року реорганізовано в завод по виготовленню технологічного устаткування для медичної промисловості, в 1963 році випустив першу в СРСР потоково-автоматичну лінію для виготовлення медикаментів в ампулах, а також освоїв виробництво апаратів для наповнення скляних ампул ін'єкційними розчинами з газовим захистом продуктивністю 5000 ампул на годину, машин для одночасного друкування надписів на ампулах і укладки їх в коробки та ін.

Проведена деяка робота по дальшій комплексній механізації та автоматизації виробництва лікарських засобів. Так, на Львівському хіміко-фармацевтичному заводі та харківському заводі «Здоров'я трудающим» автоматизовано більшість процесів ампульного виробництва. На Уманському вітамінному заводі введена в дію потоково-механізована лінія по виготовленню таблеток з вітамінами. На Харківському заводі зуболікарських матеріалів виготовлена і впроваджена у виробництво дробилка для пластмас нової конструкції.

У 1963 році розширено деякі існуючі і введено нові потужності по виробництву медикаментів та інших медичних виробів. Так, на Київському заводі медичних препаратів здано в експлуатацію корпус фасування потужністю 6,8 млн. крб. продукції на рік. На Білокриницькому скляному заводі створено потужність по випуску 2230 тис. флаконів для кровозамінників на рік. На харківському хіміко-фармацевтичному заводі «Червона Зірка» потужність по анальгіну розширина з 72 до 100 тонн на рік. Одеський вітамінний завод наростив потужність по виробництву ін'екційних розчинів вітамінів в ампулах і тепер вона становить 40 млн. ампул на рік.

Незважаючи на певні досягнення, в роботі медичної промисловості були і істотні недоліки. Деякі підприємства не виконали планів виробництва лікарських виробів і виробів медичної техніки в номенклатурі. Так, харківський хіміко-фармацевтичний завод «Червона Зірка» недодав анальгіну 16,7 т, амідопірину 19,4 т, сульфаніламідних препаратів (норсульфазолу і фталазолу) 35 т, Ждановський машинобудівний завод — 1144 автоклави, львівська м'ясна фірма «Прикарпаття» — інсуліну 48,7 млн. одиниць, адренокортicotропного гормону — 11 млн. одиниць та ін.

Невиконання плану виробництва медичної продукції в номенклатурі в основному пояснюється недостатньою увагою деяких раднаргоспів (Харківського, Донецького, Львівського) і керівників підприємств (заводу «Червона Зірка», м'ясної фірми «Прикарпаття», Ждановського машинобудівного завода) до питань матеріально-технічного постачання, своєчасного ремонту технологічного устаткування, додержання технологічних режимів тощо. Так, у результаті перебоїв у забезпеченні аніліном, сульфохлоридом, натрію бісульфітом, свинцовими трубами та іншими видами сировини і матеріалів завод «Червона зірка» не виконав плану виробництва амідопірину, анальгіну, фталазолу, норсульфазолу.

У 1963 році проведена значна робота по дальшому поліпшенню якості, зовнішнього оформлення та пакування медичної продукції. Проте поряд з цим деякі підприємства допускали відвантаження аптекоуправлінням та іншим споживачам недоброкісних виробів. Найбільше число рекламацій надійшло на якість лікарських засобів в ампулах виробництва Львівського хіміко-фармацевтичного, Одеського вітамінного заводів, а також харківського заводу «Здоров'я трудающим». Бракувалися деякі партії таблеток і драже за невідповідністю фізичних властивостей і вмісту вітамінів, що випускались вітамінними заводами. Львівський завод медичного устаткування свою продукцію відвантажував у неналежній упаковці, внаслідок чого вона в дорозі деформувалась, скляні частини бились, краска відбивалась і т. д.

Збільшення обсягу виробництва лікарських засобів та предметів медичної техніки дало можливість до деякої міри поліпшити забезпечення ними населення та лікувально-профілактичних закладів. Проте промисловість випускає цілий ряд медичних виробів, особливо хіміко-фармацевтичних препаратів, ще в недостатніх кількостях.

Потреба республіки в значній кількості медикаментів, особливо синтетичних (гормони, вітаміни, синтоміцин, левоміцетин, сульфаніламідні, протитуберкульозні, психоневрологічні препарати, антипіретики,

анастетики) і деяких органо-терапевтичних препаратах (інсулін, натуральний шлунковий сік, адренокортикотропний і гонадотропний гормони, алохол, холензим, ліпокаїн) забезпечується не повністю. Ще недостатньо випускається підприємствами аптекоуправлінь готових лікарських засобів у вигляді ампул, таблеток, рідин. Не налагоджено виготовлення мазей в тубах, серцевих ліків у флаконах з крапельницями та ін.

Відставання виробництва синтетичних хіміко-фармацевтичних, органо-терапевтичних і деяких інших лікарських препаратів пояснюється тим, що на розвиток хіміко-фармацевтичної промисловості відпускались недостатні капіталовкладення, проте й ті, що відпускаються, використовувалися не повністю. Так, у 1963 році з виділених капіталовкладень на розвиток медичної промисловості в обсязі 9,54 млн. крб. використано лише 7,15 млн. крб. (76%).

Особливо нездовільно вів будівництво підприємств медичної промисловості Головхарківбуд. Так, план будівництва Харківського заводу зуболікарських матеріалів виконано тільки на 28%. Зірвано будівництво Полтавського скляного заводу, не введено в експлуатацію скловарний цех для виготовлення дроту для ампул. Нездовільно велося будівництво Лубенського хіміко-фармацевтичного заводу. План капіталовкладень освоєно лише на 47%, причому в дію не введено навіть перший виробничий корпус. Зірвано будівництво об'єктів на харківському хіміко-фармацевтичному заводі «Червона Зірка» і заводі бактеріальних препаратів Харківського науково-дослідного інституту вакцин і сировороток ім. І. І. Мечникова.

Головльвівбуд не забезпечив закінчення будівництва картонажного і досвідно-нароблювального цеху на Львівському хіміко-фармацевтичному заводі, Головчорноморськбуд не ввів в експлуатацію цех вітаміну А на Одеському вітамінному заводі і цех натурального шлункового соку на Одеському заводі хіміко-фармацевтичних препаратів і біогенних стимуляторів, Головдонбасбуд не закінчив будівництва цеху медичного устаткування на Ждановському машинобудівному заводі.

Внаслідок нездовільного використання капіталовкладень і невведення в дію виробничих потужностей медична промисловість відстає у виробництві деяких медикаментів та інших медичних виробів.

Дальший розвиток медичної промисловості витікає з необхідності забезпечити збільшення виробництва сучасних лікарських препаратів, санітарно-гігієнічних виробів, перев'язочних засобів, окулярної оптики, хірургічних інструментів, лікувально-діагностичної апаратури, медичного устаткування та інших видів продукції.

Виходячи з цього, було розроблено план розвитку медичної промисловості республіки на два роки — 1964 і 1965, який буде завершати семирічку. У відповідності з цим планом випуск валової продукції на підприємствах медичної промисловості УРСР збільшиться в 1964 р. до 163 млн. крб. (на 8,8%) і в 1965 р. до 198 млн. крб. (на 32%). Розшириться виробництво найбільш важливих лікарських засобів з числа антибіотиків, гормонів, вітамінів, протиракових, серцево-судинних та інших препаратів.

Буде налагоджене промислове виробництво левоміцетину, совкаїну (Київський завод ім. Ломоносова), вітаміну А з печінки антарктичних китів (Одеський вітамінний завод), пантотенату кальцію (Уманський вітамінний завод), циклосерину і флориміцину* (Київський завод медичних препаратів), циквалону, гонадотропіну хоріонічного (Харківський завод ендокринних препаратів), урзаліну (Лубенський хімфармзавод), супензії плаценти в ампулах (Одеський завод хімфармпрепаратів і біостимуляторів), новоіманіну (Борщагівський хімфармзавод),

* Віоміцину.

анетину (харківський завод «Здоров'я трудящим»), ліпокаїну, інтермедину, пролактину (львівська м'ясна фірма «Прикарпаття») та ряду інших хіміко-фармацевтичних препаратів.

Випуск готових лікарських засобів (без антибіотиків) досягне в 1965 році 600 млн. одиниць, а медикаментів в ампулах (без бактеріальних препаратів) — 450 млн. штук.

Передбачено освоєння сучасних апаратів і приладів по діагностиці та лікуванню. Зокрема, Львівський завод медичного устаткування освоїть виробництво фазорентгенокардіографів для рентгеноскопії серця, високочастотних електротитрометрів для прискорення титрування досліджуваних рідин та ін.

Зросте виробництво раніш освоєної лікувально-діагностичної апаратури і медичного устаткування. Так, на кінець семирічки випуск медичних автоклавів досягне 19,64 тис. штук, апаратів УВЧ — 7000 штук, дистилляційних апаратів — 9,3 тис. штук, електричних термостатів — 6,39 тис. штук, інструментальних шаф — 60 тис. штук, електровідсмоктувачів для рідин і газів — 6,5 тис. штук, лінз для окулярів — 17 млн. штук, оправ для окулярів — 8 млн. штук і т. д. Буде освоєно виробництво склодроту для ампул і ряд медичних виробів із скла.

До виробництва лікарських засобів додатково залучено ряд підприємств інших галузей промисловості. Зокрема, Рубіжанський хімічний комбінат розпочне в 1964 р. випускати фармакопейну бензойну кислоту, одеський завод «Більшовик» — пластмасові пробки до аптекарських склянок та ін.

Розширюється виробництво спеціального технологічного устаткування для медичної промисловості. Зокрема, Ждановський завод технологічного устаткування розпочне випуск автоматичних ліній для миття, силіконування, стерилізації, наповнення і упаковки, закатки ковпачків, контролю, етикетування флаконів з кровозамінниками продуктивністю не менше 500—1000 і 2000 флаконів на годину з установкою для подачі стерильного повітря в приміщення розливу, автоматичних ліній для виготовлення твердих желатинових капсул продуктивністю не менше 10 000 капсул на годину, таблеткових машин нового зразка та інших видів спеціального технологічного устаткування для хіміко-фармацевтичної промисловості і виробництва лінз для окулярів.

Народногосподарським планом 1964—1965 років передбачено виділити на реконструкцію і будівництво підприємств медичної промисловості капіталовкладення в обсязі 21,2 млн. крб. Вони будуть використані для розширення існуючих і створення нових потужностей по виробництву лікарських засобів і виробів медичної техніки. Зокрема, будуть введені потужності по випуску пантотенату кальцію (15 т/рік), вітаміну Є (1300 кг/рік), вітаміну Д (120 кг/рік), вітаміну А (450 кг/рік), левоміцетину (50 т/рік), рентгеноконтрастних препаратів (2,2 млн. крб. продукції на рік), склодроту для ампул (7000 т/рік), флаконів для антибіотиків (140 млн.рік), готових лікарських засобів (понад 15 млн. крб. продукції на рік) та ін. Крім того, на підприємствах інших галузей промисловості також будуть введені потужності по випуску медичної продукції. Так, на Горлівському азотнотуковому комбінаті вступить до ладу цех медичного закису азоту потужністю 1000 т на рік, Черкаська ватна фабрика даватиме понад 5000 т гігроскопічної вати на рік та ін.

Здійснення накреслених завдань вимагає від колективів підприємств медичної промисловості, будівельних організацій, проектних інститутів і галузевих науково-дослідних закладів нових творчих зусиль. Багаторічний досвід роботи цих колективів дає право сподіватись, що вони докладуть усіх зусиль, щоб виконати і перевиконати завдання двох останніх років семирічки по дальшому розвитку медичної промисловості, чим внесуть свій внесок в справу дальнього поліпшення медичного обслуговування і охорони здоров'я нашого народу.

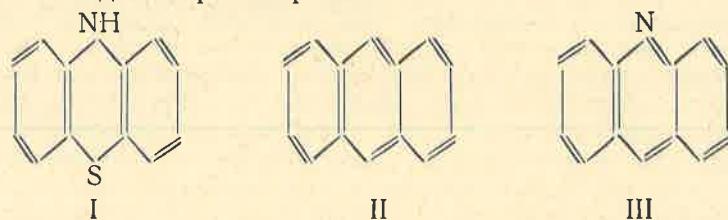
УФ-СПЕКТРИ ВБИРАННЯ ПОХІДНИХ ФЕНОТІАЗИНУ

Р. М. ПІНЯЖКО, М. М. ТУРКЕВИЧ

(Львівський медичний інститут)

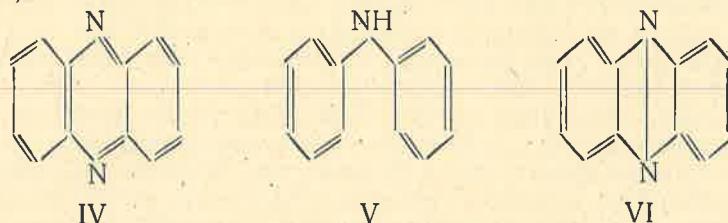
Сполуки фенотіазину набули великого значення в лікарській практиці. Їх спектри вбирання в УФ-області світла систематично ще не вивчались. окремі дані про їх застосування наведені в роботах Будинського і співпрацівників (1) та Блажека і співпрацівників (2).

Сполуки фенотіазину (I) мають у своїй структурі трициклічну систему, аналогічну антрацену (II), яка повинна мати вирішальний вплив на вигляд спектрів вбирання.



За даними Радулеску і Остроговича (3) в спектрах вбирання антрацену спостерігається дві смуги, з яких довгохвильова складається з цілого ряду вузьких максимумів, викликаних електронними переходами, коливальна структура яких дозволяється у вигляді смуг тонкої структури. За іншими літературними даними (4) наблизені центри двох смуг антрацену розміщені при 252 і 380 м μ .

Заміна однієї групи CH< на атом азоту, тобто переход антрацену до акридину (III), викликає деяке згладження смуг тонкої структури. Повне згладження двох згаданих смуг спостерігається при дальшій заміні ще однієї групи CH< на атом азоту, тобто при переході до феназину (IV).



На рис. 1 наведені спектри вбирання незаміщеного фенотіазину. Ці спектри практично майже ідентичні як з основою фенотіазину, так і з його хлоргідратом. Смуги повністю згладжені та характерні двома максимумами при 254 та 321 м μ . Одночасно на цьому ж рисунку ми навели спектри вбирання антрацену та дифеніламіну (V). Таким чином, короткохвильовий максимум практично співпадає з таким же максимумом антрацену, але довгохвильовий максимум сильно зміщений гіпсохромно, що, безсумнівно, викликане заміною однієї групи CH< атомом сірки.

На думку Радулеску і Остроговича (3), перший максимум при 250 м μ викликаний наявністю активної структури (VI), яку, між іншими, приймає ряд вчених (5) для акридинових барвників, що застосовуються у лікарській справі (флавакридин, етакридин, акрихін та ін.). Проте це твердження неправильне, тому що фенотіазин не може утворювати такої активної структури, а все ж таки в його спектрах вбирання спостерігається ця висока інтенсивність короткохвильова смуга.

Гіпсохромне зміщення другого максимуму при переході від акридину (або від феназину) до фенотіазину показує, що атом сірки в мо-

лекулі фенотіазину значно полегшує перехід електронів від одного до другого бензольного циклу. Таким чином, виникнення двох смуг спектрів вбирання залежить від двох основних електронних станів трициклічної системи, причому довгохвильова смуга зв'язана з електронними переходами через атом сірки (при аналогічних інших системах через групу CH або атом $\text{N}^<$, які заміщують атом сірки).

Для порівняння ми зняли спектри вбирання дифеніламіну, що є вихідною речовиною для фенотіазину та який має деякі спільні з фенотіазином структурні елементи. З даних, наведених на рис. 1, можна зробити висновок, що в дійсності дві смуги вбирання фенотіазину відносяться до трициклічної π -електронної системи, тому що спектр вбирання дифеніламіну (рис. 1) зовсім не нагадує спектрів вбирання фенотіазину. Слід відмітити, що в цьому місці де є максимум дифеніламіну, фенотіазин має мінімум вбирання.

З фенотіазинових препаратів ми зняли спектри вбирання аміназину, пропазину, дипразину і динезину (рис. 2). Усі ці лікарські записи відрізняються між собою діалкіламіноалкільними радикалами, зв'язаними з атомом азоту. Крім цього, аміназин має в положенні 3 атом хлору.

З даних, наведених на рис. 2, видно, що всі електронні спектри вбирання похідних фенотіазину дуже подібні між собою та характерні короткохвильовим максимумом при 255—260 м μ і довгохвильовим максимумом при 310 м μ . Динезин [VII, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$] та пропазин [VII, R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$], які мало відрізняються між собою структурою, мають два ідентичні максимуми вбирання з невеликими різницями в інтенсивності.

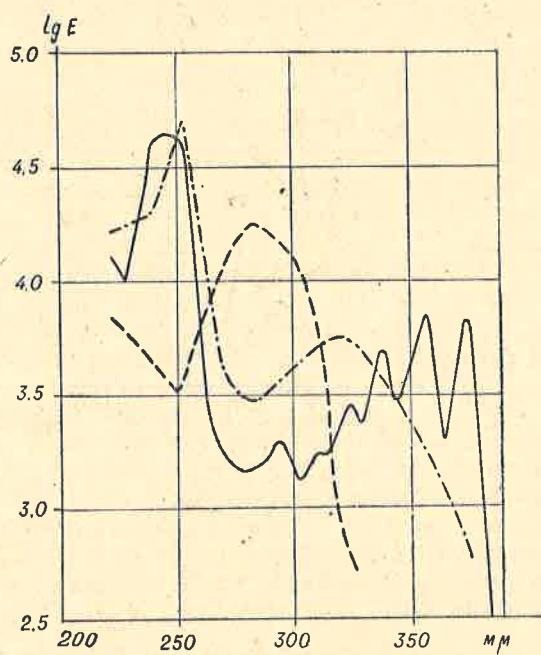


Рис. 1. УФ-спектри вбирання незаміщеного фенотіазину —·—·—, антрацену —·—·— та дифеніламіну ———

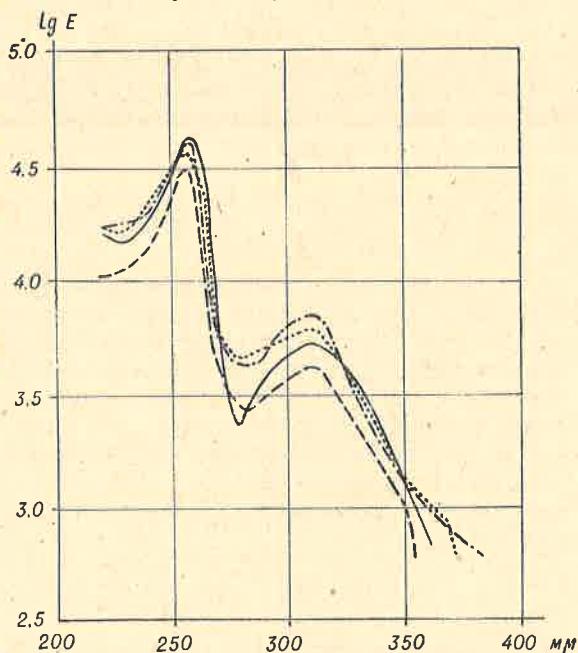
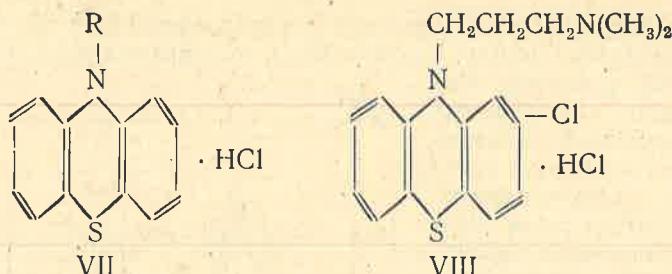


Рис. 2. УФ-спектри вбирання аміназину —·—·—, пропазину —·—·—, динезину та дипразину ———



Розгалуження бічного ланцюга, яке ми спостерігаємо в молекулі дипразину [VII, R = $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$], веде тільки до невеликого (на 2 м μ) батохромного зміщення. Сильніше батохромне зміщення, а саме на 5 м μ , викликає введення атома хлору в положення 3, що ми спостерігаємо для аміназину (VIII).

При порівнянні УФ-спектрів вбирання незаміщеного фенотіазину з його похідними можна зробити висновок, що діалкіламіно-алкільні замінники та атом хлору тільки незначно (на 1—6 м μ) пересувають перший максимум у бік довгих хвиль і доволі значно переміщують другий максимум у бік коротких хвиль, а саме на 11 м μ . Це показує на участь неподільної електронної пари при атомі азоту в електронних переходах ароматичної системи та на зміщення електронів цієї пари згаданими замінниками.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчини препаратів, оптична густина яких вимірювалась за допомогою спектрофотометра СФ-4 (кувета 1 см), ми виготовляли на 96° етиловому спирті з концентрацією 1 мг в 100 мл.

Динезин, пропазин, дипразин та аміназин в своїй роботі ми використовували у вигляді хлоргідратів, а фенотіазин брали у вигляді основи та хлоргідрату. Всі вищевказані препарати відповідали вимогам Фармакопеї або Технічним умовам.

ВИСНОВКИ

1. Електронні спектри вбирання фенотіазину та його похідних складаються з двох смуг з максимумами при 254—260 і 310—321 м μ .
2. Неподільні електронні пари атомів азоту та сірки у фенотіазиновому ряді беруть участь в електронних переходах бензольних циклів, про що свідчить наявність аналогічних смуг вбирання антрацену, акридину, феназину та фенотіазину.
3. Заміщення алкільними радикалами та атомом хлору в молекулі фенотіазину веде до сильного гіпсохромного зміщення довгохвильового максимуму і невеликого батохромного зсуву короткохвильового максимуму.

ЛІТЕРАТУРА

1. J. Budinský, R. Zahradník, M. Chvapil, Českosloven. farmacie, **IX**, 6, 299 (1960). — 2. J. Blážek, V. Špinková a Z. Stejskal, Phármacie, **17**, 9, 497 (1962). — 3. D. Rădulescu i G. Ostrogovich, Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft, **64**, 2233 (1931). — 4. А. Гиллем, Е. Штерн, Электронные спектры поглощения органических соединений, ИЛ, М., 1957. — 5. Hagers Handbuch der Pharmaceutischen Praxis, Berlin, 1930, S. 457.

Надійшла 14.XII 1963 р.

УФ-СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

P. M. ПИНЯЖКО, Н. М. ТУРКЕВИЧ

РЕЗЮМЕ

1. Электронные спектры поглощения фенотиазина и его производных состоят из двух полос с максимумами при 254—260 и 310—321 м μ .

2. Неделимые электронные пары азота и серы в фенотиазиновом ряду принимают участие в электронных переходах бензольных циклов, о чем свидетельствует наличие аналогичных полос поглощения антрацена, акридина, феназина и фенотиазина.

3. Замещение алкильными радикалами и атомом хлора в молекуле фенотиазина ведет к сильному гипсохромному смещению длинноволнового максимума и небольшого батохромного сдвига кратковолнового максимума.

ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДОНУ-4 З ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ВИХІДНИХ РЕЧОВИН

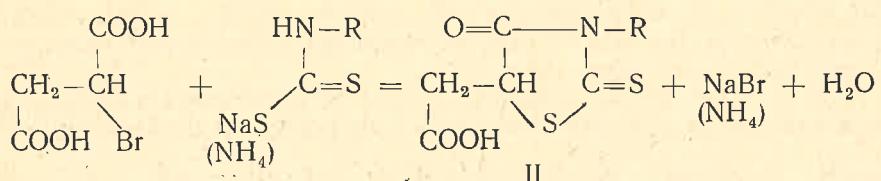
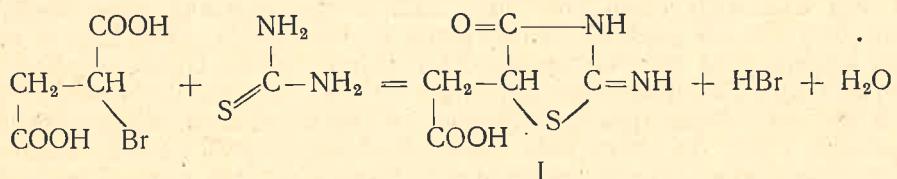
A. Ф. МИНКА

(Кафедра фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту,
науковий керівник проф. М. М. Туркевич)

У попередніх повідомленнях (1, 2) ми описали синтез 5-алкілпохідних тіазолідону-4, виходячи з α -бромонокарбонових кислот. Як відомо, при конденсації α -галогенкарбонових кислот з різними сіркоорганічними речовинами утворюються похідні тіазолідону-4, а саме: при введенні в реакцію дитіокарбамінатів одержують роданіни, з тіосечовинами утворюються псевдотіогідантоїни, а якщо в реакцію ввести тіоуретани, тоді можуть утворитися тіазолідиніони-2, 4. Останні можна одержати значно простіше — кислотним гідролізом псевдотіогідантоїнів.

При бромуванні дикарбонових кислот утворюються α -бром- та α , α' -дібромпохідні. При їх конденсації із згаданими сіркоорганічними речовинами можна одержати похідні тіазолідону-4 з карбоксильною групою в алкільному радикалі в положенні 5 або відповідні біциклічні тіазолідони-4. Однак якщо деякі з першої групи речовин зустрічаються в хімічній літературі, то речовини другої групи, тобто біциклічні, дотепер ще не описані.

Ми поставили собі за мету вивчити реакції конденсації α -бромянтарної та α , α' -дібромадипінової кислот з тіосечовою та чотирма різними дитіокарбамінатами. Проведені досліди показали, що в першому випадку реакція проходить за такими рівняннями:



Одержані псевдотіогідантоїн-5-ацетатна кислота, роданін-5-ацетатна кислота і її 3-метил-, 3-карбоксиметилпохідні наведені в таблиці 1.

З наведених у таблиці 1 5-карбоксиметилпохідних тіазолідону-4 перша речовина вже була описана Тамбахом (3), Андреашем (4) та

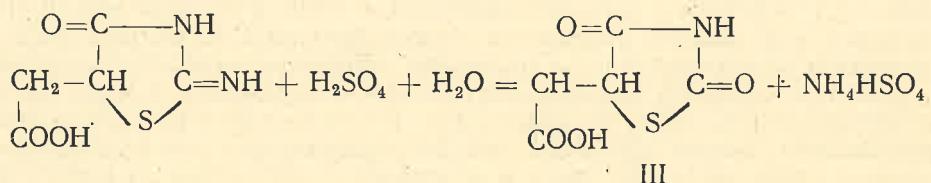
Джонсоном і Амблером (5), причому вихідними речовинами для одержання служила не тільки α -бромянтарна, але також фумарова, малеїнова і тіояблучна кислоти.

Таблиця 1
5-Карбоксиметилпохідні тіазолідону-4

№ пп	Речо- вина	R	Вихід (в %)	Т. топл. (в граду- сах)	Знайдено (в %)			Теоретично (в %)		
					C	H	N	C	H	N
1	I	—	80,0	235—7	34,23	4,01	16,36	34,47	3,47	16,04
2	III	—	80,5	164—7	33,75	3,31	8,04	34,28	2,88	8,00
3	II	H—	52,9	151	30,94	2,82	6,97	31,40	2,64	7,32
4	II	C ₆ H ₅ —	35,8	125—9	49,08	4,05	5,63	49,44	3,39	5,24
5	II	CH ₃ —	75,6	127	35,29	4,12	6,84	35,06	3,43	6,81
6	II	CH ₂ COOH	44,0	147	33,51	3,40	5,23	33,72	2,83	5,61

Роданін-5-ацетатна кислота та згадані її N-похідні описані нами вперше.

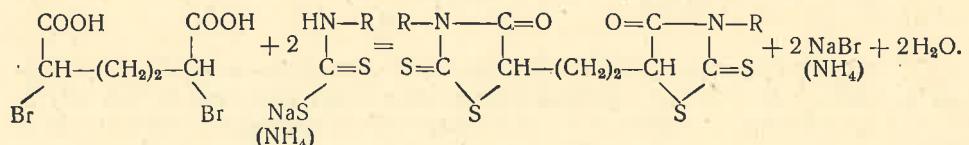
У 1962 р. Циммерман (6) описав синтез псевдотіогідантоїн-5-ацетатної кислоти, виходячи з малеїнового ангідриду, та приписав одержаний речовині неправильну структуру, а саме — 2-іміно-4-оксо-1,3-тіазанкарбонової-6 кислоти. За своїми властивостями речовина Циммермана відповідає нашій псевдотіогідантоїн-5-ацетатній кислоті, а також такій же речовині, одержаний раніше згаданими вище авторами. Для підтвердження структури одержаної нами речовини ми провели її кислотний гідроліз. При цьому було одержано тіазолідиндіон-2,4-ацетатну-5-кислоту за рівнянням:



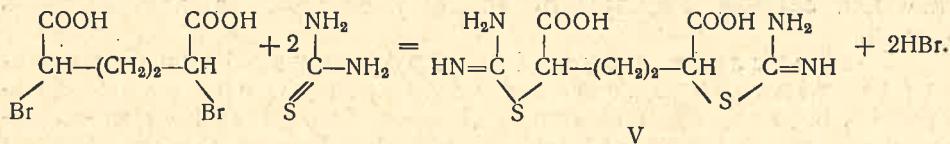
Дана речовина виявилась ідентичною з тіазолідиндіон-2,4-ацетатною-5-кислотою, одержаною з різних похідних псевдотіогідантоїну Джонсоном і Амблером (5), Мак-Ліном і Уілсоном (7), Фоком (8) та Тамбахом (3). Таким чином, слід вважати, що при конденсації α -бромянтарної, а також малеїнової кислоти або її ангідриду з тіосечовиною утворюються похідні тіазолідону-4, а не тіазанону-4, як вважає Циммерман.

Усі одержані нами сполуки тіазолідону-4 розчиняються завдяки наявності вільної карбоксильної групи, в розчинах гідрокарбонату натрію, амоніаку та натрію гідроксиду вже на холоді. Препарати розчиняються при нагріванні у воді, а роданін-3,5-діацетатна кислота — у воді вже на холоді завдяки наявності в структурі двох вільних карбоксильних груп. За винятком псевдотіогідантоїн-5-ацетатної кислоти, нерозчинної в звичайних органічних розчинниках, синтезовані нами похідні роданіну легко розчинні в піridині, метанолі, ацетоні, ацетатній кислоті та ефірі. В цих же самих розчинниках розчиняється похідне тіазолідиндіону, проте значно важче.

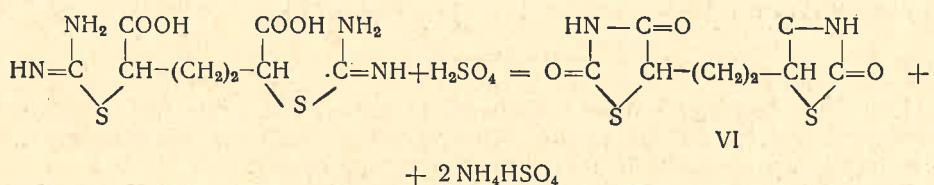
При конденсації дитіокарбамінатів з α , α' -дibромадипіновою кислотою утворюються N-заміщені похідні α , β -ди(роданіл-5)-етану:



Аналогічна реакція дібромадипінової кислоти з тіосечовиною приводить до утворення речовини з незакритими тіазолідиновими циклами:



Намагання закрити цикли в одержаній α , α' -ди-(гуанілмеркапто)-адипіновій кислоті шляхом кип'ятіння в льодяній ацетатній кислоті не дали позитивного результату. Необхідно відмітити, що найпростіша псевдотіогідантоїнова кислота (*S*-гуанілтіогліколева) дуже легко ангідризується з утворенням псевдотіогідантоїну (9). Для підтвердження структури одержаної нами речовини ми кип'ятили її з 20% сірчаною кислотою та одержали при цьому ди(тіазолідиніл-5-діон-2,4)-етан за рівнянням:



Усі біциклічні похідні тіазоліду, наведені в таблиці 2, описані

Таблиця 2
Біциклічні похідні тіазоліду-4 та проміжні речовини їх синтезу

№ пп	Речо- вина	R	Вихід (в %)	Т. топл. (в градусах)	Знайдено (в %)			Теоретично (в %)		
					C	H	N	C	H	N
1	IV	H—	54,8	260—2	32,55	2,95	9,44	32,85	2,75	9,58
2	IV	—CH ₂ COOH	35,0	268	34,94	3,06	6,53	35,28	2,96	6,86
3	IV	CH ₃ —	26,5	201	37,07	4,19	8,67	37,48	3,78	8,74
4	IV	C ₆ H ₅ —	22,7	240	54,02	3,63	6,50	54,02	3,63	6,30
5	V	—	41,0	> 300 (роз- клад)	32,31	4,71	18,85	32,66	4,47	19,03
6	VI	—	37,5	255	37,49	3,63	10,94	36,92	3,10	10,76

нами вперше. Це безбарвні або жовтуваті речовини з дуже високими температурами топлення, нерозчинні у воді, метанолі, бензолі, ацетоні та ефірі. Всі препарати розчиняються в 10% розчині NaOH на холоді або при кип'ятінні. В зв'язку з тим, що N-заміщені речовини зовсім позбавлені кислотних функцій, згадана розчинність у NaOH є ненормальною. Вона зумовлена гідролітичним розкладом речовин. Для вияснення цього питання до лужних розчинів препаратів додавали одну краплю свіжоприготовленого водного розчину нітропрусиду натрію. При цьому в усіх випадках ми спостерігали виникнення швидкозникаючого фіолетового забарвлення. Дані позитивна нітропрусидна реакція підтверджує, що біциклічні похідні тіазоліду-4 легко гідролізуються в лужних розчинах з утворенням вільних меркаптанних груп.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Конденсація моно- і дібромдикарбонових кислот з дитіокарбамінатами. Для одержання роданінів спочатку приготовляють відповідні дитіокарбамінати за методом, описаним нами в попередньому повідомленні (2). Одержані дитіокарбамінати змішують з еквівалентною кількістю бромпохідних дикарбонових кислот, нейтралізованих гідрокарбонатом натрію, і залишають стояти від

4 годин до 1 доби, далі розчин підкислюють концентрованою соляною кислотою і підігрівають до кипіння. Після охолодження випадає осад, який для очистки промивають водою і спиртом та кристалізують з води.

Конденсація моно- і дібромкарбонових кислот з тіосечовою та гідроліз одержаних продуктів. 0,1 моля бромпохідного, 0,1 моля тіосечовини і 0,1 моля безводного натрію ацетату (у випадку дібромпохідних дають по 0,2 моля тіосечовини і безводного CH_3COONa) розчиняють у 70 мл метанолу і кип'ятять 3—4 години. Спочатку проходить повне розчинення компонентів, а потім поступово випадає осад, який фільтрують гарячим та промивають киплячою водою і метанолом.

Гідроліз одержаних продуктів проводять 15% сірчаною кислотою (з розрахунку на грам речовини 7 грамів кислоти) за допомогою кип'ятіння протягом 3 годин. Утворені осади відфільтровують на холоді та промивають водою і гарячою ацетатною кислотою.

ВИСНОВКИ

1. α -Бромянтарна кислота входить у реакцію конденсації з тіосечовою та дитіокарбамінатами з утворенням похідних тіазолідону-4, що вміщують у положенні 5 карбоксиметильну групу.

2. α, α' -Дібромадипінова кислота утворює при конденсації з дитіокарбамінатами бісроданілетан або його похідні. Аналогічна реакція з тіосечовою веде до одержання речовини, яку не вдалось ангідризувати в біциклічне похідне псевдотіогідантоїну.

3. 5-Карбоксиметилтіазолідиніон та бістіазолідинілдіонетан можуть бути одержані нагріванням з мінеральними кислотами відповідних похідних псевдотіогідантоїну або S-гуанілтіогліколевої кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. Ф. Минка, Фармацевтичний журнал, 4, 27 (1963).—2. А. Ф. Минка, Фармацевтичний журнал, 5, 32 (1963).—3. R. Tambach, Ann., 280, 233 (1894).—4. R. Andreasch, Monatshefte f. Chem., 16, 790 (1895).—5. T. B. Johnson und J. A. Ambler, Amer. Chem. Journ., 48, 197 (1912).—6. R. Zimmetman, Angew. Chem., 74, 22, 906 (1962).—7. J. M'Lean and F. J. Wilson, J. Chem. Soc., 1939, 1048.—8. A. Fock, Ann., 280, 242 (1894).—9. R. Maly, Ann., 189, 380 (1877).

Надійшла 22.XI 1963 р.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДОНА-4 ИЗ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ИСХОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

А. Ф. МЫНКА

РЕЗЮМЕ

Произведена конденсация дитиокарбаминатов с α -бромуантарной и α, α' -дібромадипіновой кислотами, причем в первом случае были получены 5-карбоксиметилроданины и его производные, во втором случае — бісроданілетан и его производные. При конденсации α -бромуантарной кислоты с тиомочевиной образуется 5-карбоксиметилпсевдотіогідантоїн, который при кислотном гидролизе превращается в 5-карбоксиметилтіазолідиніон. Аналогичная конденсация α, α' -дібромадипіновой кислоты с тиомочевиной приводит к образованию α, α' -ди-(гуанилмеркапто)-адипиновой кислоты, ангідризацию которой удалось нам произвести только при кипчении с минеральными кислотами, причем одновременно происходил гидролиз иминных групп и образование бістиазолідинілдіонетана. Получены біцикліческие производные тиазолідона-4 легко подвергаются гидролизу с образованием меркаптосоединений.

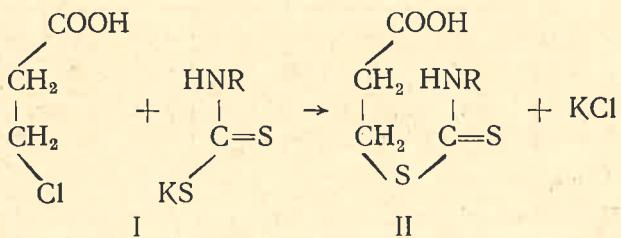
ДИТІОКАРБАМИНАТНИЙ МЕТОД ОДЕРЖАННЯ S-ТІОКАРБАМИЛТІОГІДРАКРИЛОВИХ КІСЛОТ—ПРОМІЖНИХ ПРОДУКТІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ 2-ТІОТАЗАНОНІВ-4

О. В. ВЛАДЗІМІРСЬКА, студент І. І. САМУЛЯК

(Кафедра фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту,
зав. кафедрою проф. М. М. Туркевич)

Похідні тіазанону-4 викликали зацікавлення у зв'язку з тим, що 5-етил-6-фенілтіазандіон-2,4 був впроваджений у лікарську практику в Японії як обезболюючий і седативний засіб під назвою долітрон (1, 2). Деякі з аналогів долітрону, що вміщують у положенні 2 замість атома кисню атом сірки, були вже давно описані в літературі, проте ще й до цього часу вони залишаються мало вивченими.

Ми вирішили детально вивчити основний метод одержання S-тіокарбамілтіогідракрилових кислот, з яких шляхом ангідризації можна добути похідні 2-тіотіазанону-4. Цей метод базується на конденсації дитіокарбамінатів з β -хлорпропіоновою, β -йодпропіоновою (3), акрилою (4) кислотами або β -пропіолактонами (5). Ми зупинилися на відносно найпростішому методі, при якому проходить така реакція:



Дитіокарбамінати (І) приготовлялися нами взаємодією ароматичних амінів з CS_2 у водному розчині, який вміщував еквівалентну кількість KOH. Реакція проходить уже на холоді при перемішуванні вихідних речовин і на її протікання вказує перехід у водний розчин як CS_2 , так і аміну, який відбувається у зв'язку з тим, що калієві солі дитіокарбамінатних кислот розчиняються у воді.

Для виготовлення дитіокарбамінатів застосовувався анілін, *o*-, *m*- і *n*-толуїдин, *n*-фенетидин та бета-нафтіламін, причому в усіх випадках ми спостерігали утворення якогось побічного продукту реакції, що випадав з водного розчину у виді осаду. Аналіз показав, що ці побічні продукти є симетричними діарилтіосечовинами (ІІ), які утворюються за рівнянням:



ІІ

Про ідентичність одержаних діарилтіосечовин свідчить те, що їх суміші з такими ж речовинами, одержаними описаними в літературі методами, не давали депресії температури топлення. Дані, наведені в таблиці 1, показують, що діарилтіосечовини утворюються при проведенні нами реакції у великих кількостях, а саме від 53 до 100%.

Конденсація дитіокарбамінатів з β -хлорпропіонатом калію проводилася нами на холоді і утворені S-тіокарбамілтіогідракрилові кислоти (ІІ) осаджувалися при підкисленні реакційної суміші. Одержані препарати наведені в таблиці 2. S- β -Нафтілтіогідракрилової кислоти нам не вдалося одержати, тому що при реакції утворюється 100% ді- β -нафтілтіосечовини.

Таблиця 1
Симетричні діарилтіосечовини

R	Вихід (в %)	Температура топлення (в градусах)		Брутто-формула	Азот (в %)	
		знайдено	за літератур-ними даними		знайдено	вираху-вано
C ₆ H ₅	43,0	154	154—155	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ S	12,44	12,26
M-CH ₃ ·C ₆ H ₄	73,0	118—119	111,5—112,5	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ S	11,08	10,92
o-CH ₃ ·C ₆ H ₄	53,0	164	165—166	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ S	11,13	10,92
n-CH ₃ ·C ₆ H ₄	63,0	178	178	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ S	10,98	10,92
n-C ₆ H ₅ O·C ₆ H ₄	54,5	168	169—170	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	8,70	8,83
β-C ₁₀ H ₇	100,0	200	198,5—203	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ S	8,32	8,53

Таблиця 2
S-Тіокарбамілтіогідракрилові кислоти

R	Вихід (в %)	Темпера- тура топлення (в граду- сах)	Брутто- формула	Знайдено (в %)			Вирахувано (в %)		
				C	H	N	C	H	N
C ₆ H ₅	34,4	153—154	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ NS ₂	49,87	4,95	5,77	49,77	4,59	5,80
M-CH ₃ ·C ₆ H ₄	29,0	104	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ NS ₂	51,54	5,02	5,61	51,74	5,13	5,48
o-CH ₃ ·C ₆ H ₄	33,1	140	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ NS ₂	51,60	5,18	5,68	51,74	5,13	5,48
n-CH ₃ ·C ₆ H ₄	47,1	156	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ NS ₂	51,61	5,15	5,40	51,74	5,13	5,48
n-C ₆ H ₅ O·C ₆ H ₄	66,2	144	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ NS ₂	50,22	5,36	4,82	50,48	5,29	4,91

S-Тіокарбамілтіогідракрилові кислоти являють собою безбарвні або жовтуваті кристалічні речовини, розчинні в розчинах NaOH, Na₂CO₃ та NH₄OH, в ефірі і діоксані; важко розчинні в хлороформі, бензолі, ацетоні, спирті та льодяній ацетатній кислоті. Вони нестійкі в лужному середовищі та навіть у присутності NaHCO₃ легко руйнуються з утворенням вільних меркаптогруп, про що свідчить позитивна нітропрусида реакція (рожево-фіолетове забарвлення).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

До розчину 0,4 моля KOH в 100 мл води, охолодженого сумішшю води з льодом, додавали 0,4 моля CS₂, після чого при постійному перемішуванні вкраплювали 0,4 моля ароматичного аміну (у випадку кристалічних амінів вони додавались невеликими порціями). Перемішування проводилось, поки весь CS₂ не перейшов у розчин. Осад діарилтіосечовини відфільтровували, а до фільтрату додавали розчин 0,2 моля β-хлорпропіонової кислоти в 100 мл 2 н. KOH. Суміш залишали на ніч в холодильнику та діарилтіосечовину, яка знову утворилась, відфільтровували. Розчин S-тіокарбамілтіогідракрилату калію підкислювали надлишком концентрованої хлоридної кислоти, причому з'являвся осад, який відфільтровували, промивали водою та перекристалізовували з метилового спирту або води. В деяких випадках спостерігалось випадання олії, яка через деякий час закристалізовувалась.

Одержані осади діарилтіосечовин з'єднували, промивали водою і перекристалізовували із спирту.

Для виконання нітропрусидої реакції крупинку препарату збовтували з розчином NaOH (в окремих пробах з розчинами амоніаку, Na₂CO₃ або NaHCO₃) та до одержаної суміші додавали краплю свіжо-приготовленого концентрованого нітропрусиду натрію.

ВИСНОВКИ

1. Проміжні речовини для одержання 2-тиотіазанонів-4, а саме S-тиокарбамілтіогідракрилові кислоти, можуть бути легко одержані конденсацією дитіокарбамінатів з β -хлорпропіонатом калію.

2. Побічним продуктом реакції є симетричні діаїрілтіосечовини, які утворюються з виходом від 53 до 100%.

3. S-Тіокарбамілтіогідракрилові кислоти легко руйнуються в лужному середовищі, про що свідчить позитивна нітропрусидна реакція.

ЛІТЕРАТУРА

1. J. Imao, K. Tomino, T. Ito, Japan. J. Pharm. Chem., 29, 955 (1957).—
2. R. G. Taborsky, J. org. Chem., 23, 1779 (1958).—3. H. Holmberg, Ber., 47, 159 (1914).—4. J. I. Gagraway, J. Chem. Soc., 1961, 3737.—5. T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, J. Amer. Chem. Soc., 70, 1001 (1948).

Надійшла 29.XII 1963 р.

ДИТИОКАРБАМИНАТНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ S-ТИОКАРБАМИЛТИОГИДРАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ — ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА 2-ТИОТИАЗАНОНОВ-4

Е. В. ВЛАДЗИМИРСКАЯ, И. И. САМУЛЯК

РЕЗЮМЕ

Из производных тиазанона-4 важное значение приобрел долитрон, внедренный в качестве седативного и болеутоляющего средства в Японии. Для синтеза аналогичных производных 2-тиотиазанона-4 производят ангидризацию S-тиокарбамилтиогидракриловых кислот, которые можно легко получить при конденсации дитиокарбаминатов с β -хлорпропионовой кислотой. Нами установлено, что при указанных конденсациях образуются в качестве побочных продуктов диаїрілтіомочевины в количестве от 53 до 100%. Синтезированные S-тиокарбамилтиогидракриловые кислоты легко подвергаются гидролизу в щелочной среде, о чем свидетельствует положительная нітропрусидная реакция.

РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НАТРІЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ ТА МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ

М. Х. ГЛУЗМАН, Г. С. БАШУРА

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Водорозчинні ефіри целюлози — натрій-карбоксиметилцелюлоза (натрій-КМЦ) і метилцелюлоза (МЦ) — завдяки своїй здатності легко ї цілком розчиняються у воді з утворенням в'язких розчинів, в яких можуть бути емульговані і дисперговані численні речовини, широко застосовуються в різних галузях промисловості.

У зарубіжній фармації натрій-КМЦ і МЦ вживаються як емульгатори (1), диспергатори (2), загусники, зв'язуючі речовини, для покриття таблеток, для кровозаміщаючих розчинів (3) і т. д. До американської фармацевтичної практики увійшло багато лікарських форм, виготовлених на натрій-КМЦ і МЦ, застосовуваних у дерматології (4) та офтальмології (5), як проносні, спазмолітики, для лікування гастритів, виразок і оглядності.

Властивості та застосування натрій-КМЦ і МЦ у фармації докладніше описані нами в інших роботах (6, 7).

Деякі автори (8—11) вказують на те, що натрій-КМЦ і МЦ властиві аномалія в'язкості і найрізноманітніші реологічні властивості. Проте з'ясуванням причин цих аномалій досі не займалися. У зв'язку з цим цікаво було детально вивчити структурно-механічні властивості цих ефірів целюлози.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для дослідження реологічних властивостей ми використали натрій-КМЦ, очищений за нашим методом з технічної натрій-КМЦ із ступенем етерифікації близько 80γ* і в'язкістю 2% водного розчину 4—8 сантіпазів. В'язкість її після очищення становила 550 сантіпазів (за Оствалльдом).

Досліджувана нами МЦ була синтезована в ХНДХФІ (12). Вона характеризується ступенем заміщення 26% метоксигруп і в'язкістю 2% водного розчину 400 сантіпазів.

Дослідження розчинів натрій-КМЦ і МЦ на ротаційному віскозиметрі

В'язкість 2—6% водних розчинів ефірів целюлози вимірювали на ротаційному віскозиметрі Воларовича РВ-8 при $20^\circ \pm 0,5^\circ$.

У циліндричну посудину віскозиметра вміщують 30 мл досліджуваної речовини, обережно вставляють внутрішній циліндр і становлять обидва циліндри у термостат на 1 годину. Потім підвішують на нитці послідовно 1, 5, 10, 15, 20 г і т. д. і відмічають величину вантажу, при якій внутрішній циліндр починає обертатися. Далі підвішують на нитці ще 5—10 різних вантажів, щоразу збільшуючи їх вагу, і для кожного з них визначають число обертів циліндра в секундах. Результати цих вимірювань наведені у вигляді реограм на рис. 1.

З рис. 1 видно: 1. Водні розчини натрій-КМЦ і МЦ виявляють псевдопластичні властивості, тобто рідина починає текти при зовсім незначному напруженні зрушения, і перша точка реограм, подібно до ньютонівських рідин, збігається з початком координат, але на відміну від них рух в'язкості непрямолінійний, що свідчить про здатність розчинів натрій-КМЦ і МЦ утворювати деякі структури.

2. Псевдопластичні властивості вод-

Рис. 1. Реограми водних розчинів натрій-КМЦ та МЦ:
 I — 6% розчин натрій-КМЦ;
 II — 2% розчин натрій-КМЦ;
 III — 6% розчин МЦ.

них розчинів натрій-КМЦ мають тиксотропний характер: реограма складається з висхідної (збільшення градієнта швидкості) і низхідної (зменшення градієнта швидкості) кривих. Отже, внутрішня структура водних розчинів натрій-КМЦ під впливом більших напружень зрушения послаблюється (частково руйнується) і в період спадання напруження зрушения її відновлення запізнюються, зберігаються залишкові деформації і утворюються так звані гістерезисні петлі.

3. Водні розчини МЦ виявляють псевдопластичні нетиксотропні властивості: висхідна і низхідна криві збігаються, тобто МЦ, як видно, не утворює таких центрів гелеутворення, як натрій-КМЦ.

Загального аналітичного виразу для кривих текучості тіл, що мають аномальну в'язкість, немає, хоч для окремих випадків наводиться багато рівнянь. А ми в своїх дослідженнях обчислювали псевдопластичну в'язкість за рівнянням Бінгама.

$$P - \Theta = \eta_x \frac{dv}{dz},$$

* В елементарній ланці целюлози містяться три гідроксили. Цілковите заміщення всіх трьох гідроксилів якими-небудь замінниками позначають через 300 γ. 80 γ означають, що 0,8 одного гідроксулу заміщено карбоксиметильною групою.

де: P — навантаження в грамах,
 Θ — границя текучості, тобто мінімальне навантаження в грамах, що відповідає теоретичній точці текучості,
 $\frac{dv}{dz}$ — градієнт швидкості (кількість обертів/сек.),
 η_x — коефіцієнт в'язкості в пузах.

З рис. 1 видно, що хоч із зменшенням концентрації натрій-КМЦ (крива II) псевдопластична в'язкість різко падає, але тиксотропність зберігається: псевдопластична в'язкість для 6% розчину натрій-КМЦ дорівнює 16,7 пузам, а для 2% розчину — лише 4,4 пузами.

Порівняння одержаних нами даних на віскозиметрах «РВ-8» і Оствальда показує деякі відхилення. В'язкість 2% водного розчину натрій-КМЦ, вимірюна на віскозиметрі Оствальда, дорівнює 550 сантіпузам, а на віскозиметрі «РВ-8» — 440 сантіпузам. В'язкість 2% розчину МЦ (за Оствальдом 400 сантіпузів) на віскозиметрі «РВ-8» не визначена через низьке її значення, яке виходить за межі чутливості приладу.

У зв'язку з такою аномалією в'язкості розчинів натрій-КМЦ та МЦ цікаво було вивчити їх в'язкісні властивості на інших приладах, які дають більш повне уявлення про їх структурно-механічний характер. Для цього ми вивчали реологічні властивості названих вище ефірів целюлози методом пластинок, що зміщуються тангенціально (13).

Дослідження розчинів натрій-КМЦ та МЦ методом пластинки, що зміщується тангенціально

Як вказує М. Г. Колташев, метод тангенціального зміщення пластинки всередині досліджуваної системи краще за інші задовільняє вимогам вивчення консистенції фармацевтичних препаратів і його можна широко застосовувати для цієї мети (14, 15).

Прилад, призначений для вимірювань за цим методом, запропонували Вейлер і Ребіндер (13). Колташев пристосував для цього приладу, замість столика, що опускається, годинниковий механізм (16).

На відміну від приладів Вейлера—Ребінdera і Колташева, де динамометром служать чутливі скляні або металеві пружинки, виготовляти які дуже важко, ми використали пружні властивості таких скляніх кварцевих шпилів, що застосовуються в седиментометрі Фігурського (17). Застосування шпилля дозволяє варіювати чутливість приладу в широкому інтервалі консистенції. Шпиль слід добрести так, щоб при навантаженні він деформувався пропорціонально по всій довжині відповідно до закону Гука.

Схема застосованого нами приладу наведена на рис. 2.

Прямокутну металеву пластинку вміщували в прямокутну кювету з досліджуваною рідиною і підвішували до гачка шпилля. Кювету встановлювали на столик, який опускається з певною швидкістю. Водночас з мотором включали секундомір і відлічували покази катетометра через різні інтервали часу. Зміщення пластинки і деформацію шпилля відлічували за допомогою катетометра КМ-6.

Результати експериментів наводимо на рис. 3 і 4, з яких видно, що розчинам натрій-КМЦ властиве утворення кривих з кількома максимумами, тимчасом як розчини МЦ утворюють дещо опуклі криві без вигинів. За графіком на рис. 3 можна розрахувати в'язкість верхніх (А, В) і нижніх (С, Д) точок піків.

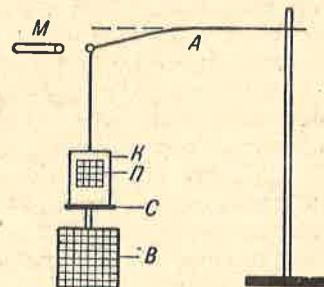


Рис. 2. Схема приладу:
 A — шпиль, K — кювета, C — столик, B — мотор, N — пластинка, M — катетометр.

Для експерименту ми взяли: шпиль жорсткістю 3,62 дин на 0,1 мм поділки катетометра і пластинку з подвієною площею 12 см². Найвища точка А першого піка кривої I, що характеризує зусилля на подо-

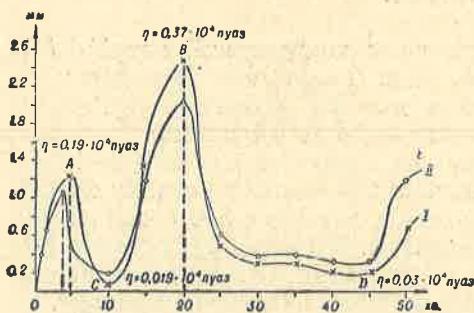


Рис. 3. Структурно-механічні властивості 6% розчину натрій-КМЦ.

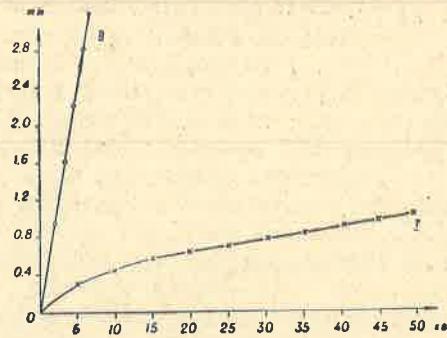


Рис. 4. Структурно-механічні властивості водних розчинів МЦ:
I — 6% розчин, II — 2% розчин.

лання внутрішнього тертя, дорівнює 1,08 мм поділки катетометра. З цих даних обчислюємо напругу внутрішнього тертя (18) для точки А:

$$P = \frac{3,62 \text{ дн/под} \cdot 1,08}{12 \text{ см}^2} = 3,7 \text{ дн/см}^2.$$

Пластинку виймали з розчину із швидкістю 7,6 мікронів на секунду. Відстань пластинки від стінок захисних пластинок дорівнює 0,4 см. Звідси в'язкість у верхній точці А обчислюється як відношення напруги на подолання внутрішнього тертя Р до градієнта швидкості:

$$\eta^A = \frac{3,7 \text{ дн/см}^2 \cdot 0,4 \text{ см}}{7,6 \cdot 10^{-4} \text{ см}} = 0,19 \cdot 10^4 \text{ пузів.}$$

Аналогічно розрахована напруга внутрішнього тертя Р у нижній точці С в перепаді між піками дорівнює 0,36 дн/см², тоді в'язкість у цій точці дорівнює 0,019 · 10⁴ пузів.

Для верхньої точки В в другого піка напруга внутрішнього тертя дорівнює 7,4 дн/см², а в'язкість — 0,37 · 10⁴ пузів. Напруга внутрішнього тертя у нижній точці Д у перепаді між піками становить 0,6 дн/см², а в'язкість — 0,03 · 10⁴ пузів.

Як видно з цих даних, розчини натрій-КМЦ характеризуються нерівномірністю своїх в'язкісних властивостей. У тому самому розчині в'язкість то різко зростає, то різко спадає.

Цікаво, що розчини натрій-КМЦ, схильні до утворення максимумів на кривих деформації — напруги, характеризуються псевдопластичною тиксотропною текучістю (рис. 1). А розчинам МЦ, які не утворюють максимумів, відповідає нетиксотропна псевдопластична текучість.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Пояснення таких структурно-механічних властивостей розчинів натрій-КМЦ та МЦ, як видно, лежать у хімічній природі обох ефірів целюлози.

Натрій-КМЦ, що має іонну природу, утворює міцні сольватні оболонки, діаметр яких залежить від ступеня полімеризації і від ступеня заміщення натрій-КМЦ. Тому ці сольвати будуть неоднорідні і розподілятимуться нерівномірно в усій масі розчину, отже, і центри гелеутворення, у створенні яких сольвати беруть участь, також розподілені нерівномірно в усьому об'ємі. Тому криві розчинів натрій-КМЦ і мають

ряд максимумів, що відповідає переміщенню пластинки в шарах з най-більш високою в'язкістю (центрі гелеутворення).

Щодо МЦ, то її полярний характер виявлений дуже слабко, бо два гідроксили заміщені нейтральними метильними групами і лише частина третього гідроксилу бере участь в утворенні водневих зв'язків. «Вільніх» гідроксильних груп (у тому розумінні, що вони не заміщені і не беруть участі в утворенні водневих зв'язків) в МЦ набагато менше, ніж у натрій-КМЦ. Тому утворення сольватів можливі переважно тільки за рахунок таких «вільних» гідроксилів, і ця можливість, звичайно, невелика, звідси й незначна здатність МЦ давати центри гелеутворення (відсутність максимумів на кривій).

Безпосереднім підтвердженням цих міркувань можуть служити й спостережені нами два інші факти:

1. Різка відмінність у характері маятникограм, яка пояснюється виключно тим, що натрій-КМЦ удержує воду (сольватне утворення), а МЦ швидко її втрачає (19).

2. Так звана точка гелізації, тобто помутніння під час кип'ятіння водних розчинів, лежить у МЦ при 50—60°, а в натрій-КМЦ навіть не настає при кип'ятінні. Тут причина та сама: велика здатність натрій-КМЦ до гідратації і легкий розрив водневих зв'язків у гідраті МЦ.

На основі проведених нами досліджень стають зрозумілими рекомендації Фармакопеї США визначати в'язкість близьких за властивостями ефірів віскозиметрами різних типів.

Фармакопея США XVI видання вимагає, щоб в'язкість розчинів натрій-КМЦ вимірювали на віскозиметрах ротаційного типу, причому показник в'язкості визначається числом 300—600 сантіпуазів. А в'язкість розчинів МЦ можна визначати й на віскозиметрі Уббелоде.

Це пояснюється тим, що в'язкість МЦ, яка не здатна до утворення центрів гелеутворення і не має тиксотропних властивостей, можна визначати у віскозиметрах капілярного типу. А розчини натрій-КМЦ, які характеризуються здатністю до нерівномірного гелеутворення і тиксотропністю, залежно від розташування і розмірів цих центрів гелеутворення по-різному тектимуть з віскозиметрів капілярного типу, через що той самий зразок може дати різко відмінні результати. Але дані віскозиметрів ротаційного типу добре відтворні, бо, крім числового значення в'язкості, вони вказують і на характер структурномеханічних властивостей, знання яких має не менше значення, ніж знання абсолютних значень в'язкості, оскільки, практично використовуючи натрій-КМЦ як основу або загусник у мазях, консистентні властивості мазей визначають не тільки ньютонівською, але в більшій мірі й структурною в'язкістю.

ЛІТЕРАТУРА

1. M. H. Jaggard, L. C. Zorpf, J. Amer. Pharm. Ass. Pr. Ed., 14, 218 (1953).—
2. R. J. Mc Auliffe, E. E. Wilson, J. Amer. Pharm. Ass. Pr. Ed., 16, 157 (1955).—
3. К. Ф. Жигач, М. З. Финкельштейн, И. М. Тимохин, А. И. Малинина, ДАН СССР, 3, 471 (1958).—
4. R. E. Davies, Pharm. J., 60, 82 (1948).—
5. M. Stuttgart, Ph. Optician, 125, 382 (1953).—
6. M. X. Глузман, И. Б. Левитская, Г. С. Башура, Вестник дерматологии и венерологии, 4, 40 (1961).—
7. M. X. Глузман, И. Б. Левитская, Г. С. Башура, Мед. пром. СССР, 1, 20 (1962).—
8. Н. Fujita, T. Nomura, J. Colloid Sci., 9, 591 (1954).—
9. E. H. de Butts, J. A. Huday, J. H. Elliot, Ind. Eng. Chem., 49, 94 (1957).—
10. N. S. Schneider, P. M. Doty, J. Phys. Chem., 58, 762 (1954).—
11. E. Ott, J. H. Elliot, Makromol. Chem., 18/19, 352 (1956).—
12. M. X. Глузман, И. Б. Левитская, ЖПХ, 33, 1179 (1960).—
13. С. Я. Вейлер, П. А. Ребіндер, ДАН СССР, 5, 354 (1945).—
14. Н. Г. Колташев, М. Ф. Зубкова, Г. В. Марацуцева, Аптечное дело, 5, 20 (1960).—
15. Н. Г. Колташев, Г. В. Марацуцева, Аптечное дело, 2, 14 (1957).—
16. Н. Г. Колташев, Колл. журн., 6, 410 (1949).—
17. Н. А. Фигуровский, Седиментометрический анализ, М.—Л., 1948.—
18. М. Ф. Зубкова, Аптечное дело, 4, 8 (1957).—
19. М. X. Глузман, Г. С. Башура, Д. А. Габрильян, Маслобойно-жировая промышленность, 3, 20 (1963).—
20. Фармакопея США, XVI видання, стор. 431, 655, 937.

Надійшла 10.VII 1963 р.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАТРИЙ-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЗЫ И МЕТИЛЦЕЛЛЮЗЫ

М. Х. ГЛУЗМАН, Г. С. БАШУРА

РЕЗЮМЕ

Изучены структурно-механические свойства водорастворимых эфиров целлюлозы: метилцеллюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Показано, что водные растворы натрий-КМЦ проявляют псевдопластичные тиксотропные, а МЦ — псевдопластичные нетиксотропные свойства. Дано объяснение реологических свойств этих веществ, исходя из их химической природы.

ЗМІНЕНІЙ ПРИСКОРЕНИЙ МЕТОД ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТІВ ЧЕБРЕЦЮ ЗВІЧАЙНОГО І ПЛАЗКОГО

М. М. ЯМПОЛЬСЬКА, О. Г. ВАСИЛЬЧЕНКО

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАПУ МОЗ УРСР)

Галено-фасувальні підприємства України періодично виготовляють екстракти чебрецю звичайного і плазкого. Однак у зв'язку з тим, що вони не оснащені вакуумними установками, виникають утруднення при упарюванні екстрактів чебрецю до необхідної кількості і використанні промивних вод.

На виготовлення екстрактів чебрецю звичайного і плазкого за методом, описаним у Фармакопеї IX видання, ТТУ Ф № 2335-57, та за іншими літературними даними витрачається сім днів (1—4).

Працівниками ЦАНДІ був розроблений прискорений метод виготовлення концентрату горицвіту рідкого 1 : 2 на 25° спирті і концентрату валеріані рідкого 1 : 2 на 40° спирті, за яким процес приготування займає 53—58 годин.

Ми вирішили використати цей метод для виготовлення екстрактів чебрецю звичайного і плазкого. Для цього ми видозмінили метод ЦАНДІ, щоб одержати необхідну кількість екстракту, не перевищуючи норм витрат сировини.

За запропонованим нами методом кількість сировини ділять на три рівні частини. Дві частини рослинної сировини завантажують, щільно укладаючи, в 2 перколятори і зверху кладуть сітку з тягарем.

У перший день сировину в першому перколяторі заливають 30° спиртом «до дзеркала» і настоюють дві години, після чого проводять злив з першого перколятора і цим зливом заливають другий перколятор, а в перший перколятор заливають решту спирту і залишають на ніч.

На другий день завантажують 3 перколятор і провадять злив з 1 та 2 перколяторів. З перколятор заливають проміжним зливом з 2 перколятора, а 2 перколятор — зливом з 1 перколятора. Рослинну сировину, що містилася в 1 перколяторі, віджимають і віджими додають у 2 перколятор. Через 2 години проводять злив з 2 перколятора і додають його в 3 перколятор. Рослинну сировину з 2 перколятора віджимають, віджими додають в 3 перколятор і залишають на ніч.

Наступного дня проводять злив з 3 перколятора і рослинну сировину віджимають.

Якщо кількість зібраного екстракту не відповідає кількості завантаженої сировини, то її доводять віджимами до потрібної кількості. Зайва кількість віджимів з 3 перколятора використовується у виробництві цих екстрактів.

З запропонованим нами методом екстракти чебрецю звичайного і плазкого були одержані в лабораторних умовах ЦНДАЛ і у виробничих умовах фармацевтичної фабрики Київського аптекоуправління.

На приготування даних екстрактів витрачається в два рази менше часу, ніж на приготування їх за методом ДФ IX або ТТУ Ф № 2335-57.

Паралельно за тих же умов одержували екстракти чебрецю звичайного і плазкового методом, запропонованим Фармакопеєю IX видання, і ТТУ Ф № 2335-57. Середні дані аналізів кожної серії екстрактів наведені в таблиці.

Таблиця

№	Назва екстрактів	Метод виготовлення	Спирту (в %)		Сухого зал. (в %)		Питома вага	
			повинно бути	знайдено	повинно бути	знайдено	повинно бути	знайдено
1	Чебрецю звичайного	ТТУ Ф № 2335-57 змінений прискорений за ДФ IX	22—28	24,6	не мен. 8	8,9	1,021—1,047	1,026
	Чебрецю звичайного		22—28	24,4	8	8,1	1,021—1,047	1,0224
2	Чебрецю плазкового	не мен. 16	17,0	8	10,7	—	1,013	
	Чебрецю плазкового		22,0	8	10,26	—	0,9787	

Як видно з даних таблиці, екстракти, одержані запропонованим нами методом, відповідають вимогам Фармакопеї IX видання та ТТУ Ф № 2335-57. Реакції тотожності екстрактів також відповідають цим вимогам.

Для ідентифікації екстрактів чебрецю звичайного і плазкового був застосований капілярний метод аналізу, за яким в склянку діаметром 4,5—5 см наливають 7 мл екстракту і вмішують у камеру. Смужку фільтрувального паперу ($40 \text{ см} \times 2 \text{ см}$) закріплюють так, щоб нижній кінець був занурений в екстракт на 0,9—1 см, але не торкався dna склянки.

Через 3 години висушені на повітрі паперові смужки опромінювали ультрафіолетовим промінням. Смужка паперу, просочена екстрактом чебрецю звичайного, в ультрафіолетовому промінні світиться бузковим кольором, а смужка, просочена екстрактом чебрецю плазкового,— світло-бузковим.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано змінений прискорений метод одержання екстрактів чебрецю звичайного і плазкового, що відповідає вимогам Фармакопеї IX видання і ТТУ Ф № 2335-57.

2. Запропоновано метод ідентифікації екстрактів чебрецю звичайного і плазкового.

ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, М., 1961, стр. 166, 167.—
- Экстракт чабреца жидккий, ВТУ Ф № 2335-57 и ведомости изменений к нему.—
- Ю. К. Сандер, Технология и оборудование галеновых производств. Медгиз, Л., 1961, стр. 212—221.—4. Консультационные материалы ЦАНИИ, 1961, выпуск 2/10, стр. 3—17.—5. Нормы расходования сырья и вспомогательных материалов на производство галеновых препаратов для галено-фасовочных предприятий, ГАПУ МЗ УССР, Киев, 1960, стр. 5.

Надійшла 14.VIII 1963 р.

ИЗМЕНЕННЫЙ УСКОРЕННЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧАБРЕЦА И ТИМЬЯНА

М. М. ЯМПОЛЬСКАЯ, А. Г. ВАСИЛЬЧЕНКО

РЕЗЮМЕ

Разработан видоизмененный ускоренный метод получения экстрактов чабреца и тимьяна, позволяющий сократить время получения экстрактов на 50%.

Предложен метод идентификации экстрактов при помощи облучения ультрафиолетовыми лучами.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БЕНКАІНУ, ДІКАІНУ, НОВОКАІНУ, НОВОКАЇНАМІДУ І ПРОДУКТІВ ІХ РОЗКЛАДУ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ

М. Д. ДЕНИСОВ

(Кафедра технології лікарських форм та галенових препаратів Київського інституту уdosконалення лікарів, зав. кафедрою проф. Г. А. ВАЛСМАН)

Існуючі вагові, об'ємно-аналітичні, колориметричні методи кількісного аналізу бенкаїну, дикаїну, новокаїну та новокаїнааміду не дозволяють з достатньою точністю визначати ступінь розкладу цих препаратів в ін'єкційних розчинах при стерилізації і зберіганні. У зв'язку з цим необхідно було вдосконалити їх або спеціально розробити методи кількісного визначення продуктів розкладу в ін'єкційних розчинах.

Цими питаннями займалося багато вчених. С. Шоу, Я. Абільдгаард і Ф. Вейс (1, 2) запропонували визначати кількість параамінобензойної кислоти (ПАБ) — продукту розкладу новокаїну — шляхом екстрагування її сумішшю хлороформу і ізопропілового спирту (3 : 1) з підкисленого розчину з наступним алкаліметричним титруванням. Г. Вастаг і Е. Цельнер (3) розробили об'ємні методи кількісного визначення дикаїну і продукту його розкладу — бутилпараамінобензойної кислоти (БПАБ) — після попереднього їх розділення. Однак запропоновані об'ємні методи кількісного визначення зазначених препаратів не відрізняються високою точністю. Що ж до продуктів розкладу цих препаратів, то кількісне визначення їх з допомогою об'ємних методів аналізу практично неможливе. У зв'язку з цим ми зайнялися розробкою високочутливих методів кількісного визначення даних препаратів і продуктів їх розкладу в ін'єкційних розчинах.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для кількісного визначення бенкаїну, дикаїну, новокаїну і новокаїнааміду, а також продуктів їх розкладу в ін'єкційних розчинах нами застосовувався спектрофотометричний метод, який має ряд переваг перед об'ємним і колориметричним методами. По-перше, цей метод дає можливість проводити дослідження у видимій, ультрафіолетовій і близькій інфрачервоній областях у діапазоні хвиль від 220 до 1100 м.н. Це дозволяє працювати і з безбарвними для ока розчинами на довжині хвилі, що відповідає максимумам спектра поглинання. Крім цього, спектрофотометричний метод має більшу чутливість, у зв'язку з чим його можна застосовувати для визначення незначних кількостей речовини з точністю 0,2—0,5% (7, 8).

Для розробки спектрофотометричного методу визначення були використані перекристалізовані із спирту бенкаїн, дикаїн, новокаїн, новокаїнаамід, які відповідали вимогам Державної фармакопії СРСР IX ви-

дання (4) і Технічних умов. Нами був знятий спектр поглинання водних розчинів зазначених препаратів в УФ-області.

При побудові графіка спектра поглинання на вісь ординат наносили не показники оптичної густини, а десяткові логарифми молярних коефіцієнтів поглинання. Криві спектра поглинання водних розчинів бенкаїну, дикаїну, новокайну, і новокайнаміду наведені на рис. 1, 2, 3, а довжини хвиль, що відповідають максимумам і мінімумам поглинання,— у таблиці.

Калібрувальні криві будували в максимумах поглинання на таких довжинах хвиль: для розчинів новокайну — 290 мк, новокайнаміду — 278 мк; бенкаїну — 275 мк і дикаїну — 310 мк.

Проведені нами дослідження показали, що водні розчини бенкаїну, дикаїну, новокайну та новокайнаміду підлягають закону Бугера — Ламберта — Бера. На протязі доби оптична густина цих розчинів не змінювалася.

Оптимальні концентрації для кількісного визначення препаратів, що вивчалися, знаходяться в інтервалі для дикаїну, новокайну і новокайнаміду — 0,1—0,2 мг%, а для бенкаїну — 1—30 мг%.

Надалі для спектрофотометричного визначення 1% розчин дикаїну і 2% розчин новокайну розводили водою в 1000 раз, 10% розчин новокайнаміду — в 10 000 раз і 2% розчин бенкаїну — в 100 раз. Оптичну густину розведених розчинів вимірювали на спектрофотометрі «СФ-4» при товщині шару 1,00 см на довжинах хвиль, що відповідають максимумам поглинання, покладеним в основу побудови відповідних калібрувальних кривих. Концентрації препаратів у досліджуваних розчинах знаходили по калібрувальних кривих.

При проведенні дослідів нами було помічено, що оптична густина розчинів дикаїну, новокайну і новокайнаміду при вимірюванні в УФ-області зменшується від додавання значної кількості соляної кислоти. Враховуючи вказану властивість, ми вивчали можливість спектрофотометричного визначення дикаїну, новокайну, новокайнаміду у присутності соляної кислоти з метою розробки умов, які дозволяють визначати з достатньою точністю більш високі концентрації цих препаратів у розчинах. Проведені нами досліди показали, що при додаванні до випробовуваних розчинів 20 мл і більше 5 н. розчину соляної кислоти з наступним розведенням водою до 100 мл дальнішого зменшення оптичної густини не спостерігалося. Поряд з цим змінювалися і спектри поглинання розчинів дикаїну, новокайну, новокайнаміду (рис. 1, 2, 3). Довжини хвиль, що відповідають максимумам і мінімумам кривих світлопоглинання, наведені в таблиці.

Калібрувальні криві дикаїну і новокайну в 1 н. розчині соляної кислоти ми будували на максимумі поглинання при довжині хвилі 272 мк. Оптимальна концентрація для визначення цих препаратів знаходиться в межах 2,3—30 мг%.

У результаті проведених досліджень ми прийшли до висновку, що визначення новокайнаміду в 1 н. розчині соляної кислоти на максимумі поглинання при довжині хвилі 224 мк не дає переваги перед їх визна-

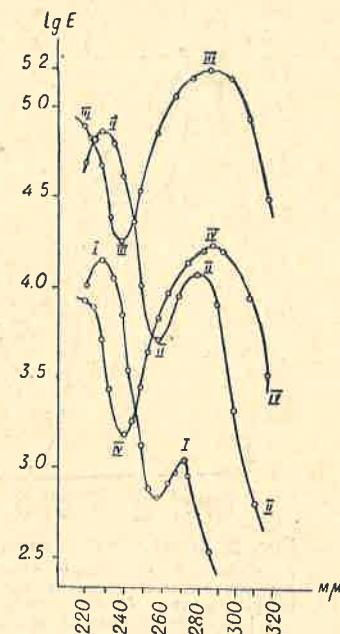


Рис. 1. Криві світлопоглинання:
I — дикаїну в 1 н. розчині соляної кислоти, II — аніліну у водному розчині, III — ПАВ у спиртовому розчині, IV — новокайну у водному розчині.

у досліджуваних розчинах

ченням в непідкислених розчинах на максимумі поглинання при довжині хвилі 278 м μ , бо точність і визначена концентрація, знаходитьться в тих же межах.

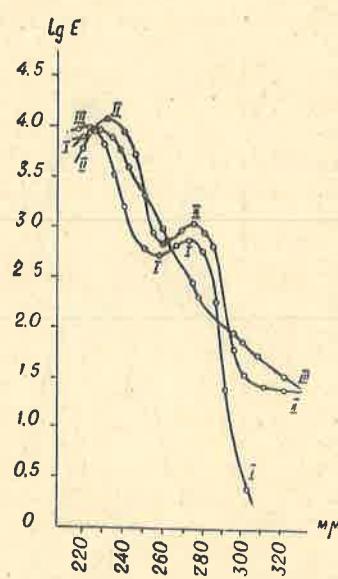


Рис. 2. Криві світлопоглинання:
I — бензойної кислоти у спиртово-
му розчині, II — бенкаїну у вод-
ному розчині, III — новокаїнаміду
в 1:1 розчині соляної кислоти.

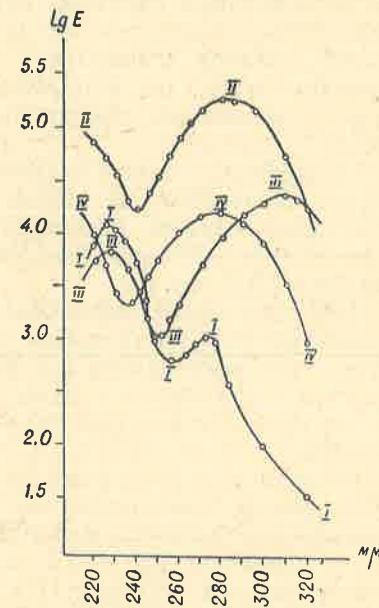


Рис. 3. Криві світлопоглинання:
I — новокаїну в 1:1 розчині соля-
ної кислоти, II — BPAB у спирто-
вому розчині, III — дикаїну у вод-
ному розчині, IV — новокаїнаміду
у водному розчині.

Довжини хвиль, що відповідають максимумам і мінімумам спектра поглинання досліджуваних препаратів і продуктів їх розпаду в розчинах

Назва речовини, що визначається	Розчинник	Світлопоглинання	
		$\lambda_{\text{max.}}$	$\lambda_{\text{min.}}$
Новокаїн	водний розчин	221; 290	241
	1 н. розчин соляної кислоти	227; 272	257
Новокаїнамід	водний розчин	278	237
	1 н. розчин соляної кислоти	224	
Бенкаїн	водний розчин	232; 275	260
Дикаїн	водний розчин	227; 310	249
	1 н. розчин соляної кислоти .	228; 272	258
Параамінобензойна кислота	етанол	290	240
Бензойна кислота	етанол	222; 272	257
Бутилпараамінобензойна кис- лота	етанол	280	239
Анілін	водний розчин	230; 280	258

Нижче наводимо методику визначення дикаїну і новокаїну у водних розчинах у присутності соляної кислоти.

1 мл 2% розчину новокаїну або 2 мл 1% розчину дикаїну вмішували в мірну колбу на 100 мл, додавали 20 мл 5 н. розчину соляної кислоти і доводили дистильованою водою до мітки. Оптичну густину розбавлених розчинів визначали при довжині хвилі 272 м μ , що відповідала максимумам спектру поглинання новокаїну і дикаїну в розчинах, і

по відповідних калібрувальних кривих знаходили вміст препарату. Процент помилки визначення препаратів у розчинах у відсутності продуктів розкладу становить: для новокаїну — $\pm 0,8\%$, новокаїнаміду — $\pm 1,0\%$, дикаїну — $\pm 0,6\%$, бенкаїну — $\pm 1,2\%$.

Застосуванню спектрофотометричного методу кількісного визначення бенкаїну, дикаїну, новокаїну і новокаїнаміду в ін'екційних розчинах заважають продукти розкладу цих препаратів, які утворюються в процесі стерилізації і зберігання. У зв'язку з цим ми спочатку проводили екстракцію даних препаратів з ін'екційних розчинів, для чого до 1 мл 2% розчину новокаїну, 10% розчину новокаїнаміду, 2% розчину бенкаїну або 2 мл 1% розчину дикаїну в ділильну лійку додавали 10 мл дистильованої води і 10% розчин карбонату натрію до лужної реакції по тимолфталейну і екстрагували основи цих препаратів хлороформом (5 разів по 15 мл). Хлороформові витяжки збезводнювали безводним сульфатом натрію і фільтрували в колбу для відгону. До залишку основи бенкаїну після видалення хлороформу додавали 10 мл 0,01 н. розчину соляної кислоти, до залишку новокаїнаміду — 4 мл 0,1 н., новокаїну і дикаїну — 20 мл 5 н. розчину соляної кислоти. Розчини кількісно переносили у мірні колби на 100 мл і доводили водою до міток. Розчин новокаїнаміду піддавали повторному розведенню водою в 100 раз. Далі визначали оптичну густину одержаних розведень і по відповідних калібрувальних кривих знаходили концентрацію препаратів у розчинах. Помилка визначення становить: для новокаїну — $\pm 1,8\%$, дикаїну — $\pm 1,8\%$, новокаїнаміду — $\pm 2,8\%$ і для бенкаїну — $\pm 2,3\%$.

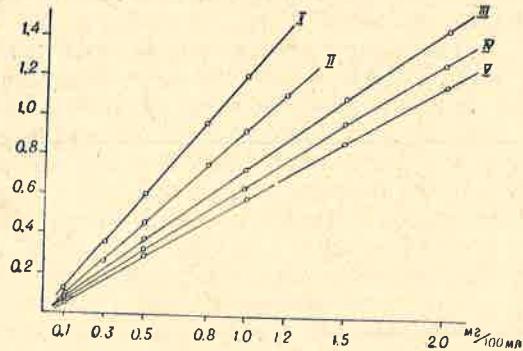


Рис. 4. Калібрувальні криві для визначення:

- I — ПАБ у спиртовому розчині при $\lambda = 290 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- II — БПАБ у спиртовому розчині при $\lambda = 280 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- III — дикаїну у водному розчині при $\lambda = 310 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- IV — новокаїну у водному розчині при $\lambda = 290 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- V — новокаїнаміду у водному розчині при $\lambda = 278 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;

Хлороформові витяжки збезводнююли безводним сульфатом натрію і фільтрували в колбу для відгону. До залишку основи бенкаїну після

видалення хлороформу додавали 10 мл 0,01 н. розчину соляної кислоти, до залишку новокаїнаміду — 4 мл 0,1 н., новокаїну і дикаїну — 20 мл 5 н. розчину соляної кислоти. Розчини кількісно переносили у мірні колби на 100 мл і доводили водою до міток. Розчин новокаїнаміду піддавали повторному розведенню водою в 100 раз. Далі визначали оптичну густину одержаних розведень і по відповідних калібрувальних кривих знаходили концентрацію препаратів у розчинах. Помилка визначення становить: для новокаїну — $\pm 1,8\%$, дикаїну — $\pm 1,8\%$, новокаїнаміду — $\pm 2,8\%$ і для бенкаїну — $\pm 2,3\%$.

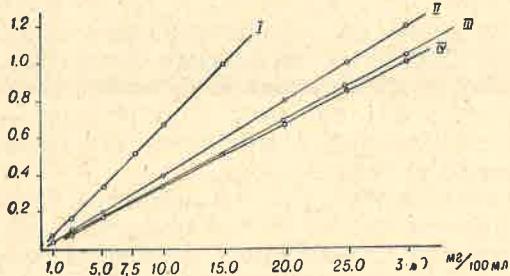


Рис. 5. Калібрувальні криві для визначення:

- I — бензойної кислоти у спиртовому розчині при $\lambda = 290 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- II — бенкаїну у водному розчині при $\lambda = 275 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- III — дикаїну в 1 н. розчині соляної кислоти при $\lambda = 172 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$;
- IV — новокаїну в 1 н. розчині соляної кислоти при $\lambda = 272 \text{ м} \mu$; $b = 1,001 \text{ см}$.

Враховуючи високу чутливість спектрофотометричного методу, ми вивчали можливість його застосування для визначення продуктів розкладу новокаїну і новокаїнаміду (парааміобензойна кислота), бенкаїну (бензойна кислота) і дикаїну (бутилпарааміобензойна кислота) після попереднього їх розділення. Спочатку ПАБ і БПАБ тричі перевіркували з водного розчину і висушували при 100—105° до постійної ваги, далі розчиняли їх у спирті і знімали спектри поглинання в УФ-області (рис. 1—4).

Довжини хвиль, що відповідають максимумам і мінімумам спектра

поглинання спиртових розчинів зазначених продуктів розкладу, наведені в таблиці.

Калібрувальні криві будували на довжинах хвиль, що відповідають максимумам поглинання: для ПАБ — 290 мк, БПАБ — 280 мк, бензойної кислоти — 272 мк.

Даний метод дозволяє визначати в спиртових розчинах ПАБ 0,1—1 мг%, БПАБ — 0,1—1,2 мг%, бензойної кислоти — 1—30 мг%.

З підкислених водних розчинів новокайну, бенкаїну, новокайнаміду і дикаїну ми попередньо екстрагували продукти розкладу ефіром. Ефір для цієї мети ретельно очищали від домішок послідовно обробкою сульфітом натрію, водою, лужним розчином перманганату калію, сульфатом закису заліза і водою. Висушений безводним хлоридом кальцію ефір фільтрували і поміщали в нього металічний натрій, дріт). Через три дні ефір піддавали перегонці.

При дослідженні залежності повноти екстракції ефіром продуктів розкладу від pH середовища було знайдено, що оптимальними інтервалами pH для екстракції ПАБ є 3,0—3,5, для БПАБ — 2,9—3,4 і для бензойної кислоти — 2,5—3,2.

Нижче наводимо методику визначення продуктів розкладу в ін'єкційних розчинах. До 5 мл розчину новокайну, бенкаїну чи дикаїну, розведених 5 мл води або 10 мл 10% розчину новокайнаміду, в ділильну лійку додавали розведену сірчану кислоту до pH 2,8—3,0 і продукти розкладу екстрагували очищеним ефіром (4 рази по 15 мл). Ефірні витяжки збезводнювали сульфітом натрію, фільтрували і відганяли ефір до залишку 5 мл, після чого його вилучають струмом гарячого повітря. Спиртові розчини вилучених кислот спектрофотометрували і по їх оптичній густині знаходили кількість продуктів розкладу у випробуваному розчині. Даний метод дозволяє визначати ПАБ з помилкою — 8%, БПАБ з помилкою — 6,2% і бензойну кислоту з помилкою — 10,5%.

Під впливом температури стерилізації відбувається декарбоксилювання ПАБ — продукту розкладу новокайну — з утворенням аніліну. У зв'язку з цим ми вивчали умови кількісного визначення останнього. Безпосередньому визначенням аніліну в досліджуваних розчинах заважає наявність як самого новокайну, так і продукту його розпаду — парааміnobензойної кислоти. Щоб відокремити анілін, ми відганяли його з лужного середовища з водяною парою.

Для кількісного визначення аніліну у відгоні нами вивчалась можливість застосування броматометричного (5) та колориметричного (6) методів, основаних на окисленні аніліну хлораміном з наступним сполученням у лужному середовищі з фенолом. Однак зазначені методи виявилися погано відтворюваними і давали помилку до $\pm 12\%$. У зв'язку з цим ми вивчали умови кількісного визначення аніліну спектрофотометричним методом. Довжини хвиль, що відповідають максимумам і мінімумам спектра поглинання (рис. 1) в УФ-області водного розчину аніліну, наведені в таблиці.

Нами було встановлено, що при дистиляції аніліну з водяною парою з розчину новокайну переганяється також і діетиламіноетанол — продукт омилення новокайну, — який заважає проведенню визначення. Для кількісного визначення аніліну в суміші з діетиламіноетанолом нами були використані дані про те, що при довжинах хвиль 228 і 232 мк розчини аніліну мають однакову, а розчини діетиламіноетанолу — різну оптичну густину. Виходячи з цих даних, ми вивели формулу, яка дозволила розрахувати вміст аніліну в присутності діетиламіноетанолу при спектрофотометричному методі дослідження:

$$X = 6600 (1,762 \Delta_{232} - \Delta_{228}),$$

де X — концентрація аніліну в перерахунку на 1 г новокайну в розчині,

Δ — оптична густина досліджуваного розчину в присутності діетиламіноетанолу.

Нижче наводимо методику кількісного визначення аніліну в ін'єкційних розчинах новокайну. До 10 мл 2% розчину новокайну додають 15 мл дистильованої води, підлужують 1,5 мл 1 н. розчином ідкого натру, після чого переганяють до залишку в 3—5 мл. Одержаній дистиллят переносять у мірну колбу на 25 мл і доводять водою до мітки. До 5 мл одержаного розчину додають 10 мл води і спектрофотометрють при довжинах хвиль 228 і 232 м μ . Вміст аніліну визначають за вищеведеною формулою. Помилка визначення аніліну становить $\pm 4\%$.

ВІСНОВКИ

1. Розроблені спектрофотометричні методи кількісного визначення дикаїну, бенкаїну, новокайну, новокайнаміду у розчинах, у чистому вигляді, а також у присутності продуктів розкладу.
2. Встановлені оптимальні умови екстракції з ін'єкційних розчинів продуктів розкладу новокайну і новокайнаміду (параамінобензойної кислоти), дикаїну (бутилпараамінобензойної кислоти), бенкаїну (бензойної кислоти) і розроблені методи їх кількісного визначення.
3. Запропоновано мікрометод кількісного визначення аніліну — продукту декарбоксилювання параамінобензойної кислоти в ін'єкційних розчинах новокайну.

ЛІТЕРАТУРА

1. S. A. Schou, J. A b i l d g a a r d, Dansk. Tidsskr. Farmaci, 5, 129—142 (1931).—
2. F. Weis, Pharmaz. Zentralhalle, 93, 1, 12—13 (1954).— 3. G. Zöllner, G. Vastagh, Pharmaz. Zentralhalle, 94, 1, 3—8, 1955.— 4. Государственная фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, М., 1961, 475.— 5. G. Vastagh, G. Zöllner, Magyar kemiai folioirat, 59, 12, 362—365 (1953).— 6. I. Alwas, A. Barbagi, Acta polon. pharmac., 15, 1, 31—37 (1958).— 7. L. G. Chattein, M. Regnadowski, L. Levy, J. Amer. Pharm. Ass. sci. Ed., 48, 5, 276—283 (1959).— 8. М. В. Савостьянова, Известия АН СССР, XI, 4, 1947, 424—435.

Надійшла I.XI 1963 р.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕНКАИНА, ДИКАИНА, НОВОКАИНА, НОВОКАИНАМИДА И ПРОДУКТОВ ИХ РАЗЛОЖЕНИЯ В ИНЬЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ

Н. Д. ДЕНИСОВ

РЕЗЮМЕ

Приведены спектры и длины волн, соответствующие максимумам и минимумам поглощения в УФ-области водных растворовベンкаина, дикаина, новокайна, новокайнамида и анилина, подкисленных соляной кислотой растворов дикаина, новокайна, новокайнамида, спиртовых растворов парааминобензойной, бутилпарааминобензойной и бензойной кислот.

Разработаны методы количественного определения вышеуказанных препаратов в растворах, а также в присутствии продуктов разложения после предварительного их отделения.

Установлены оптимальные условия извлечения из водных растворов продуктов разложения новокайна и новокайнамида (ПАБ),ベンкаина (бензойной кислоты), дикаина (бутилпарааминобензойной кислоты) и разработаны методы их количественного определения.

Предложен микрометод количественного определения анилина — продукта декарбоксилирования парааминобензойной кислоты в инъекционных растворах новокайна.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ НІТРИТОМЕТРИЧНОГО ТИТРУВАННЯ З ВНУТРІШНІМ ІНДИКАТОРОМ

В. Я. ЗАДИРАКА, Н. В. КУРІННА

(Кафедра фармацевтичної хімії Запорізького фармацевтичного інституту)

Похідні ізонікотинової кислоти (ізоніазид та продукти його конденсації з альдегідами — фтивазид, ларусан, салюзид та ін.) широко застосовуються в медичній практиці як протитуберкульозні засоби. Методи аналізу цих сполук, за винятком ізоніазиду, ще розроблені недостатньо і мають ряд хиб.

Серед відомих титрометричних методів кількісного визначення похідних ізонікотинової кислоти для аналізу ізоніазиду, фтивазиду і метазиду найбільше поширення набули методи, основані на здатності гідразидів кислот кількісно реагувати з окислювачами: йодом (1—3), йодатом або броматом калію (4—6) та ін. Для кількісного визначення фтивазиду Фармакопея IX видання прийняла також йодатометричний метод титрування. Але цей метод має ряд недоліків: громіздкість і тривалість гідролізу, застосування органічного розчинника, спеціальний посуд на шліфах. Крім цього, титрування за даним методом проходить не досить чітко. Інші відомі методи визначення фтивазиду (титрування в неводному середовищі, алкаліметричний метод (7, 8) не одержали визнання в практиці контрольно-аналітичних лабораторій.

Ще менш досконалі методи аналізу салюзиду та ларусану. Салюзид розчинний визначають дистиляцією діетиламіну з водяною парою з лужного середовища (9).

Для аналізу ларусану згідно з ТТУ передбачено визначення азоту за методом К'ельдаля (10). Крім відомої громіздкості цього методу, виникає потреба в застосуванні металічного селену як катализатора (дефіцитний реагент), результати методу на завжди відтворювані (94—98%), тривалість аналізу досягає 6 годин. Розроблений останнім часом комплекснометричний метод визначення ларусану (11) досить точний, але все ж таки громіздкий і довгочасний.

Загальним недоліком в аналізі цих препаратів є відсутність единого методу їх кількісного визначення. Таким чином, розробка нових раціональних методів кількісного визначення ізонікотиноїлгідразонів вельми актуальна.

В літературі є відомості про універсальний метод потенціометричного титрування гідразидів карбонових кислот і відповідних їм гідразонів нітритом натрію в кислому середовищі (12). Принцип цього методу полягає в тому, що гідразиди кислот легко і кількісно реагують з азотистою кислотою з утворенням азидів.



Аналогічно ведуть себе і гідразони, які розщеплюються в присутності концентрованих кислот з виділенням гідразидів, причому цей процес проходить швидко і кількісно при кімнатній температурі.

У зв'язку з цим ми застосували вказаний метод для аналізу фармацевтичних препаратів, похідних ізонікотинової кислоти, замінивши потенціометричне титрування на титрування з внутрішнім індикатором — тропеоліном ОО. В останній час цей індикатор з успіхом застосовується замість йодкрохмального папірця при титруванні нітритом натрію сполук, які мають первинну аміногрупу ароматичного характеру: сульфаніламідних препаратів (13), анестезину (1), новокайну, ПАСКу (14), синтоміцину (15) та ін.

Реакція гідразидів кислот з азотистою кислотою залежить від ряду факторів: розчинника, концентрації водневих іонів, температури, швидкості додавання нітрату натрію та ін. (16).

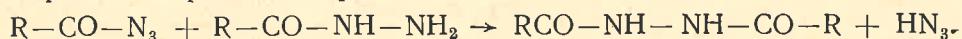
Розчинення ізонікотиноїлгідразонів в суміші концентрованих оцтової і хлоридної кислот, запропоноване авторами потенціометричного методу, приводить до швидкого гідролізу препаратів, що дозволяє титрувати їх нітратом натрію безпосередньо, виключаючи нагрівання.

Проте нами встановлено, що велика концентрація водневих іонів негативно впливає на результати визначення, а при значному розбавленні водою випадає осад продуктів гідролізу. У зв'язку з цим була проведена серія дослідів з метою підбору оптимальних умов середовища.

У наступній серії дослідів вивчався вплив температурного фактору. При цьому встановлено, що в межах 20° титрування проходить задовільно; підвищення температури приводить до неточних результатів.

При нітратометричних визначеннях первинних ароматичних амінів (17), а також гідразидів карбонових кислот (13) часто як каталізатор застосовують бромід калію. Нами вивчалась доцільність застосування останнього в наших умовах. Встановлено, що відсутність броміду калію не впливає на результати титрування.

На відміну від методу діазотування титрування гідразидів потрібно проводити безперервно і досить швидко з метою уникнення побічних реакцій. При повільному додаванні нітрату натрію можливе утворення вторинних гідразидів за реакцією



У результаті досліджень, проведених в різних умовах, нами вироблена єдина методика кількісного визначення фтивазиду, ларусану і салюзиду розчинного.

Близько 0,5 г препарату (точна наважка) поміщають в суху колбу місткістю 100 мл, додають 20 мл льодяної або концентрованої (95%) оцтової кислоти, 3 мл концентрованої хлоридної кислоти (пит. вага 1,19) і перемішують до повного розчинення. Потім приливають 7—8 мл води, 2 краплі розчину тропеоліну 00 і титрують 0,1 н. розчином нітрату натрію. Поблизу еквівалентної точки, коли забарвлення розчину почне просвітлюватись, титрування проводять по краплях до виникнення жовтого забарвлення або знебарвлення розчину (салюзид), стійкого на протязі 2 хвилин. Дальша зміна забарвлення до уваги не приймається. Визначення краще проводити при температурі, не вищій 20°.

Методика нітратометричного визначення була перевірена на двох зразках кожного препарату. Для кристалогідратів кількісне визначення проводилось з водними та збезводненими препаратами. Результати нітратометричного визначення препаратів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Результати кількісного визначення фтивазиду, ларусану та салюзиду розчинного

№ пп	Назва препарату	Наважка в г	Знайдено		Процент відхилення
			в г	в %	
1	Фтивазид	0,4914	0,4910	99,91	-0,09
2	Фтивазид	0,4838	0,4821	99,61	-0,39
3	Фтивазид	0,4872	0,4877	100,10	+0,10
4	Фтивазид безводний	0,4734	0,4721	99,60	-0,40
5	Ларусан	0,4940	0,4928	99,72	-0,28
6	Ларусан	0,4782	0,4761	99,08	-0,92
7	Ларусан	0,5110	0,5100	99,59	-0,41
8	Ларусан безводний	0,4868	0,4853	99,71	-0,29
9	Салюзид розчинний	0,4850	0,4839	99,68	-0,32
10	Салюзид розчинний	0,4914	0,4914	100,00	-
11	Салюзид розчинний	0,5214	0,5209	99,91	-0,09

При порівнянні запропонованого і фармакопейного методів, а також методів, наведених в ТТУ, встановлено, що визначення фтивазиду, ларусану і розчинного салюзиду в присутності тропеоліну 00 по точності не поступається цим методам і навіть більш точне, що видно з даних таблиці 2.

Таблиця 2

Результати порівняльного кількісного визначення фтивазиду, ларусану і салюзиду розчинного

Наважка в г	Знайдено:				Різниця	
	за ДФ IX або ТТУ		запропонованим методом		в г	в %
	в г	в %	в г	в %		
Фтивазид						
0,4842	0,4866	100,51	0,4838	99,91	-0,0028	-0,60
0,5054	0,5043	99,80	0,5054	100,02	+0,0009	+0,22
0,4986	0,4895	98,16	0,4939	99,08	+0,0044	+0,92
Ларусан						
0,5002	0,4908	98,10	0,4991	99,54	+0,0083	+1,44
0,4964	0,4670	94,07	0,4910	98,91	+0,0240	+4,84
0,4962	0,4863	98,11	0,4953	99,82	+0,0090	+1,71
Салюзид розчинний						
0,4850	0,4786	98,70	0,4831	99,68	+0,0045	+0,98
0,5004	0,4965	99,00	0,4978	99,49	+0,0013	+0,49
0,4914	0,4911	99,42	0,4914	100,00	+0,0003	+0,58

Розроблена методика була їами використана для аналізу вказаних препаратів у таблетках. Встановлено, що присутність наповнювача визначенням не заважає. Обов'язковим є ретельне подрібнення таблеток.

Результати аналізу таблеток наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати визначення таблеток фтивазиду та ларусану

№ пп	Назва препарату	Наважка	Знайдено в пере- рахунку на се- редню вагу однієї таблетки в г	Відхилення	
				в г	в %
1	Фтивазид табл. 0,5 сер. в. 0,559	0,5206	0,4866	+0,0134	+2,64
2	Фтивазид табл. 0,5 сер. в. 0,559	0,4956	0,4853	+0,0177	+3,54
3	Фтивазид табл. 0,5 сер. в. 0,559	0,4910	0,4865	+0,0135	+2,69
4	Ларусан табл. 0,3 сер. в. 0,325	0,5014	0,2889	+0,0111	+3,70
5	Ларусан табл. 0,3 сер. в. 0,325	0,4940	0,2939	+0,0061	+2,03
6	Ларусан табл. 0,3 сер. в. 0,325	0,5164	0,2893	+0,0107	+3,56

Примітка. Згідно з ДФ IX та ТТУ відхилення допускаються $\pm 5\%$.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено метод кількісного визначення похідних ізонікотинової кислоти: фтивазиду (в порошці і таблетках), ларусану (в порошці і таблетках) і салюзиду розчинного нітритометричним титруванням з застосуванням внутрішнього індикатора тропеоліну 00.

2. Достатня точність, простота і швидкість методу, доступність реактивів дають можливість застосувати запропонований метод у практиці роботи контрольно-аналітичних лабораторій та в умовах аптеки.

ЛІТЕРАТУРА

- Государственная фармакопея IX издания, М., 1961.—2. В. М. Мерлис, А. С. Романова, Медицинская промышленность, 2, 51 (1958).—3. М. Т. Цупиков, Аптечное дело, 6, 55—56 (1959).—4. М. Е. Шуб, Н. С. Волкова, Аптечное дело, 6, 59—60 (1957).—5. British Pharmacopoeia, L, 1958, 355—356.—6. D. Nogin, Pharmazie, 8, 8, 646—647 (1953).—7. Н. А. Измайлова, Н. П. Дзюба, Медицинская промышленность, 6, 7—13 (1960).—8. П. П. Супрун, Медицинская промышленность, 2, 50 (1958).—9. Я. М. Перельман, Анализ лекарственных форм, Л., 1961, 296.—10. ВГУ-Ф № 2457/58, Инструктивные материалы ЦНИАЛ, 1959, 2, 62.—11. И. Д. Комарица, Фармацевтический журнал, 6, 31—34 (1961).—12. Л. М. Литвиненко, Д. И. Арлозоров, В. И. Королева, Украинский химический журнал, 22, 4, 527—530 (1956).—13. R. Vasiliev, A. Cosmin, B. Wermescher, M. Mangi, G. Vigne, Pharmacia, Bucuresti, 6, 4, 327—332 (1958).—14. В. С. Еремеева, Л. Н. Поройкова и др., Аптечное дело, 3, 60—63 (1960).—15. А. А. Семенычева, Г. Д. Смирнова, Аптечное дело, 3, 58—59 (1960).—16. Органические реакции (сборник), 3, 1951, ИЛ, М., 322—346.—17. Л. М. Литвиненко, А. П. Греков, Журнал аналитической химии, 10, 164 (1955).

Надійшла 18.IV 1963 р.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ НИТРИТОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ С ВНУТРЕННИМ ИНДИКАТОРОМ

В. Я. ЗАДИРАКА, Н. В. КУРИННАЯ

РЕЗЮМЕ

Методы анализа производных изоникотиновой кислоты, широко используемых в качестве противотуберкулезных средств, имеют ряд недостатков и нуждаются в усовершенствовании.

Рекомендуется нитритометрический метод количественного определения фтивазида, ларусана и салюзида растворимого (в виде чистых препаратов, а также в лекарственных формах) в присутствии тропеолина ОО. Достаточная точность, простота и быстрота указанного метода позволяет использовать его в условиях контрольно-аналитических лабораторий и аптек.

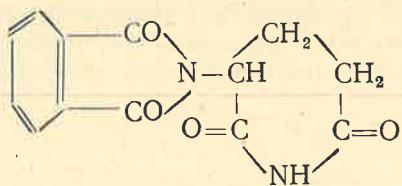
ПРО РОЗЧИННІСТЬ КОНТЕРГАНУ

В. П. ГУСЯКОВ, Ф. А. ЖОГЛО

(Кафедра загальної хімії Львівського медичного інституту)

До останнього часу випадки фокомелії (народження потвор) зустрічались епізодично і явили загадкове явище. У зв'язку із застосуванням контергану — снотворного і седативного засобу вагітними жінками Західної Європи число новонароджених потвор досягло кількох тисяч (2—4). Механізмом дії даного препарату, а також явищем фокомелії взагалі зацікавилися широкі кола медиків-дослідників, які поставили собі за мету дослідити контерган і встановити фактори, що попереджали б появу новонароджених калік. Вивчення впливу контергану на розвиток плоду у тварин утруднюється відсутністю відомостей про розчинність цього препарату, який зручніше всього вводити парентеральним шляхом. У зв'язку з цим нами визначена розчинність даного препарату, синтезованого на кафедрі фармацевтичної хімії Львівського медінституту (зав. кафедрою проф. М. М. Туркевич), у різних розчинниках і в присутності речовин, які стимулюють розчинність.

З хімічної точки зору контерган, або талідомід, софтенон, таларгін, луламін та інші (1), є імід N-фталілглютамінової кислоти:



Молекулярна вага — 258,0, температура топлення — 268—270°, спектрофотометрична крива характерна двома максимумами при 225 і 300 м μ (рис., крива А).

Наши дослідження показали, що талідомід дуже мало розчинний у розведений соляній кислоті, легко переходить у розчин у присутності лугів; при цьому забарвлення розчину не спостерігається. Було припуще-

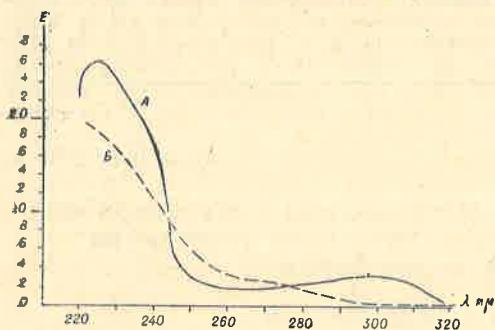


Рис. Спектрофотометричні характеристики: А — крива контергану, розчиненого у воді; Б — крива контергану, розчиненого в 0,2 н. розчині NaOH.

щено, що висока розчинність цього препарату в сильнолужному середовищі викликається його розкладом. Різний вигляд кривих абсорбційних спектрів контергану у воді (крива А на рис.) і в 0,2 н. розчині NaOH (крива Б) підтверджують вказане припущення. Про таку поведінку контергану в присутності лугів повідомляють Бекман і Кампф (5), які відносять розклад даної сполуки за рахунок лабільності імідного зв'язку в глютаміновій кислоті і розкриття фталілімідного кільця.

Перед нами стояло завдання дати орієнтуочну кількісну оцінку розчинності цього препарату перш за все в розчинниках фізіологічного характеру. Для цієї мети була використана запрощена методика визначення розчинності — за сукупністю окремих наважок малої величини (по 2—3 мг), послідовно внесених в 25 або 50 мл розчинника*. Розчинення контергану проходить дуже повільно. Тому після внесення кожної точно відваженої порції препарату в ампулу з розчинником і переміщування її нагрівали до 60—70°. Потім ампулу поміщали в прилад для звіттування на 30 хвилин та охолоджували до кімнатної температури. Величину розчинності знаходили врахуванням кількості контергану, що розчинився. Досліди повторювались. Точність визначень у випадку малих величин розчинності (10—12 мг) становила близько $\pm 10\%$. Результати дослідів наведені в таблиці.

Одержані нами дані показують, що розчинність контергану у воді і плазмозамінюючих розчинах мала — 4—12 мг в 100 мл розчинника. Значно вища розчинність його в 96° етанолі. В азотовмісних органічних розчинниках розчинність досягає кількох грамів, причому розчин набуває світло-коричневого або жовтого кольору; найбільш розчинну здатність проявляє диметилформамід (8,6 г/100 мл). Останній, а також використаний нами фурфуриловий спирт і діетиленгліколь не застосовуються у фармацевтичній практиці для виготовлення лікарських форм внаслідок їх високої токсичності. Проте вживання їх являє певний інтерес у зв'язку з тим, що за своєю хімічною природою вони близькі, відповідно, до діетилацетаміду, ефірів тетрагідрофурфурилового спирту

* Оптичні методи (у видимій і ультрафіолетовій областях спектра) визначення контергану в крові і в рідинах небіологічного походження недавно описані Бекманом і Кампфом (5).

(глікофуролу) і рідких поліетиленоксидів, які запропоновані як розчинники лікарських засобів (6—8). Доказом цього може бути приклад відносно високої розчинності контергану в діетиленгліколі і в поліетиленгліколі з молекулярною вагою 400 (ПЕГ-400), який був нами одержаний у період закінчення роботи. Заслуговує на увагу і те, що додавання 40% води (по об'єму) до ПЕГ-400 ще не викликає появи осаду препарату.

Т а б л и ц я
Розчинність контергану в деяких розчинниках ($t = 17^\circ$)

№ пп	Розчинник	Розчинність в мг/100 мл	Забарвлення розчину
1	Вода	12	безбарвний
2	Поліглюкін (6% розчин декстрану)	11	"
3	Амінокислотний кровозамінник типу „БК-8“	2—3	коричнюватий*
4	5% розчин полівінілпіролідону з молекулярною вагою 50 000	4	безбарвний
5	40% розчин гексаметилентетраміну	100	"
6	10% розчин сечовини	25	"
7	Етанол 96°	120	"
8	20% водний розчин етанолу	17	"
9	Диметилформамід	8600	інтенсивний світло-коричневий
10	Фурфуриловий спирт	900	жовтий з рожевим відтінком
11	Піридин	4400	світло-коричневий
12	Діетиленгліколь	150	безбарвний
13	Поліетиленоксид-400	480	жовтуватий
14	70% водний розчин ПЕГ-400	340	безбарвний

* Забарвлення вихідного розчину.

Спроби досягти помітного розчинення контергану в оліях, етилолеаті, бальзамі Шостаковського не увінчались успіхом. Із солюбілізаторів, що знайшли застосування в лікарській технології, позитивного результату було досягнуто з 40% розчином гексаметилентетраміну (див. табл.). Помітного розчинення контергану не стимулювали саліцилати, аміди кислот, жirosахари, полівініловий спирт, похідні ксантину, твін 80.

Автори висловлюють подяку співпрацівникам Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту тов. М. Х. Глузману і Б. І. Дащевській, що люб'язно представили нам твін 80 і ПЕГ-400.

Серед неорганічних солей невелику солюбілізуючу дію виявили солі роданистоводневої і надсірчаної кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. М. М. Туркевич, Фармацевтичний журнал, 1, 7 (1963).—2. А. Борисов, Медицинская газета от 23.XI 1962 г., стр. 4.—3. Кондратов, Известия от 5.VIII 1962 г., стр. 5.—4. W. Micherdziński, Wszechświat, 12, 308, 1962.—5. R. Вескман, H. H. Kampf, Arzneimittel-Forsch., 11, 45, 1961.—6. Японский патент, РЖХ, 58 419 (1960).—7. Чехословацкий патент, РЖХ, 2Л 263 (1961).—8. H. Spiegelberg, R. Schläpter, Arzneimittel-Forsch., 6, 2, 75, 1956.

Надійшла 20.V. 1963 р.

О РАСТВОРИМОСТИ КОНТЕРГАНА

В. П. ГУСЯКОВ, Ф. А. ЖОГЛО

РЕЗЮМЕ

Изучена растворимость контергана (имида N-фталилглютаминовой кислоты) в различных органических растворителях, плазмозаменителях, а также в присутствии веществ, применяющихся в качестве солюбилизаторов.

Установлено, что наибольшая растворимость контергана в диметилформамиде (8,6 г в 100 мл); в пиридине она составляет 4,4 г, фурфуриловом спирте — 0,9 г. Особого внимания заслуживает заметная растворимость этого препарата в полиэтиленгликоле-400 (0,48 г), который применяется для приготовления инъекционных растворов. Результаты определений приведены в таблице.

ВИДІЛЕННЯ СУМИ ФЛАВОНОЇДІВ З ТРАВИ СОБАЧОЇ КРОПИВИ П'ЯТИЛОПАТЕВОЇ І ХРОМАТОГРАФІЧНЕ РОЗДІЛЕННЯ ІХ

В. В. ПЕТРЕНКО

(Кафедра фармацевтичної хімії Запорізького фармацевтичного інституту)

ПОВІДОМЛЕННЯ 1

Собача кропива п'ятилопатева (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) з давніх часів широко вживається в народній і науковій медицині для лікування різних захворювань: при ослабленій серцевій діяльності, неврозі серця, нервових зворушеннях, спазмах шлунка та ін. (1, 2). У китайській народній медицині собача кропива застосовується при маткових кровотечах, як гіпотензивний і стимулюючий засіб. Насіння його використовують як сечогінний засіб і призначають при глаукомі (3).

Трава і настойка собачої кропиви введені в ДФ IX видання як офіцинальний лікарський засіб.

У хімічному відношенні собача кропива вивчена недостатньо. У літературі є вказівки на присутність у траві собачої кропиви алкалоїдів (4—7), глікозидів (8—10), дубильних речовин (4, 5, 11—13), сапонінів (8, 13, 14), ефірних олій (4, 5, 13, 15), вітамінів (5, 16). Є також дані про те, що трава пустирника містить в собі флавоноїди (17).

Проте літературні дані щодо діючих речовин собачої кропиви дуже суперечливі. Хімічному дослідженню в основному підлягала собача кропива звичайна (*Leonurus cardiaca*), тоді як дані про хімічне вивчення собачої кропиви п'ятилопатевої майже відсутні.

Враховуючи літературні дані про те, що трава собачої кропиви п'ятилопатевої застосовується як серцево-судинний, гіпотензивний засіб, ми вирішили вивчити флавоноїди цієї рослини, які знаходять дедалі ширше застосування в медицині при серцево-судинних захворюваннях.

Як сировина для виділення флавоноїдів була використана надземна частина собачої кропиви п'ятилопатевої, зібраної в період повного цвітіння в с. Орловщина Новомосковського району Дніпропетровської області в червні 1963 року.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Виділення суми флавоноїдів. Повітряно-сухий рослинний матеріал (2 кг) екстрагували 96° спиртом у співвідношенні 1 : 10. Одержані спиртові витяжки фільтрували, фільтрат упарювали під вакуумом до повного усунення розчинника. Залишок обробляли гарячою дистильованою водою. Водний екстракт залишали в холодильнику на 10 годин для осадження хлорофілу та інших баластних речовин. Осад, що випав, відфільтровували, а фільтрат з метою очистки багаторазово екстрагували ефіром, а потім хлороформом. З очищеного водного екстракту флавоноїди екстрагували етилацетатом. Об'єднані етилацетатні витяжки упарювали під вакуумом до повного усунення розчинника. Залишок являв собою темно-буру смолисту масу і давав ясно виражені реакції на флавоноїди: при відновленні цинком у соляній кислоті (ціандинова реакція) утворювалось яскраво-малинове, з 1% спиртовим розчином заліза III-хлориду — темно-зелене, з реактивом Вільсо-

на — лимонно-жовте, з 5% розчином ідкого натру — яскраво-жовте забарвлення.

Для очищення одержаної суми флавоноїдів залишок розчиняли в невеликій кількості теплої дистильованої води і наносили на колонку (75×5 см) з поліамідним сорбентом (капроном). Сорбент одержували за методом, розробленим у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (18).

Нанесену на сорбент суму флавоноїдів промивали дистильованою водою для відділення водорозчинних пігментів, сахарів та інших речовин, після чого флавоноїди елюювали 50° спиртом. Початок і кінець вимивання флавоноїдів контролювали ціанідиновою реакцією і хроматографією на папері, а також спостереженням переміщення зон в ультрафіолетовому світлі. Елюати, які містили флавоноїди, упарювали на водяному огрівнику під вакуумом досуха, залишок розчиняли в невеликій кількості етилового спирту і домішки осаджували ацетоном. Виділений осад відфільтровували, фільтрат упарювали досуха за тих же умов. Таким чином було одержано очищну суму флавоноїдів у вигляді світло-жовтого порошку, який добре розчиняється в метиловому, етиловому спиртах, ацетоні, водно-спиртових сумішах, не розчиняється в ефірі і хлороформі. Виділену суму флавоноїдів досліджували за допомогою двомірної паперової хроматографії в системах: 15% оцтова кислота і н-бутанол—оцтова кислота—вода ($4:1:5$).

Умови хроматографування: в 1 мл 96° етилового спирту розчиняли приблизно 5 мг суми флавоноїдів. У нижній лівий кут смуги хроматографічного паперу марки «Ленінградський повільний» (25×25 см) на віддалі 5 см від країв наносили тонким капіляром невелику краплю одержаного розчину і хроматографували висхідним способом в системі 15% оцтова кислота при температурі 20° . Через 6 годин хроматограму виймали з камери, ретельно висушували і знову пропускали розчинник н-бутанол—оцтова кислота—вода ($4:1:5$) в напрямку, перпендикулярному першому. Після висушування хроматограму, яка показана на рисунку, розглядали у фільтрованому ультрафіолетовому світлі. На хроматограмі було видно 4 плями (1, 2, 3, 4), які флуоресціювали темно-коричневим забарвленням. Після проявлення хроматограми 1% метанольним розчином хлориду алюмінію в фільтрованому ультрафіолетовому світлі було видно 6 плям (1, 2, 3, 4, 5, 6), які флуоресціювали зеленувато-жовтим забарвленням: плями 1, 2, 3, 4 флуоресціювали дуже яскраво, а 5, 6 менш інтенсивно. Дані хроматограми наведено в таблиці.

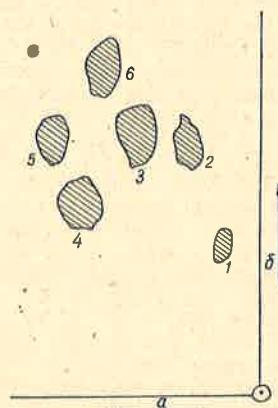


Рис.

Таблиця

Речовина	Флуоресценція в ультрафіолетовому світлі		В системах:	
	до проявлення хлоридом алюмінію	після проявлення хлоридом алюмінію	15% оцтова кислота	н-бутанол—оцтова кислота—вода ($4:1:5$)
1	темно-коричнева	зеленувато-жовта	0,06	0,3
2	темно-коричнева	зеленувато-жовта	0,14	0,51
3	темно-коричнева	зеленувато-жовта	0,28	0,52
4	темно-коричнева	зеленувато-жовта	0,44	0,38
5	—	зеленувато-жовта	—	0,48
6	—	зеленувато-жовта	—	0,65

ВИСНОВКИ

1. Розроблені умови виділення з трави собачої кропиви п'ятилопатевої очищеної суми флавоноїдів із застосуванням поліаміду.

2. Проведено хроматографічне розділення одержаної суми флавоноїдів методом двомірної паперової хроматографії. Встановлено, що в склад суми флавоноїдів входить 6 речовин, позначених нами номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. Анненков, Ботанический словарь, СПБ, 1878, 191.—2. А. Ф. Гаммерман, М. Д. Шупинская, А. А. Яценко-Хмелевский, Растения—целители, М., 1963, 315.—3. Ф. Ибрагимов, В. Ибрагимова, Основные лекарственные средства китайской медицины, М., 1960, 156.—4. W. Reiger und H. Volmer, Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland, 76, 97, 1935.—5. С. А. Таривердиева, Фармация, 5, 13 (1946).—6. В. Н. Воронцов, Труды ВИЛАР, в, VI, 1941, 31.—7. Н. Romanowski, Acta Poloniae Pharmacaceutica, 17, 1, 13 (1960).—8. J. Bansard, Bull. Sci. pharmacol., 43, 148 (1936).—9. O. E. Schulz und H. J. Haack, Arzneimittel-Forschung, 9, 10, 830 (1961).—10. И. И. Желнов, Ю. Ф. Баранникова, А. И. Толонайко, Новые лекарственные растения Сибири, их лечебные препараты и применение, Томск, в, 5, 1959, 57.—11. И. С. Карпенко, Г. И. Алексеева, Там же, в, 4, 1953, 47.—12. И. И. Желнов, А. Ф. Граждан, Сборник трудов, посвященный 20-летию фармацевтического факультета (Томский медицинский институт), 1962, 125.—13. Ф. А. Арутюнова, Известия АН Армянской ССР, серия биологическая, XV, 5, 77, 1962.—14. В. Ратер, Pharmaz. Monatsch., 11, 154 (1930).—15. И. В. Выходцев, Е. В. Никитина, Дикорастущие лекарственные растения Киргизии, 1946, 52.—16. Т. В. Зинченко, Некоторые вопросы фармации, Госмедиздат УССР, 1956, 280.—17. У. Г. Филь, Л. Е. Мухтарова, Т. Г. Музет, Фармацевтический журнал, 2, 20 (1963).—18. В. И. Литвиненко, Н. П. Максютина, Д. Г. Колесников, Медицинская промышленность СССР, 3, 40 (1962).

Надійшла 26.XII 1963 р.

ВЫДЕЛЕНИЕ СУММЫ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ТРАВЫ ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОСТАННОГО И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ ИХ

В. В. ПЕТРЕНКО

РЕЗЮМЕ

СООБЩЕНИЕ I

Разработан метод выделения очищенной суммы флавоноидов из травы пустырника пятилостистого. Воздушно-сухое сырье исчерпывающе экстрагировали 96° этанолом. Спиртовые извлечения упаривали до полного удаления растворителя, остаток обрабатывали горячей водой. Выпавший при стоянии осадок отфильтровывали и из фильтрата извлекали флавоноиды этилацетатом. После удаления этилацетата была получена смолистая масса, дававшая ярко выраженные характерные реакции на флавоноиды.

Очистку полученной суммы флавоноидов производили путем осаждения из водного раствора на полиамиде с последующим элюированием их 50° этанолом. Очищенную сумму флавоноидов исследовали методом двумерной бумажной хроматографии в системах: 15% уксусная кислота и н-бутиanol—уксусная кислота—вода (4:1:5). В результате обнаружено 6 флавоноидов, которые были обозначены нами номерами 1, 2, 3, 4, 5, 6.

m-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЕНАМИН-β-2,4,6-ТРИЙОДФЕНИЛ-ПРОПІОНОВА КІСЛОТА—РЕНТГЕНОКОНТРАСТНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ ХОЛЕЦІСТОГРАФІЇ

С. Б. ФРАНЦУЗОВА, Р. Д. САМІЛОВА, О. Д. ЛІТВИНЧУК

(Кафедра фармакології Київського медичного інституту, зав. кафедрою проф. О. І. Черкес, Центральна лабораторія хіміко-фармацевтичного заводу ім. Ломоносова)

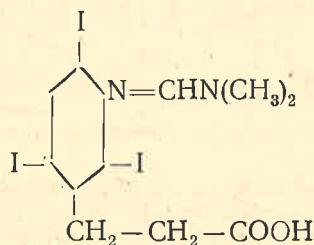
Рентгеноконтрастні препарати знаходять широке застосування в клініці для діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура та цілого ряду інших внутрішніх органів. Більшість

препаратів, які застосовуються в даний час для холецистографії, призначенні для внутрішньовенного введення; при цьому вони в ряді випадків дають побічні явища, що іноді утруднюють можливість їх використання.

У зв'язку з цим важливими є пошуки препаратів для перорального введення, які мають малу токсичність, зручну форму застосування, добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту.

За пропозицією Вченої медичної Ради Міністерства охорони здоров'я УРСР нами проводилися дослідження первинних фармакологічних властивостей препарату білоптину-кислоти (умовна назва), яка є аналогом білоптину, що випускається в Західній Німеччині. Синтез препарату розроблено центральною лабораторією київського хіміко-фармацевтичного заводу ім. Ломоносова разом з Інститутом органічної хімії АН УРСР.

У хімічному відношенні білоптин-кислота являє собою *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонову кислоту.



Молекулярна вага — 598. Теоретичний вміст йоду — 63,7%, знайдений емпірично — 63,25%. Температура топлення — 166—167°.

Білоптин-кислота — білий з жовтуватим відтінком порошок, нерозчинний у воді, погано розчинний у спирті, добре розчинний в диметилформаміді, бензолі і хлороформі. Присутність у білоптині-кислоті формамідної групи надає їй амфотерних властивостей. Вона добре розчиняється в лугах, а також утворює солі з розбавленими мінеральними кислотами.

Присутність у молекулі йоду та формамідної групи надає білоптину-кислоті рентгеноконтрастних властивостей. Синтез препарату складається з 5 основних технологічних стадій. Сировиною є.бензальдегід. Білоптин-кислота — продукт конденсації *m*-аміно- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти з диметилформамідом, яка ведеться в середовищі хлороформу із застосуванням хлорокису фосфору як конденсууючого засобу. Натрієва сіль *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти (білоптин) добре розчиняється у воді.

Препарат білоптин-кислота являє собою рентгеноконтрастний засіб для пероральної холецистографії. По літературних даних (2—4, 6) він має ряд переваг у порівнянні з рентгеноконтрастними препаратами, що застосовуються в даний час. Білоптин-кислота характеризується малою токсичністю, відсутністю побічних явищ, добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту. До позитивних властивостей препарату можна віднести високу контрастність при холецистографії, швидкість виділення з організму. Перевагою препарату є також зручна форма застосування регос у невеликих дозах, у той час як ряд рентгеноконтрастних засобів використовується для внутрішньовенного введення, що утруднює їх приймання.

На кафедрі фармакології Київського медичного інституту проводилось вивчення первинних фармакологічних властивостей білоптину-кислоти. Внаслідок її нерозчинності у воді робочі розчини готовувались шляхом підлужування водних розчинів 10% NaOH до повного розчинення препарату (рН 8—8,5 по універсальному індикатору).

Нами вивчались токсичні властивості препарату, місцевоподразнююча дія, вплив на серцево-судинну систему та морфологічний склад крові.

Дослідження токсичності провадилися на миших, щурах та кроликах.

Токсичність вивчалась шляхом внутрішньоочеревинного та перорального введені водно-лужних розчинів (рН 8,0—8,5) препарату білим

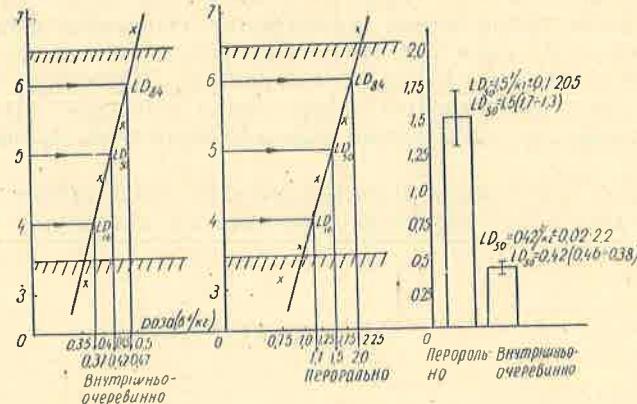


Рис. 1. Порівняльна токсичність *m*-диметиламінометиленамін-β-2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти для білих мишей при однократному внутрішньоочеревинному і оральному введенні (статистична обробка по Міллера та Тейнтеру).

мишам вагою 16—25 г. Доза препарату, яку миші переносили при внутрішньоочеревинному введенні, дорівнює 0,35 г/кг, при пероральному — 0,95 г/кг.

LD_{50} (статистична обробка по Міллера і Тейнтеру) становить 0,42 г/кг \pm 0,04 при внутрішньоочеревинному введенні і 1,5 г/кг \pm 0,2 при пероральному введенні (рис. 1).

Токсичність вивчалась також шляхом внутрішньоочеревинного та перорального введення водно-лужних розчинів препарату щурам вагою 110—150 г.

Доза препарату, яку щури переносили при внутрішньоочеревинному введенні, дорівнює 0,5 г/кг, при пероральному — 1,8 г/кг.

LD_{50} (статистична обробка по Міллера і Тейнтеру) становить 0,8 г/кг \pm 0,08 при внутрішньоочеревинному введенні і 3,0 г/кг \pm 0,4 при пероральному введенні (рис. 2).

Результати дослідів, проведених на білих миших та щурах, вказують на малу токсичність препарату, що відповідає літературним даним (1). 10 щурів одержували щоденно (на протязі 7 днів) 10% водно-лужний розчин білоптину-кислоти з розрахунком 0,3 г/кг ваги (10% LD_{50} при пероральному введенні), 10 щурів — з розрахунком 0,7 г/кг ваги (25% LD_{50} при пероральному введенні). Тварини почували себе задовільно, набирали у вазі. Ніяких особливостей в поведінці та загальному стані в порівнянні з контрольною групою (10 щурів) не відмічалось.

Результати проведених спостережень вказують на малу токсичність препарату при довгочасному введенні.

Одноразове внутрішньовенне введення препарату в дозі 25 мг/кг і 50 мг/кг не викликало ніяких істотних змін в поведінці кроликів. Одноразове введення кролику 100 мг/кг препарату викликало незначне збільшення частоти дихання (до 80 в 1 хв. при вихідних 65 дихальних рухах за хвилину). При внутрішньовенному введенні кролику 500 мг/кг

10% розчину білоптину-кислоти, піріготивленого на ізотонічному розчині хлориду натрію, тварина швидко загинула. Токсична дія препарату проявилася у клонічних судорогах і зупинці дихання.

Дослідження місцевоподразнюючих властивостей препарату проводилось на кроликах. При нанесенні на кон'юнктиву ока 2 крапель 0,1; 1; 2,5 і 10% розчинів білоптину-кислоти (рН 8—8,5) відзначались такі явища:

а) в концентрації 0,1% при 6-денному нанесенні на око ніяких змін не відмічалось;

б) в концентрації 1% при 6-кратному введенні препарат викликає (не в усіх тварин) короткоспеціфічне почервоніння слизової оболонки в момент введення. На другу добу помітних змін у кон'юнктиві не було;

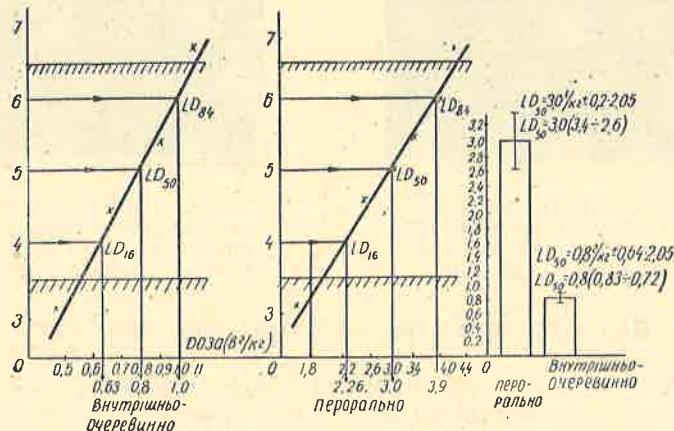


Рис. 2. Порівняльна токсичність *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти для щурів при однократному внутрішньоочеревинному і пероральному введеннях (статистична обробка по Міллеру і Тейнтеру).

в) в концентрації 2,5% спостерігався виражений блефароспазм і почервоніння слизової оболонки повік у момент введення; у наступну добу у більшості тварин спостерігалося незначне набухання і почервоніння верхньої та нижньої повік;

г) при одноразовому введенні препарату в концентрації 10% у тварин спостерігався блефароспазм, почервоніння; значне набухання слизової оболонки верхньої повіки.

На другу добу та на протязі наступних двох днів відзначались виражені зміни з боку слизової оболонки (почервоніння, набухання, збільшення секреції). Прозорість поверхні рогової оболонки не змінилась. На п'ятий день ніяких змін з боку очей не було.

Проведені дослідження показали, що розчини білоптину-кислоти, починаючи з 2,5% концентрації, мають місцевоподразнюючі властивості, що відповідає літературним даним (1).

Вплив білоптину-кислоти на кров'яний тиск та дихання

Вивчення впливу препарату на кров'яний тиск та дихання проводилось на кроликах вагою 2—2,5 кг (під уретановим наркозом) при одноразовій реєстрації обох показників. Препарат у дозі 10, 25 та 50 мг/кг при внутрішньовенному введенні викликає значне зниження рівня артеріального тиску в момент введення — на 30, 40, 45 мм рт. ст. у порівнянні з вихідним рівнем. Через 3, 5, 10 хв. артеріальний тиск відновлюється до вихідного рівня (рис. 3, 4).

У цих же дозах препарат викликає непостійне збудження дихання і незначне збільшення амплітуди дихальних рухів.

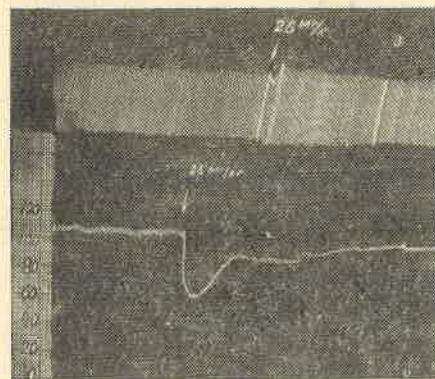


Рис. 3. Вплив *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти на кров'яний тиск і дихання кролика (доза 25 мг/кг).

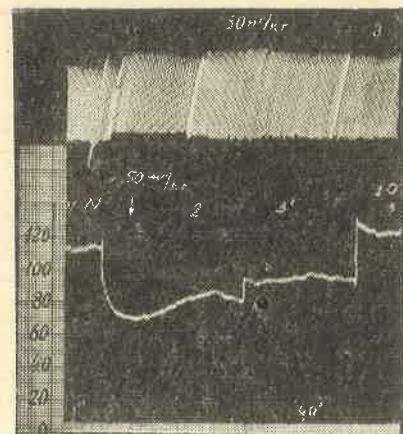


Рис. 4. Вплив *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти на кров'яний тиск і дихання кролика (доза 50 мг/кг).

Вплив препарату на морфологічний склад крові

Вивчення впливу препарату на морфологічний склад крові при оральному введенні великих і малих доз проводилось на кроликах.

Щоденне введення малих доз (50 мг/кг) препарату протягом 5 днів не викликало помітних змін в морфологічному складі крові, не відбивалося також на загальному стані, поведінці та вазі тварин.

Великі дози препарату (200 мг/кг) викликали при дворазовому пероральному введенні такі зміни з боку морфологічного складу крові (дослідження проводилися в день дачі препарату і в наступному кожні 3—4 дні протягом 2,5 тижнів):

1. З боку червоної крові — незначне падіння гемоглобіну (на 5—8%), кількість еритроцитів при цьому не змінилася. Таким чином, знижувався кольоровий показник.

2. Кількість лейкоцитів збільшувалась (до 11—15 тис.), у більшості тварин лейкоцитоз зникав до кінця третього тижня.

3. У лейкоцитарній формулі відмічався незначний зсув вліво.

У цій же групі тварин спостерігалось деяке зниження апетиту, слиз в калі, що поряд з наведеними змінами морфологічного складу крові можна розглядати як результат подразнюючого впливу препарату на слизову оболонку кишечника.

ВИСНОВКИ

1. У центральній лабораторії заводу ім. Ломоносова в співдружності з Інститутом органічної хімії АН УРСР розроблено синтез рентгеноконтрастного препарату для перорального введення — *m*-диметиламінометиленамін- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти (умовна назва білоптин-кислота), який є аналогом препарату білоптину, що випускається в Західній Німеччині.

2. Синтез препарату складається з 5 основних технологічних стадій. Як сировина використовується бензальдегід. Препарат являє собою продукт конденсації *m*-аміно- β -2,4,6-трийодфенілпропіонової кислоти з диметилформамідом.

3. LD₅₀ для білих мишей при внутрішньоочеревинному введенні становить 0,42 г/кг, при пероральному — 1,5 г/кг, для щурів при внутрішньоочеревинному введенні — 0,8 г/кг, при пероральному — 3,0 г/кг.

4. Місцевоподразнюючі властивості при нанесенні на кон'юнктиву ока кроликів виявляються у розчинів препарату, починаючи з концентрації 2,5%.

5. Введення препарату кроликам в дозах 25—50 мг/кг внутрішньовенно викликає короткоспільне зниження артеріального тиску в момент введення з наступним швидким відновленням до вихідного рівня та істотно не впливає на ритм і частоту дихання.

6. Препарат у дозі 50 мг/кг ваги не викликає помітних змін з боку периферійної крові, великі дози препарату (200 мг/кг) викликають збільшення кількості лейкоцитів у крові і незначне зниження гемоглобіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. A. Harwartz, K. H. Kimbel, H. Langecker, J. Willenbrink, Arch. exp. Pathol. und Pharm., 237, 2, S. 186 (1959).—2. M. Magrini, M. Ghigo, Quad. radiol., 25, 2, p. 119—131 (1960).—3. L. Masjuan, Rev. clin. esp., 78, 3, p. 126—129 (1960).—4. L. G. Mosca, N. Vanetta de die Rienzo, G. M. Scavino, C. J. Scappi, Rev. clin. esp., 78, 3, p. 120—126 (1960).—5. H. Priebe und A. Poljak, Chemische Berichte, 93, S. 2347—2351 (1960).—6. M. Svoboda, H. Svoboda, Ceskosl. rentgenol., 15, 3, p. 207—211 (1961).

Надійшла 13.VII 1963 р.

m-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЕНАМИН-β-2,4,6-ТРИЙОДФЕНИЛПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА — РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ХОЛЕЦИСТОГРАФИИ

С. Б. ФРАНЦУЗОВА, Р. Д. САМИЛОВА, О. Д. ЛИТВИНЧУК

РЕЗЮМЕ

Проведена первичная фармакологическая оценка *m*-диметиламинометиленамин-β-2,4,6-трийодфенилпропионовой кислоты — рентгеноконтрастного средства для пероральной холецистографии, синтезированного в центральной лаборатории киевского химико-фармацевтического завода им. Ломоносова в содружестве с Институтом органической химии АН УССР.

Препарат мало токсичен для белых мышей, крыс и кроликов при различных способах введения (LD₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении — 0,42 г/кг, для крыс — 0,8 г/кг; LD₅₀ при оральном способе введения препарата для белых мышей — 1,5 г/кг, для крыс — 3,0 г/кг). Местнораздражающим действием обладают растворы, начиная с 2,5% концентрации.

Препарат в дозе 25—50 мг/кг существенно не влияет на ритм и частоту дыхания, уровень кровяного давления при внутривенном введении указанных доз понижается лишь в момент введения препарата. Малые дозы (50 мг/кг) не влияют на морфологический состав крови, большие дозы (200 мг/кг) вызывают увеличение количества лейкоцитов периферической крови.

• Препарат представляет интерес для клинической апробации.

ОБМІН ДОСВІДОМ

З ДОСВІДУ РОБОТИ КРАЩИХ АПТЕЧНИХ КОЛЕКТИВІВ

І. К. КІЇВСЬКИЙ

(Аптекоуправління Вінницького облздороввідділу)

Аптечні працівники Вінницької області всі свої зусилля спрямовують на виконання постанови ЦК КПРС та Ради Міністрів Союзу РСР «Про заходи по дальшому поліпшенню медичного обслуговування та охорони здоров'я населення СРСР», а також останніх рішень грудневого (1963 р.) та лютневого (1964 р.) Пленумів ЦК КПРС.

Багато аптечних колективів, зокрема аптек № 31 (м. Жмеринка), № 90 (м. Тульчин), № 105 (м. Ямпіль), № 69 (м. Погребище), № 170 (с. Шляхова), № 150 (с. П'ятківка), № 155 (с. Слободище), № 78 (с. Сопіно), № 84 (с. Сутиски) та ін., виконують взяті на себе соціалістичні зобов'язання — постійно підвищують якість і культуру роботи аптечних працівників шляхом удосконалення їх знань, забезпечують зберігання товарно-матеріальних цінностей та додержання належного фармацевтичного порядку, виконують правила виготовлення ліків, систематично проводять внутрішньоаптечний контроль, приділяють значну увагу діловому зв'язку з лікувальними закладами, впроваджують нові прогресивні форми обслуговування населення лікарською допомогою і широко розгортають змагання за звання ударників, бригад і колективів комуністичної праці.

При аптеках № 31 м. Жмеринки (керуюча О. І. Панфілова), № 90 м. Тульчина (керуючий Т. Г. Ткачук), № 105 м. Ямполя (керуючий О. Д. Жошко) та при деяких інших створені школи передового досвіду, які об'єднують фармацевтичних працівників близько розташованих аптек і систематично провадять навчання за планом і тематикою, актуальну для аптечних працівників. Наприклад, у 1963 році в цих школах були проведені заняття на такі теми:

1. Додержання вимог Державної фармакопеї IX видання при виготовленні ін'єкційних розчинів.
2. Виконання планово-виробничих показників у 1963 році центральними районними аптеками, при яких створені школи.
3. Хід виконання в аптеках наказів МОЗ СРСР №№ 79, 573, 219.
4. Несумісні і нераціональні прописи лікарських форм.
5. Досвід роботи центральних районних аптек по керівництву і допомозі в роботі сільській аптечній мережі.
6. Досвід роботи погребищенської аптеки по виготовленню ампульованих розчинів в умовах аптеки та ін.

Робота шкіл передового досвіду і боротьба за комуністичну працю дала позитивні результати. Так, колектив аптеки № 31 (м. Жмеринка) досрочно виконав річний план реалізації медикаментів за рік у сумі 181 689 крб. (104,3%). У порівнянні з минулим роком тут на 10% збіль-

шився відпуск готових лікарських форм, який становить зараз 62%. Значно поліпшилось постачання аптечних пунктів, а разом з тим збільшився їх середньомісячний товарооборот, який становить тепер 94 крб.

Аптека № 31, яка є центральною районною, надає постійну допомогу сільським аптекам в питаннях постачання медикаментами, догляду за додержанням фармацевтичного порядку і якістю аптечної продукції.

Працівники аптеки підтримують постійний діловий зв'язок з лікувальними закладами, систематично інформують лікарів про нові лікарські засоби. В аптекі готують тільки якісні ліки, виконується наказ № 219 щодо організації внутрішньоаптечного контролю, а також скорочено час виготовлення лікарських форм: ліки для дорослих відпускаються не пізніше, ніж через 1,5 години, для дітей — через 30 хвилин, термінові готуються позачергово. В аптекі організовано виготовлення ампульованих розчинів.

Широко застосовуються в даній аптекі нові форми обслуговування населення лікарською допомогою, зокрема, повідомлення хворих про додержання тимчасово відсутніх медикаментів, доставка окремим хворим ліків додому та ін. За кращі показники в роботі колективу аптеки № 31 м. Жмеринки присвоєно почесне звання колективу комуністичної праці.

Значну роботу по виготовленню ампульованих розчинів проведено колективом аптеки № 105 м. Ямполя, в якій за 1963 рік для лікувальних закладів і окремих хворих було виготовлено: розчинів новокаїну (по 0,5) 2% — 18 900 ампул, броміду натрію (по 10,0) 10% — 2000 ампул, кофеїну-бензоату натрію (по 1,0) 20% — 2900 ампул, димедролу (по 1,0) 1% — 700 ампул, анальгіну (по 2,0) 50% — 800 ампул, розчини папаверину, амідолірину та інші.

В цій аптекі зразково організована інформація лікарів про наявні лікарські засоби: щомісячно лікарі міста та дільничних лікарень збираються в аптекі, де одержують інформацію про нові препарати і відповіді на всі запитання щодо їх застосування.

Ряд аптечних колективів використав досвід Погребищенської аптеки, і зараз уже в 7 аптеках області (№ 2, 4, 8 м. Вінниці, Тульчині, Погребищі, Ямполі та Жмеринці) готують ампульовані розчини тих препаратів, що випускаються промисловістю в недостатніх кількостях.

Колектив Погребищенської аптеки (керуючий Зак П. Д.) виконав план реалізації медикаментів за 1963 р. в сумі 76 810 крб. на 110,9%. В аптекі додержуються належного фармацевтичного порядку, а приготовлені ліки завжди високої якості. За досягнуті успіхи колективу аптеки № 105 присвоєно почесне звання колективу комуністичної праці.

Добрих показників у роботі в боротьбі за звання колективу комуністичної праці досягли працівники аптеки № 90 м. Тульчина, яка виконала план реалізації медикаментів за 1963 рік в сумі 185 281 крб. на 102,7%. Середньомісячний товарооборот одного аптечного пункту даної аптеки — 105 крб. В аптекі широко реалізують готові лікарські форми, відпуск яких становить 75% від усієї рецептури. Колективом аптеки проведено значну роботу по вивчення прописів, що найбільш часто зустрічаються, виготовленню по них внутрішньоаптечної заготовки. Завдяки цьому прискорився відпуск замовлених ліків і були ліквідовані черги. В аптекі постійно стежать за додержанням належного фармацевтичного порядку і високою якістю аптечної продукції.

В змагання за звання колективу комуністичної праці включились і сільські аптеки, які також, як і міські, бездоганно забезпечують лікувальні заклади та населення медикаментами.

Аптека с. Шляхової № 170 (керуючий Г. С. Костюченко) виконала за 1963 рік план реалізації медикаментів у сумі 11 752 крб. на 133,5%, № 150 с. П'ятківки (керуючий Н. Ф. Бойко) — в сумі 8955 крб. на 109%, № 155 с. Слободища (керуючий Л. С. Дробаха) — в сумі 4300 крб. на 115%, № 78 с. Сопіна (керуючий М. А. Супрун) — в сумі 10 350 крб. —

116,5%, № 84 с. Сутисків (керуючий В. Т. Остапчук) виконала план в сумі 23 380 крб. на 106,5%.

Колективи аптек сіл Гранова (керуючий Г. Д. Якименко), Устья (керуючий Н. В. Петрук), Ольгополя (керуючий Н. С. Чайкун) та інших домоглись у минулому році значного поліпшення роботи аптечних пунктів, в яких середньомісячний товарооборот одного аптечного пункту становить у середньому 128 крб.

У 1963 році 120 аптечних колективів області включились у боротьбу за звання колективу комуністичної праці, колективам аптек № 148 м. Бершаді, № 3 м. Вінниці, № 69 м. Погребища, № 31 м. Жмеринки це почесне звання вже присвоєне. 47 аптечним працівникам м. Вінниці присвоєне почесне звання ударників комуністичної праці.

Аптечні працівники Вінницької області продовжують боротьбу за звання колективів комуністичної праці та за бездоганне забезпечення населення і лікувальних закладів медикаментами.

Наша мета — і в 1964 році достроково виконати план розширення аптечної мережі (відкрити ще 16 аптек) і встановлені планові показники та більш широко впроваджувати досвід кращих аптек і нові форми організації медикаментозного обслуговування населення.

ПРО АВТОМАТИЧНЕ ВКЛЮЧЕННЯ І ВІДКЛЮЧЕННЯ ДИСТИЛЯТОРА Д-І

О. І. ТАНАСОВ

(Аптека № 146, ст. Фащівка Луганської області)

Для одержання дистильованої води в аптечній практиці довгий час користувалися вогневими перегінними кубами, а деякі аптеки, особливо V и VI категорій, користуються ними і досі. Проте вогневі перегінні куби не завжди задовольняють потребу в дистильованій воді і потребують ретельного догляду при роботі, на що витрачається багато робочого часу.

З 1953 року в аптечній практиці знайшли широке застосування дистиллятори типу Д-І з електронагрівними елементами, що значно поліпшило якість дистильованої води, підвищило культуру виробництва, а разом з тим збільшило кількість одержуваної води ($4 \pm 0,3$ л/г).

Дистиллятор Д-І застосовується в аптекі № 146 з 1962 року. За час його роботи ми виявили деякі недоліки. Так, наприклад, необхідно, щоб при роботі дистиллятора камера випаровування весь час була заповнена водою і щоб вода у зрівнювача не спадала і знаходилась на рівні ніпеля, причому злив води повинен бути безперервним на протязі всього часу роботи дистиллятора. Недодержання цієї умови приводить до перегоряння електронагрівальних елементів. Особливо ускладнюється експлуатація дистиллятора Д-І, коли у водопровідній лінії зменшується напір або подавання води на короткий час зовсім припиняється. Щоб запобігти можливому псуванню дистиллятора Д-І, ми приладнали до нього автомат-реле, який автоматично включає дистиллятор Д-І при подачі води і відключає при її відсутності.

Нижче наведена принципова схема автоматичного включення і відключення дистиллятора Д-І.

Для включення дистиллятора Д-І в роботу, необхідно ввімкнути автомат 25 і відкрити кран подачі води в дистиллятор. При заповненні водою камери випаровування 5 вода поступає через зливну трубку 15 у зрівнювач 16. Між зрівнювачем і зливною трубкою розташований електрод 36, на який попадає струмина води і замикає коло живлення реле «ІКС-2Н» 34, останній своїми нормальними відкритими контактами

замикає коло живлення катушки 29 пускача 28. Пускач, ввімкнувшись, замикає своїми нормальними відкритими контактами 31 коло живлення електронагрівальних елементів 18 по електропроводу 3.

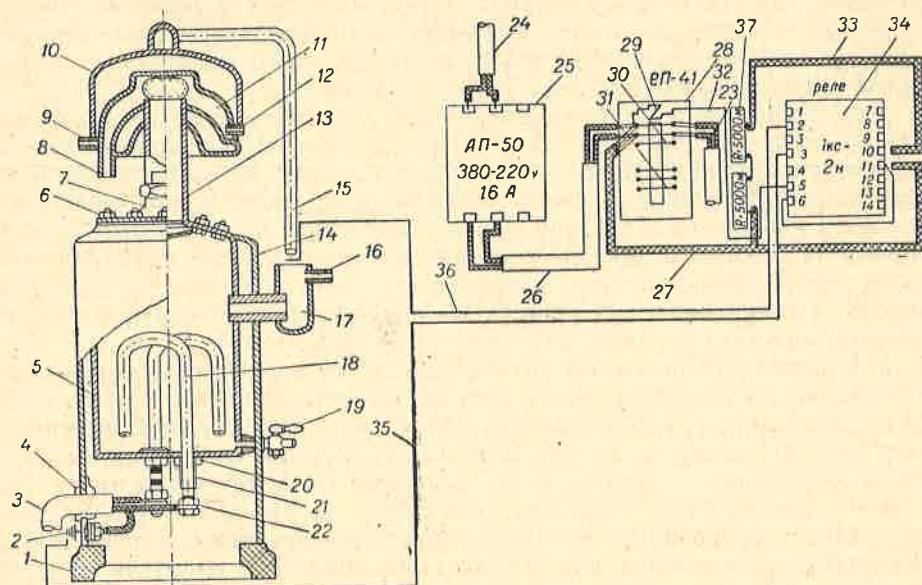


Схема автоматичного включення і відключення дистилятора Д-1:

1 — основа, 2 — болт заземлення, 3 — електропровід, 4 — втулка ізоляційна, 5 — камера випарування, 6, 20, 22 — гайки, 7 — фланець, 8 — ніпель дистилятора, 9 — ніпель живлення, 10 — конденсаційна камера, 12 — трубка, 13 — патрубок, 14 — кожух, 15 — трубка зливний, 16 — ніпель, 17 — зрівнювач; 18 — електронагрівальний елемент, 19 — кран зливний, 21 — втулка, 24 — кабель від сітки до автомата, 25 — автомат, 26 — кабель від автомата до пускача «ЕП-41», 27 — кабель для живлення реле «ІКС-2Н», 28 — електричний пускач «ЕП-41», 29 — катушка пускача «ЕП-41», 30 — нормальні відкриті контакти «ЕП-41», 31 — нормальні закриті контакти «ЕП-41», 32 — провід з нормальними відкритими контактами реле «ІКС-2Н», 33 — провід, 34 — реле «ІКС-2Н», 35 — провід для заземлення, 36 — електропровід, 37 — опір.

При закінченні подачі або зменшенні напору вода перестає постуپати в дистилятор. Струмінь води із зливної трубки 15 переривається, що приводить до розмикання кола живлення реле «ІКС-2Н» 34. В свою чергу розривається коло живлення катушки пускача 29, який виключається. Струм більше не поступає в нагрівальні елементи 18 дистилятора.

Надалі включення дистилятора буде автоматичне. Опір 37 служить для зниження напруги з 220 до 127 в, так як реле «ІКС-2Н» живиться напругою 127 в. Кабель 24 слугує для живлення всієї апаратури від сітки 220 в.

Зливна трубка повинна бути обрізана так, щоб вона знаходилась вище зливного відсіку, бо при припиненні подачі води остання закипає, попадає на електрод, через що реле «ІКС-2Н» не відключається. Кришка із зливного відсіку знімається.

ПРО РОБОТУ БЮРО ПО РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ТА ВИНАХІДНИЦТВУ

Г. П. КЕЙДА

(Голова бюро по раціоналізації та винахідництву аптеокуправління Донецького облздорозвідділу)

На підставі рішень ХХII з'їзду КПРС та наступних Пленумів ЦК КПРС про всеобічне прискорення темпів технічного прогресу в Донецькій області все ширше розгортається робота в галузі технічного про-

гресу з метою забезпечення дальнішого піднесення народного господарства і добробуту населення Союзу РСР.

Успішному виконанню завдань, поставлених перед аптечними працівниками, сприяє впровадження в роботу аптечних установ раціоналізаторських пропозицій. Серед аптечних працівників є чимало передовиків, які приділяють велику увагу питанням малої механізації, полегшення праці, поліпшенню якості продукції та ін.

Для поліпшення раціоналізаторської роботи та широкого впровадження нових методів праці в аптечні установи Донецьким аптекоуправлінням в серпні 1960 року було створено бюро по раціоналізації та винахідництву, до складу якого ввійшло 13 чоловік. Члени бюро розробили та направили в аптечну мережу звернення до всіх аптечних працівників із закликом ширше розгорнути боротьбу за впровадження всього нового, раціонального в практику роботи аптечних установ. Одночасно із зверненням був розісланий список тем, над якими рекомендовано працювати окремим аптечним установам.

У відповідь бюро одержало багато листів з раціоналізаторськими пропозиціями з різних аптечних установ області, зокрема, з аптек № 2, 248 м. Донецька, 3, 8 м. Макіївки, 145 м. Харцизька, 238 м. Жданова, аптек лікарні заводу ім. Кірова м. Макіївки, лікарні ім. Калініна м. Донецька, галенових лабораторій м. Донецька та Артемівська та ін. На своїх засіданнях бюро щомісячно розглядає одержані матеріали. Найбільш цікаві пропозиції, які мають практичне значення, випускаються у вигляді інформаційних листків, до яких додається короткий опис та креслення, і надсилаються в аптечну мережу для ознайомлення та впровадження в практику роботи аптек.

За період своєї роботи бюро по раціоналізації та винахідництву провело два місячники по збору раціонізацій.

Особливо широке розповсюдження набули раціонізації аналітика аптеки лікарні донецького заводу ім. Кірова О. О. Нікітенко про фільтрування розчинів через закриті фільтри з допомогою вакуума та під силою власного тиску (таке фільтрування впроваджене в аптекі лікарні заводу ім. Кірова та аптеках № 2, 137, 204, 227, 248 та ін.); використання банок з мітками для виготовлення розчинів об'ємним методом (впроваджено в аптеках лікарень заводу ім. Кірова, № 12 та аптеках № 137, 104, 227 та ін.); про установку для фільтрування напаштирного спирту в умовах аптеки (впроваджено в аптекі лікарні заводу ім. Кірова і аптеках № 2, 22 та ін.). Пропозиція т. Нікітенко щодо герметичної укупорки ін'єкційних розчинів сприяла впровадженню в роботу ряду аптек області багатьох різновидностей закупорювальних машинок для закатки флаконів різної місткості.

Цікаві також пропозиції керуючого аптекою № 8 м. Макіївки про захисні козирки на робочому місці рецептара (впроваджено в аптеках № 2, 8, 55, 104, 166, 227, 329 та ін.) та удосконалення для прискорення розвантаження товарів по східцях (впроваджено в аптеках № 3, 8, 220 та ін.).

Керуюча аптеки № 248 З. А. Дударева запропонувала нову форму інформації населення та лікувальних закладів про дефектуру аптеки та інших аптек міста (впроваджено в аптеках 2, 130, 248 та ін.).

Велика робота по механізації та раціоналізації трудомістких процесів у галенових лабораторіях проведена директором галено-фасувальної лабораторії м. Донецька В. О. Пташинським. Ним впроваджена подача спирту з підвалу безпосередньо до цеху з допомогою електромотора, механічна електромішалка для приготування розчинів, апарат з водяною рубашкою для розтоплення смолки та інше.

В Артемівській галено-фасувальній лабораторії за ініціативою С. С. Лати механізовано розвантажувальні роботи, виготовлення мазей, подрібнення цукру та інших порошків, ручний прес для віджиму

жміхів у настойках, впроваджено ліпетку для збору проб розчинів в умовах галенової лабораторії, електробур для розріхлення твердих препаратів, механічний перекидувач та фіксатор кута повороту перколятора, електричну мішалку, а також удосконалено таблеткову машинку і технологію виготовлення розчинів заліза III-хлориду та ін.

У зв'язку з великою жорсткістю питної води в Донбасі дистиллятори Д-1, які випускає наша промисловість, дуже швидко псуються, що змусило нас шукати шляхи продовження строку їх використання.

Велике поширення одержала пропозиція про заміну існуючих електродів на вугільні та металеві.

Керуючий аптеки № 238 П. І. Хаустов запропонував застосувати поплавкову камеру, яка захищає елементи дистиллятора від перегріву, що сприяє продовженню строків користування кубом.

З метою полегшення праці, а також усунення попадання зайвих пакувальних матеріалів до аптечних установ при бюро по раціоналізації та винахідництву була організована комісія, яка займалась питанням виготовлення та застосування контейнера для перевозки медикаментів із складу до аптек. Перший дослідний зразок був трохи громіздким, що заважало в роботі. Тепер же видозмінена модель здана на виготовлення для випробування.

Роботі бюро по раціоналізації і винахідництву допомагають багато аптечних працівників. Одні, як тт. П. Г. Чухно, Є. П. Прокоф'єва та ін., надсилають свої пропозиції, інші (тт. П. В. Коваленко, Г. Т. Хорунжа, Є. І. Карбоненко, С. І. Брук, Ю. В. Біанго, О. В. Гнатушенко) допомагають впроваджувати ці пропозиції в практику.

Члени бюро і надалі спрямовуватимуть свою роботу так, щоб раціоналізаторська думка продовжувала сприяти поліпшенню лікарського обслуговування населення Донбасу.

КАДРИ

УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

А. Ю. ГУЦ

(Аптека № 71 м. Миргороди Полтавської області)

За призначенням Полтавського облздраввідділу я разом з іншими курсантами на протязі чотирьох місяців — з 26.VIII по 27.XII 1963 р. удосконалював свої знання по циклу керуючих аптек на курсах удосконалення провізорів при Київському інституті удосконалення лікарів. Під час навчання на курсах ми впевнилися у тому, що підвищувати кваліфікацію, виходячи з сучасних досягнень науки, необхідно кожному фармацевту. Адже багато провізорів, особливо тих, хто працює в сільських місцевостях, віддалених від центрів, не мають можливості систематично стежити за швидким розвитком і досягненням фармацевтичної науки.

Незважаючи на короткий строк навчання, пройдений курс дав нам багато нових знань, що ми їх застосуємо в практичній роботі. Наприклад, ми дізналися про виготовлення стійких на протязі тривалого часу концентратів, а також очних крапель на 2% водному розчині борної кислоти, що вміщує 0,2% левоміцетину. Останні можуть зберігатися на протязі 3 місяців. Це дуже зручно, бо очні краплі в аптечній практиці приходить виготовляти часто.

У практичній роботі також можна скористатися запропонованим ЦНДАЛ методом про приготування стерильного настою алтейного кореня з стабілізатором 0,1% бензоату натрію, який не втрачає своїх лікувальних властивостей більше двох років. Заслуговує на увагу також детальне ознайомлення з рефрактометричним методом визначення спирту в настойках.

Велике значення в правильній організації роботи аптеки має облік і звітність. Деякі знання з цієї дисципліни курсанти набули ще під час навчання в інститутах. Виходячи з цього, завдання курсів полягає в розширенні і закріпленні цих знань, тобто, щоб, закінчивши курси, кожний керуючий аптеки міг вільно орієнтуватися в бухгалтерській справі. Однак згідно з навчальним планом на цю важливу тему відводиться усього 50 годин — 44 практичні і 6 лекцій. Ми вважаємо, що кількість годин по цьому питанню слід значно збільшити.

З метою поліпшення занять по обліку і звітності корисно було б заготовляти необхідні бланки звітів, балансів, касових операцій і т. д., щоб кожний курсант цикла керуючих аптеками міг би скласти повний звіт по умовних показниках аптеки, бо на практиці нерідко буває так, що керуючі аптек, підписуючи бухгалтерський звіт, мають слабке уявлення про деякі показники. На складання такого звіту необхідно відвести по меншій мірі 20 годин. Викладач повинен будувати заняття

так, щоб курсант починав це заняття із звіту денної роботи аптеки і закінчував річним звітом.

Важливим предметом в курсі підвищення знань керуючих аптек є організація аптечної справи. Для керуючих аптеками і їх заступників це є одним з основних предметів, від знання якого залежить правильна організація аптечної справи в аптечних установах. Одразу ж відмітимо, що було б доцільним на циклі керуючих аптек збільшити кількість годин на організацію фармацевтичної справи.

Нема сумніву, що кожна аптечна установа вносить щось нове в практику роботи і цей досвід повинен бути переданий іншим аптекам. Багато корисного дає курсантам відвідування зразкових аптек міста Києва. Кожний курсант, відвідавши ці аптеки, побачив тут багато нового, цікавого, що можна використати в роботі аптеки, якою він керує.

На курси при Київському інституті удосконалення лікарів з'їжджаються провізори багатьох республік Радянського Союзу. Було б цікаво і корисно заслухати цілим курсом кількох товаришів про організацію аптечної справи в аптеках інших республік, обмінятись досвідом роботи. Для цього керуючим аптеками можна запропонувати написати звіти на тему: «Організація праці районної аптеки і аптечних установ району», а рецептарам і аналітикам — про організацію роботи рецептарів або аналітиків в аптеках, де вони працюють, в масштабі району і т. д.

На нашу думку, було б доцільно дещо змінити форму проведення практичних занять. Викладачі на практичних заняттях повинні не тільки опитувати курсантів, а й консультувати їх, пояснювати незрозумілі теми, добиватися того, щоб у кожного не залишилося ніяких незрозумілих питань.

Звичайно, на курси удосконалення провізорів приїжджають курсанти різного віку, з різним строком після закінчення інститутів, а через це і з різним рівнем знань. У зв'язку з цим було б зручно, щоб курсантів окремих циклів поділяли на декілька груп згідно з періодом після закінчення інституту, наприклад I група — до 10 років, 2 — від 10 до 20 років, 3 — понад 20 років після одержання вищої освіти.

На протязі року на курсах удосконалення підвищують кваліфікацію близько 200 чоловік, а це число для України дуже невелике. Ми вважаємо, що курси удосконалення провізорів потрібно розширити з тим, щоб кожний провізор міг побувати на курсах удосконалення після 5 років практичної роботи в аптекі.

НАУКОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ТОВАРИСТВО

ІV ОБЛАСНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ ФАРМАЦЕВТІВ ДОНЕЧЧИНИ

М. Ф. ІВАНИЦЬКА

(Голова правління Донецького наукового фармацевтичного товариства)

13—14 січня 1964 р. в м. Донецьку відбулась IV науково-практична конференція фармацевтів, організована правлінням Донецького наукового фармацевтичного товариства.

У роботі конференції взяли участь понад 350 аптечних працівників, представники партійних, радянських і профспілкових організацій, медичної громадськості, Українського наукового фармацевтичного товариства і гостей з Литовської, Латвійської республік, а також Псковської, Львівської, Черкаської областей. У приміщенні, де відбувалася конференція, на стендах і діаграмах були показані досягнення аптечної справи УРСР і Донецької області, а також організовані виставки нових препаратів, лікарських рослин Донбасу, реклами на санітарно-освітні теми, фармацевтичної літератури та ін. Провізором Ляшенко був продемонстрований документальний фільм про впровадження раціоналізаторських пропозицій в практику роботи аптечних установ Донбасу.

На конференції було заслухано 26 доповідей на наукові і практичні теми. Вступним словом конференцію відкрила завідуюча Донецького обласного відділу охорони здоров'я Є. А. Бабенко.

Тов. Бабенко Є. А. відмітила успіхи, досягнуті колективами медичних і фармацевтичних працівників області, доповіда про поставлені перед ними завдання, вказала на велике значення впровадження в практику роботи найновіших досягнень медичної науки.

Аптечні установи області набули певного досвіду в питанні малої механізації трудомістких процесів, що сприяє значному поліпшенню лікарського обслуговування лікувально-профілактичних закладів і населення.

Інспектор по кадрах аптекоуправління Л. С. Оборотова в доповіді «Про роботу колективів комуністичної праці — шкіл передового досвіду» детально зупинилась на тих досягненнях, яких добились колективи аптечних установ, що змагаються за звання колективів комуністичної праці.

Багато уваги було приділено на конференції новим формам лікарського обслуговування в аптечних установах, культурі і етиці, моральному обличчю радянського фармацевта.

Керуюча аптечкою № 75 м. Курахове К. С. Алексєєва зробила цікаву доповідь на тему «Заповіти аптечного працівника». Керуючий районною аптечкою № 50 м. Червоноармійська Л. С. Сипко поділився досвідом роботи районної аптеки. В своїй доповіді тов. Сипко зупинився на організаційно-методичному керівництві і контролі за роботою всіх аптек району.

I. A. Романенко, керуючий районною аптекою № 25 В.-Новоселківського району, в доповіді «Сільська аптека та її роль в лікарському обслуговуванні населення» показав, як сільська аптека разом з мережею аптечних пунктів здійснює весь комплекс лікарського обслуговування лікувально-профілактичних закладів і населення, яку допомогу подають аптеки-шефи з міста сільським аптекам.

У своїй доповіді керуюча контрольно-аналітичної лабораторії м. Артемівська А. О. Ненько висвітлила роботу бригад громадського контролю. Наслідуючи прекрасний приклад передових аптечних колективів країни, працівники ряду аптек Артемівського відділу аптекоуправління створили у себе бригади громадського контролю, які, перевіряючи аптеки, цікавляться всіма видами робіт, чим сприяють усуненню всіляких недоліків і впровадженню передового досвіду. Бригади громадського контролю аптек дають можливість збільшити штат контрольно-аналітичних лабораторій.

Аналітик аптеки лікарні заводу ім. Кірова міста Макіївки О. О. Нікітенко в доповіді «Про механізацію трудомістких процесів в аптекі» розповів про впровадження ряду раціоналізаторських пропозицій, які сприяють поліпшенню технології приготування ліків, а також прискоренню їх відпуску.

З великою увагою присутні заслухали доповідь професора Л. Я. Губерграца «Про застосування кортикостероїдних гормонів при захворюванні органів травлення». Кортикостероїдні препарати вживаються при ряді захворювань органів травлення. За допомогою цих препаратів можна регулювати не тільки процес обміну, а й діяльність ряду внутрішніх органів. Саме це дало можливість використати дані гормони для регуляції порушення діяльності органів травлення. При застосуванні цих препаратів необхідно стежити за змінами, які відбуваються в організмі.

Доцент Г. Я. Кац в своїй доповіді поділився досвідом застосування серцевих глікозидів для лікування хворих з недостатністю кровообміну різного походження.

Велике практичне значення для аптечних працівників мали доповіді директора Донецької галено-фасувальної лабораторії тов. Пташинського «Про механізацію в галеновому виробництві», рецептара аптеки № 2 міста Донецька тов. Земляної «З досвіду роботи рецептара», асистента аптеки № 222 міста Донецька тов. Криволапової «З досвіду роботи асистента» та інші.

Голова бюро раціоналізації і винахідництва тов. Г. П. Кейда в доповіді «Про роботу бюро раціоналізації і винахідництва» зупинилась на тих раціоналізаторських пропозиціях, які сприяли впровадженню малої механізації, удосконаленню організації праці і поліпшенню якості ліків.

Усі доповіді викликали у делегатів конференції великий інтерес.

У дебатах по доповідях взяли участь практичні працівники з бригад громадського контролю, керуючі аптечних установ.

Від Українського наукового фармацевтичного товариства виступила директор Центральної науково-дослідної аптечної лабораторії ГАПУ МОЗ УРСР тов. Бушкова. З доповідями виступали також представники головних аптечних управлінь України (т. Кравченко), Литви (т. Каракеюте), Латвії (т. Плевніце), заступник керуючого Львівським аптекоуправлінням т. Коломійцева і заступник керуючого Псковським аптекоуправлінням т. Вайнер. Доповідачі внесли ряд цінних пропозицій, спрямованих на поліпшення організації аптечної справи області.

Окремим аптечним працівникам за раціоналізаторські пропозиції і впровадження їх в практичну роботу аптек Обкомом профспілки медичних працівників були вручені почесні грамоти і наказом по облас-

ному відділу охорони здоров'я була оголошена подяка і виділені грошові премії.

Учасники конференції прийняли звернення до всіх аптечних працівників Донецької області.

IV Науково-практична конференція фармацевтів Донеччини принесла велику користь учасникам конференції і сприяла підвищенню знань аптечних працівників та впровадженню передового досвіду роботи в практику аптечних установ, що в свою чергу приведе до дальнього поліпшення лікарського обслуговування трудящих індустріального Донбасу.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Птимал (Ptimalum). До складу одного драже птималу входить 0,25 г 3,5,5-триметилоксазолідин-2,4-діону.

Завдяки тому, що препарат знижує збудження кори головного мозку і послаблює судороги, його застосовують при специфічному захворюванні *petit mal*, а також при психічних судорожних приступах. Характерно, що препарат краще впливає на хворих молодшого віку. Принципення вживання препарату не викликає збільшення кількості припадків, як це буває після прийому барбітуратів.

Птимал слід призначати в таких дозах: для немовлят — по одному драже; від 2 до 4 років — 2 драже; після 5 років — 3 драже; дорослим — 3—4 драже на добу. Як правило, припадки зникають після 1—4 тижнів лікування, часом навіть після прийому кількох драже. Якщо кількість припадків не зменшується після 3—4 тижнів лікування, дозу слід збільшити. Трапляються випадки, коли після призначення препарату у хворого спостерігається світлобоязнь, внаслідок чого інколи хворий повинен носити темні окуляри. У дітей часом після прийому птималу буває екзема, яка зникає після того, як препарат перестають вживати.

Птимал випускається у драже по 0,25 г підприємствами Угорської Народної Республіки, м. Будапешт.

Ратиндан являє собою суміш отруйної речовини дифенацину з нейтральним наповнювачем (крохмалем) у співвідношенні 1 : 200, що відповідає наявності дифенацину в препараті 0,5% до загальної ваги. Сами діюча речовина дифенацин (2-дифеніл-ацетил-індандіон-1,3) має вигляд світло-жовтих кристалів, нерозчинних у воді.

Ратиндан призначається для знищення гризунів. Для приготування отруйних принад ратиндану беруть 3% від ваги приманки. Як харчову основу можна використати роздріблений хліб, кашу з рослинною олією або м'ясом, борошно та інші продукти. Застосовують препарат також для опилення води і нір гризунів.

Діючи повільно, ця отрута при повторному введенні в організм на-громаджується, тому для принад застосовують малі дози препарату — 0,01%. Поїдаючи принад з ратинданом, пацюки гинуть через 5—8 днів.

Для домашніх тварин препарат майже безпечний.

Ратиндан зберігається з обережністю, окремо від інших речовин (під замком) в сухому місці, на протязі довгого часу не втрачаючи своїх отруйних властивостей.

Церебролізин. Являє собою гідролізат свіжого мозку, який одержують шляхом направленого розщеплення із свіжої мозкової тканини. Препарат містить у водному розчині складові елементи білків мозку, головним чином основні амінокислоти.

Важливу роль у терапевтичній дії препарату відіграють фізіологічно-оптимальні кількісні співвідношення між амінокислотами, так званий «амінокислотний зразок». Справа в тому, що навіть більші дози амінокислот, але в другому співвідношенні не дають бажаного результату, що підтверджується клінічними дослідженнями.

Застосовується церебролізин головним чином при функціональному послабленні мозку різного походження, а саме: після струсу мозку, постенцефалічних симптомів, при стані нервового виснаження і недостатності, розладі здібності концентрації і спостереження різного походження, при порушенні розвитку розуму у дітей в легкому стані, як допоміжний засіб при вегетативних функціональних розладах, які лежать в основі органічних захворювань, а також як допоміжний засіб при лікуванні «малих приступів» епілепсії (*petit mal*), короткочасні втраті свідомості і нарколепсії.

Церебролізин призначають по 1—2 ампули через 1—2 дні внутрішньом'язово або в вену. У важких випадках препарат призначають щоденно, тоді як у легких випадках досить зробити 10—15 ін'екцій. При важких захворюваннях рекомендується кілька курсів.

Препарат випускається в ампулах по 1 мл фармацевтичною фабрикою Гамельн ГМБГ (Франція).

ЛІТЕРАТУРА

1. Аннотация по применению препарата птимал, Венгерская Народная Республика.— 2. Аннотация по применению препарата ратиндан, Новые дезинфекционные, дезинсекционные и дератизационные средства, Медгиз (для ВДНХ), 1962.— 3. Аннотация по применению препарата церебролизин, Франция.

I. M. КРАВЧЕНКО

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

Наказом по МОЗ СРСР від 31 січня 1964 р. № 40 при Міністерстві охорони здоров'я Союзу РСР створено головне управління по продажу, монтажу і ремонту медичної техніки «Союзмедтехніка» на господарському розрахунку.

* * *

З метою поліпшення технічного обслуговування закладів охорони здоров'я і більш ефективного використання медичної техніки наказом по МОЗ УРСР від 10.III 1964 р. № 114 при Міністерстві охорони здоров'я УРСР створено госпрозрахункове управління по продажу, монтажу, ремонту медичної техніки та наданню технічної допомоги установам охорони здоров'я в освоєнні цієї техніки «Укрмедтехніка».

На зазначене управління покладені обов'язки:

- визначення потреби установ охорони здоров'я в медичних апаратах, пристроях, обладнанні і інструментах;
- забезпечення установ охорони здоров'я виробами медичної техніки та організація продажу її через спеціалізовані магазини;
- організація монтажу і ремонту медичного обладнання, включаючи гарантійний ремонт та технічну допомогу закладам охорони здоров'я в освоєнні і використанні техніки, а також нагляд за її експлуатацією.

Цим же наказом дозволено організовувати в м. Донецьку, Одесі, Львові, Харкові міжобласні відділення «Медтехніки» з організацією при них складів. Крім того, дозволено організовувати один республіканський склад «Укрмедтехніка».

Зазначенним наказом у підпорядкування «Укрмедтехніки» і її міжобласних відділень передано 34 аптекарські магазини по продажу медичної техніки, 45 магазинів по продажу окулярів, 5 оптичних майстерень, що раніше перебували у підпорядкуванні аптечним управлінням відділів охорони здоров'я облвиконкомів, та 21 майстерню по ремонту медичної техніки, що були підпорядковані здоровівідділам облвиконкомів.

* * *

Наказом по Міністерству охорони здоров'я УРСР від 25 березня 1964 р. № 139 оголошенні нові штатні нормативи адміністративно-господарського персоналу госпрозрахункових аптек.

Цим же наказом запропоновано протягом двох місяців перереєструвати у фінансових органах як існуючі, так і нові штати (у відповідності з уstanовленими цим наказом штатними нормативами). Крім того, повідомлено, що штати адміністративно-господарського персоналу аптек відповідно до типових штатів в межах встановлених витрат обігу по фонду заробітної плати, а також переведення аптек у вищі категорії здійснюється виконкомами обласних Рад депутатів трудящих.

* * *

МОЗ Союзу РСР своїм листом від 7 грудня 1963 р. № 06-14/77 на адресу міністерств союзних республік і їх головних аптечних управлінь повідомило, що преміальний аптечним працівникам за виконання і перевиконання плану товарообороту і виробництва необхідно нараховувати як по основній, так і по сумісницькій посаді.

Пункт № 13 інструктивних вказівок по застосуванню положення про преміювання аптечних працівників за виконання і перевиконання планів, затверджених МОЗ СРСР 5 серпня 1950 р., втратив силу.

* * *

МОЗ УРСР видало наказ від 24 грудня 1963 р. № 650 «Про поліпшення роботи галено-фасувальних підприємств аптекоуправлінь обласних відділів охорони здоров'я».

Наказом накреслено ряд заходів, спрямованих на поліпшення роботи галено-фасувальних лабораторій, а також визначена номенклатура лікарських засобів, які повинні вироблятися цими підприємствами. Особливу увагу звернуто на необхідність виробництва настоїв з місцевої сировини та на фасування лікарських форм.

* * *

МОЗ СРСР видало наказ від 31 січня 1964 р. № 41 про проведення підвищення кваліфікації фармацевтів. Згідно з наказом за фармацевтичними працівниками, які командуються на курси вдосконалення при вищих медичних, фармацевтичних учи-вих і науково-дослідних закладах, а також на курси удосконалення фармацевтів при середніх медичних і фармацевтичних учи-вих закладах і закладах охорони здоров'я, зберігається:

- a) заробітна плата по основній роботі;
- b) крім того, іногороднім фармацевтичним працівникам сплачується вартість проїзду в обидва кінці, добові за час перебування в дорозі в розмірі, установленому для оплати службових відряджень;
- c) іногороднім фармацевтичним працівникам, що навчаються в зазначених інститутах, на факультетах і курсах, під час навчання сплачується стипендія: фармацевтам з вищою фармацевтичною освітою — 30 крб. на місяць, з середньою — 15 крб. на місяць за умови, коли зарплата не перевищує 100 крб. на місяць;
- d) витрати, пов'язані з проведеним зазначених заходів, слід відносити на витрати обігу відповідних аптечних управлінь.

У відповідності до зазначеного наказу МОЗ УРСР видало наказ № 78, за яким всі аптекоуправління щомісяця повинні надсилати курсантам стипендію разом з заробітною платою; вартість проїзду і добові за час нахождення в дорозі видавати, одержавши від них звіт після повернення з курсів.

ПАМ'ЯТІ Л. М. СОЛЬЦ

25 липня 1963 р. на 67 році життя померла завідуюча Харківської контрольно-аналітичної лабораторії Лія Манівна Сольц.

Свою трудову діяльність Лія Манівна почала аптечною ученицею в 1916 р. Працюючи асистентом, рецептаром, вона разом з тим навчалася заочно у фармацевтичному інституті, який закінчила у 1930 році. Після закінчення інституту Л. М. Сольц працювала в аптекі, а потім в інституті експериментальної фармації.

У 1932 р. вона прийшла в Харківську контрольно-аналітичну лабораторію, де працювала майже все життя спочатку аналітиком, потім науковим працівником, завідуючу науковим відділом лабораторії і, нарешті, завідуючу лабораторії. Починаючи з 1932 р., Лія Манівна почала друкувати наукові статті з питань методів контролю препаратів та їх кількісного визначення в лікарських сумішах. За період своєї трудової діяльності Л. М. Сольц написала та надрукувала близько 30 наукових робіт у галузі дослідження, виготовлення та зберігання лікарських препаратів. Під час Великої Вітчизняної війни (1941—1945 рр.) Л. М. Сольц працювала у Башкирській контрольно-аналітичній лабораторії, де продовжувала наукову роботу разом з проф. Я. А. Фіалковим. У цей період нею був розроблений рефрактометричний метод кількісного визначення ряду препаратів і лікарських сумішей, що має велике значення для всіх фармацевтичних працівників аптечних установ при проведенні контролю ліків.

З листопада 1943 р. Лія Манівна очолила Харківську контрольно-аналітичну лабораторію, де проводила велику роботу по організації контрольно-аналітичних пунктів в області та по боротьбі за поліпшення якості аптечної продукції.

Ініціативна та вимоглива до себе і до інших, Лія Манівна віддала багато сил і енергії боротьбі за поліпшення якості аптечної продукції. Нею розроблено ряд показів та інструкцій з питань якості. Вона була ініціатором письмового контролю в аптеках.

Харківська контрольно-аналітична лабораторія під керівництвом тов. Сольц Л. М. стала науково-консультаційним центром для всіх фармацевтів області. Протягом багатьох років на базі контрольно-аналітичної лабораторії проводилися один раз на тиждень заняття наукового фармацевтичного гуртка для працівників аптек, так звані «п'ятниці», де вони могли одержувати відповіді на всі питання практичного і наукового характеру з аптечної справи, навчалися роботі з рефрактометром тощо.

Будучи членом правління Наукового фармацевтичного товариства, Л. М. Сольц брала активну участь у роботі Товариства, приділяючи багато уваги підготовці кадрів.

Лія Манівна відзначалася глибоким знанням своєї справи, високою принциповістю, чесністю та працездатністю, вона уміло поєднувала все нове з фармацевтичної науки з практичною роботою в аптеках і користувалася загальною пошаною, великим авторитетом та любов'ю товаришів по роботі.

Ми назавжди збережемо світлу пам'ять про Лію Манівну Сольц в наших серцях.



КОЛЕКТИВ ЛАБОРАТОРІЇ

ЗАПОРІЗЬКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНСТИТУТ**О Г О Л О Ш У Е**

**прийом студентів на 1964 — 1965 учбовий рік
на стаціонарний і заочний факультети**

СПЕЦІАЛЬНІСТЬ — ФАРМАЦІЯ

На заочний факультет приймаються тільки особи, які мають закінчено середню фармацевтичну освіту і стаж роботи по фармацевтичній спеціальності не менше 2 років.

Прийом документів до 31 липня.

Вступні іспити: на стаціонарний факультет — з 1 по 20 серпня, на заочний факультет — з 10 по 30 серпня з хімії (усно), фізики (усно), російської або української мови та літератури (твір).

Заяви подаються на ім'я ректора інституту з зазначенням факультету і доданням документа про середню освіту або диплома (в оригіналі), автобіографії, виписки з трудової книжки, завіроної керівником підприємства або установи, а для колгоспників — виписки з колгоспної книжки, завіроної правлінням колгоспу, з зазначенням у ній виробітку встановленого для даного колгоспу мінімуму трудоднів за кожний рік з попередніх 2 років до вступу в інститут; характеристики-рекомендації, підписаної керівником установи і представниками громадських організацій, медичної довідки (форма № 286), 6 фотокарток, довідки з місця проживання. Пашпорт, військовий білет або приписне свідоцтво пред'являються особисто.

Строк навчання — 5 років.

Гуртожитком і стипендією студенти забезпечуються на загальних підставах.

Документи надсилали на адресу: м. Запоріжжя-41, вул. Мінська, 10, Фармінститут, приймальна комісія, телефон 50-05.

Р е к т о р а т