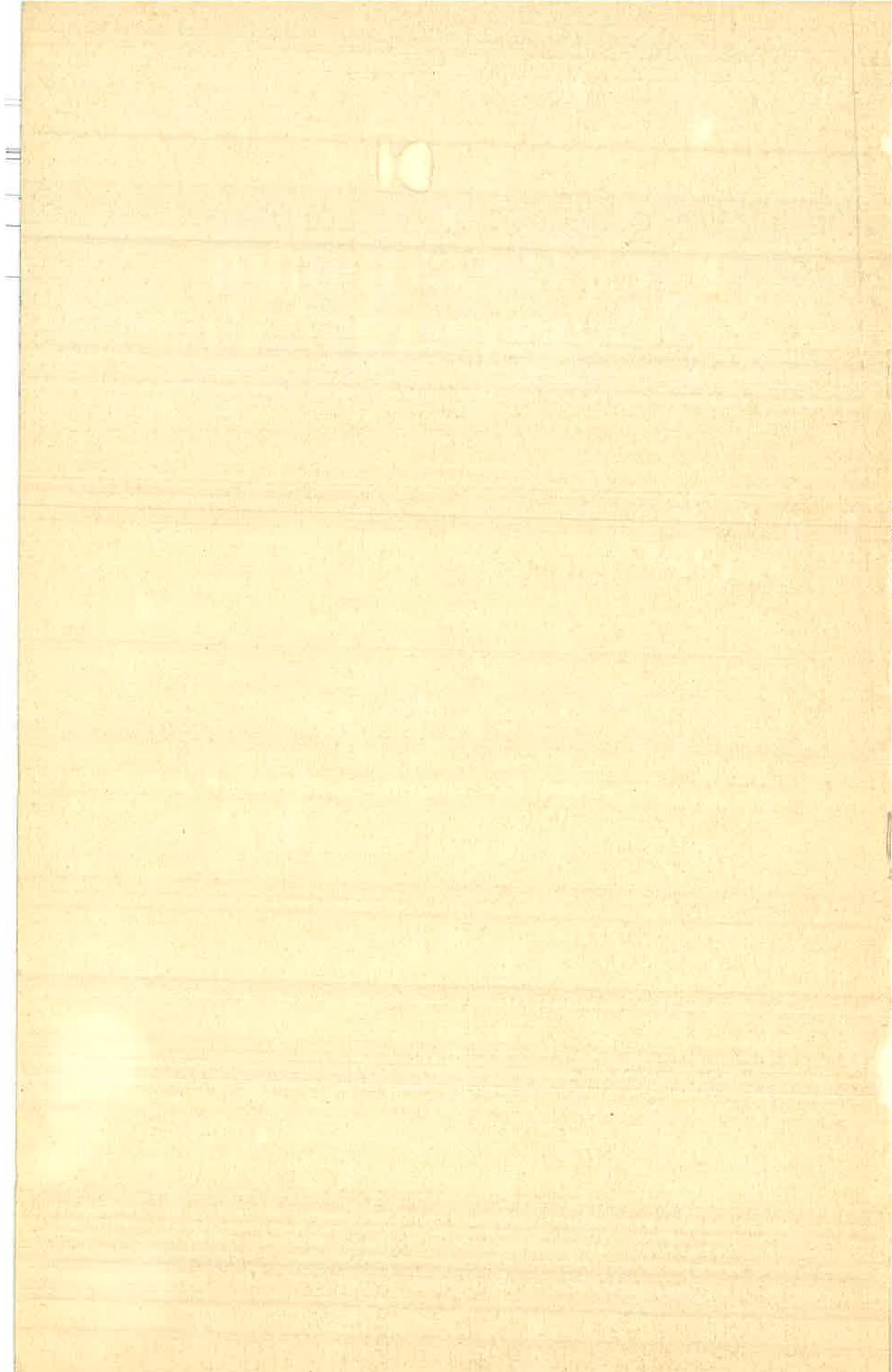


# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1

1966

ВИДАВНИЦТВО  
„ЗДОРОВ'Я“



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

*І. М. ГУБСЬКИЙ (редактор),  
М. М. БУШКОВА, Г. А. ВАЙСМАН (заст. редактора),  
Т. В. ЗІНЧЕНКО, Г. П. ПІВНЕНКО, П. В. РОДІОНОВ  
(заст. редактора), М. М. ТУРКЕВИЧ, Р. С. ШПАК  
(відповідальний секретар).*

РІК ВИДАННЯ — 21-й

№ 1

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»  
Київ — 1966

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

|                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| АНГАРСЬКА М. А. (Харків)            | КРАМАРЕНКО В. П. (Львів) |
| БАРТОЛОМЕЄВ Ю. В. (Дніпропетровськ) | МАКАРЕНКО П. М. (Харків) |
| БОРИСЮК Ю. Г. (Харків)              | МІНІОВИЧ І. О. (Київ)    |
| ДЬЯЧЕНКО Т. Л. (Київ)               | ПУШКУЦА К. Д. (Київ)     |
| ЄНА М. Г. (Київ)                    | РОДИНА М. С. (Київ)      |
| ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк)           | СКВИРСЬКА Л. С. (Київ)   |
| КОРЖ Є. Г. (Київ)                   | ТКАЧУК М. І. (Київ)      |
| КРИВЕНЧУК П. Є. (Запоріжжя)         | ЧЕРКЕС О. І. (Київ)      |
|                                     | ШЕВЧУК О. І. (Київ)      |

«Фармацевтический журнал»

(на українском языке)

Літредактор Т. К. Семенюк

Техн. редактор Г. С. Дерев'яно

Здано до набору 9.XII 1965 р. Підписано до друку 9.II 1966 р. Формат паперу 70 × 108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,22. Обліково-видавничих арк. 9,32. Тираж 10383. БФ 05160. Зам. К-294. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон Б 4-35-02

Київська обласна друкарня, вул. Леніна, 19.

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АЗОЛІДИНУ З МОЖЛИВОЮ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ

В. Г. ЗУБЕНКО, С. М. ГИЖА

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

### V. 4, 5 (2', 3')-ХІНОЛІЛПОХІДНІ 2-АЦИЛІМІНОТІАЗОЛІДИНУ

Одним з класичних методів синтезу хіноліну і його похідних є реакція, яка базується на конденсації *o*-амінобензальдегіду із сполуками, що вміщують у своїй структурі угруповання  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ . Такого типу реакцію провів вперше Фрідлендер в 1882 р., одержуючи хінолін при конденсації *o*-амінобензальдегіду з ацетальдегідом у присутності гідроксиду натрію (1). Закривання хінолінового циклу за цим методом складається, без сумніву, з двох різних реакцій: 1) утворення основи Шіфа при взаємодії аміногрупи *o*-амінобензальдегіду з карбонільною групою альдегіду або кетону і 2) реакції конденсації типу Клайзена між альдегідною групою ароматичного альдегіду і  $\alpha$ -водневими атомами відповідного альдегіду або кетону.

Згадане вище угруповання атомів ( $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ) знаходиться не тільки в структурі альдегідів і кетонів, але і в цілому ряді сполук, які відносяться до групи азолідонів-4, наприклад, роданіні, тiazолідиндіоні-2,4, 2-тіогідантоїні, псевдотіогідантоїні та ін. Останнім часом похідні згаданих вище азолідонів-4 привертають до себе щораз більшу увагу дослідників з огляду на їх біологічну активність. Ці сполуки є також предметом досліджень, які проводяться на кафедрі фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту.

Метою даної роботи є дослідження реакції Фрідлендера на прикладі 2-ацилпохідних псевдотіогідантоїну — речовин, які були нами синтезовані і описані раніше (2, 3) і більшість з яких виявляє виразну гіпоглікемізуючу активність на експериментальних тваринах (4).

Перші спроби застосування реакції Фрідлендера для похідних азолідону-4 зробив у 1926 р. Гренахер із співпрацівниками (5), конденсуючи роданін та його 3-похідні з *o*-амінобензальдегідом. При цьому вони одержали ряд 4,5 (2', 3')-хінолілпохідних 2-тіотіазолідину і назвали їх хінродинами. Згадану реакцію Гренахер проводив у присутності таких водовідбирних засобів, як ацетатна кислота, ацетат натрію і ацетангідрид. При цьому реакція легко проходить з 3-заміщеними роданінами, а незаміщений роданін конденсується з *o*-амінобензальдегідом з утворенням 5-*o*-амінобензилденроданіну, який в згаданих умовах не циклізується до хінродину. Аналогічне явище спостерігали також Танасеску із співпрацівниками при конденсації *o*-амінобензальдегіду з псевдотіогідантоїном і тiazолідиндіоном-2,4 (6).

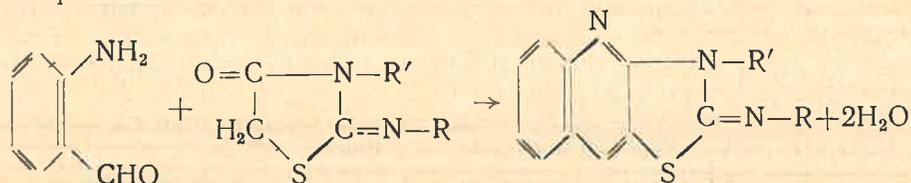
З наведеного огляду літературних даних можна зробити висновок, що реакція конденсації *o*-амінобензальдегіду з тiazолідонами-4 також

проходить у дві стадії, а її кінетика значною мірою залежить від впливу замінників тіазолідинового кільця на реакційну здатність карбонільної групи угруповання  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ .

Метою нашої роботи було дослідити вплив ацильної групи в положенні 2 молекули псевдотіогідантоїну на проходження реакції конденсації цих речовин з *o*-амінобензальдегідом та, по можливості, здійснити синтез 4, 5 (2', 3')-хінолілпохідних 2-ацилімінотіазолідину — речовин, які, на нашу думку, повинні також виявляти гіпоглікемізуючу активність.

Потрібний для проведення дослідів *o*-амінобензальдегід ми синтезували за методом Фрідлендера (1) шляхом відновлення *o*-нітробензальдегіду  $\text{FeSO}_4$  в аміачному середовищі. Вихідний *o*-нітробензальдегід був нами одержаний шляхом окислення *o*-нітротолуолу хромовим ангідридом у присутності ацетангідриду за методом Тіле і Вінтера (7). 2-Сульфацилпохідні псевдотіогідантоїну, а також їх 3-алкілзаміщені ми одержували шляхом ацилування псевдотіогідантоїну та його 3-алкілпохідних ароматичними сульфохлоридами у присутності піридину (2, 3). 2-Бензоіл-3-арилпохідні псевдотіогідантоїну були синтезовані конденсацією метилового ефіру монохлорацетатної кислоти з *N*-бензоіл-*N'*-арилпохідними тіосечовини (8). У свою чергу *N*-бензоіл-*N'*-арилтіосечовини одержували шляхом взаємодії бензоїлхлориду з роданідом амонію і конденсації утвореного бензоїлізотіоціанату з ароматичними амінами в середовищі безводного ацетону (9).

У результаті проведення попередніх спроб конденсації *o*-амінобензальдегіду з 2-ацилпохідними псевдотіогідантоїну виявилося, що реакція між цими сполуками проходить дуже легко і швидко. Конденсацію ми проводили в середовищі льодяної ацетатної кислоти і в присутності безводного ацетату натрію. При кип'ятінні реагуючі речовини швидко розчинялися, і через 10—15 хв. з розчину випадав кристалічний осад, як дуже важкорозчинний продукт реакції. Для завершення реакції суміш кип'ятили ще 3—4 години з доданням під кінець кількох крапель ацетангідриду. Виділені продукти виявилися бажаними 4, 5 (2', 3')-хінолілпохідними 2-ацилімінотіазолідину. Слід відмітити, що реакція проходила однаково легко і з добрим виходом (65—93% від теоретичного) як із заміщеними в положенні 3 2-ацилпохідними псевдотіогідантоїну, так і з незаміщеними. Реакцію конденсації можна представити таким хімічним рівнянням:



Таким способом ми одержали 12 4, 5 (2', 3')-хінолілпохідних 2-ацилімінотіазолідину, які наведені в таблиці.

Одержані сполуки являють собою майже білі кристалічні речовини, які не розчиняються у воді, ефірі, хлороформі і спиртах та дуже важко розчиняються при нагріванні в таких органічних розчинниках, як ацетатна кислота, ацетангідрид і діоксан.

Біологічна активність синтезованих нами речовин досліджується на кафедрах фармакології і мікробіології нашого інституту.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез 4, 5 (2', 3')-хінолілпохідних 2-ацилімінотіазолідину. Суміш 1,3 г (0,005 моля) 2-*n*-тосилпсевдотіогідантоїну, 0,6 г (0,005 моля) *o*-амінобензальдегіду, 1 г безводного натрію ацетату і 10 мл льодяної ацетатної кислоти кип'ятили в колбі із зворотним холо-

4, 5 (2', 3')-хінолілпохідні 2-ациліміногіазолідину

| R   | R'   | Вихід<br>(в %) | Т. топл.<br>(в градусах) | Сумарна формула   | Знайдено (в %) |      |       | Вирахувано (в %) |      |       |
|---|--|----------------|--------------------------|---|----------------|------|-------|------------------|------|-------|
|   |  |                |                          |   | C              | H    | N     | C                | H    | N     |
| <i>n</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> - | H-   | 81,2           | > 290                    | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 57,41          | 3,83 | 11,49 | 57,45            | 3,69 | 11,82 |
| <i>o</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> - | H-   | 78,6           | > 290                    | C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 57,63          | 3,75 | 11,83 | 57,45            | 3,69 | 11,82 |
| <i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -               | H-   | 93,5           | > 290                    | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl | 51,27          | 2,84 | 11,09 | 51,13            | 2,68 | 11,18 |
| <i>n</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> - | CH <sub>3</sub> -  | 76,1           | 255                      | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 58,73          | 4,21 | 11,32 | 58,52            | 4,17 | 11,38 |
| <i>n</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -                            | 68,5           | 233—235                  | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 59,47          | 4,59 | 11,09 | 59,52            | 4,47 | 10,96 |
| <i>n</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> - | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -                            | 65,4           | 194—196                  | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 60,54          | 4,53 | 10,92 | 60,75            | 4,33 | 10,63 |
| <i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -               | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> -                            | 93,3           | 212—215                  | C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl | 54,87          | 3,47 | 10,24 | 54,93            | 3,39 | 10,10 |
| <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -SO <sub>2</sub> -                  | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -                  | 85,8           | 180                      | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>    | 60,28          | 4,73 | 10,61 | 60,44            | 4,82 | 10,57 |
| <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CO-                                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -                            | 65,6           | > 290                    | C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>3</sub> S                               | 72,68          | 4,00 | 11,19 | 72,42            | 4,04 | 11,01 |
| <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CO-                                | <i>n</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 68,5           | > 290                    | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub> S                               | 73,12          | 4,17 | 10,47 | 72,90            | 4,33 | 10,63 |
| <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CO-                                | <i>m</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 64,9           | 288—290                  | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub> S                               | 72,79          | 4,57 | 10,56 | 72,90            | 4,33 | 10,63 |
| <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -CO-                                | <i>o</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | 66,2           | 265                      | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub> S                               | 72,75          | 4,49 | 10,67 | 72,90            | 4,33 | 10,63 |

дильником протягом 3 годин. При кип'ятінні вихідні продукти швидко розчинилися і розчин набув інтенсивно-червоного забарвлення. Після 10 хв. кип'ятіння з розчину випав кристалічний осад, а суміш змінила своє забарвлення на оранжево-жовте. Під кінець до суміші додали 5 мл ацетангідриду і кип'ятили її ще годину, після чого охолоджували, розводили водою, кристалічний осад відфільтровували і висушували. Вихід становив 1,4 г (81,2% від теоретичного). Продукт майже не розчиняється в ацетатній кислоті, ацетангідриді, діоксані і спиртах, легко розчиняється при нагріванні в піридині. Для аналізу одержану речовину очищали промиванням киплячим діоксаном і ацетатною кислотою. За даними елементарного аналізу одержана таким способом речовина відповідала 4,5 (2',3')-хіноліл-2-*n*-тосилімінотіазолідину. Температура топлення цієї сполуки вища за 290°.

Аналогічним способом ми одержали ще 11 4,5(2',3')-хінолілпохідних 2-ацилімінотіазолідину, незамішених і замішених у положенні 3 тіазолідинового кільця. Всі синтезовані нами сполуки наведені в таблиці. Вони являють собою кристалічні речовини майже білого кольору з високими температурами топлення, які не розчиняються у воді, мінеральних кислотах, а також у більшості органічних розчинників і дуже важко розчиняються при нагріванні в ацетатній кислоті, ацетангідриді і діоксані, легше — в піридині.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при конденсації *o*-амінобензальдегіду з 2-ацилпохідними псевдотіогідантоїну утворюються відповідні 4,5 (2',3')-хінолілпохідні 2-ацилімінотіазолідину.
2. Синтезовано 12 4,5 (2',3')-хінолілпохідних 2-ацилімінотіазолідину.

## ЛІТЕРАТУРА

1. P. Friedländer, Ber., 15, 2572 (1882).—2. В. Г. Зубенко, М. М. Туркевич, Фармацевтичний журнал, 1, 6 (1965).—3. В. Г. Зубенко, М. М. Туркевич, там же, 5, 3 (1965).—4. О. Я. Серєда, Збірник наукових праць ЛДМІ, 24, 1963, стор. 55—5. Ch. Gräpacher, A. Oiner, A. Klopfenstein, Helv. chim. Acta, 8, 883 (1925).—6. I. Tănăsescu, I. Denes, Ber., 90, 495 (1957).—7. J. Thiele, E. Winter, Ann., 311, 359 (1900).—8. I. A. Eberly, F. B. Dains, J. Am. Chem. Soc., 58, 2544 (1936).—9. F. B. Douglass, F. B. Dains, J. Am. Chem. Soc., 56, 1408 (1934).

Надійшла 18.V 1965 р.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛИДИНА С ВОЗМОЖНЫМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

В. Г. ЗУБЕНКО, С. М. ГИЖА

V. 4,5 (2',3')-хинолилпроизводные 2-ацилиминотиазолидина

## РЕЗЮМЕ

Установлено, что при конденсации *o*-аминобензальдегида с 2-ацилпроизводными псевдотиогидантоина, замещенными и незамещенными в положении 3, образуются с хорошим выходом 4,5 (2',3')-хинолилпроизводные 2-ацилиминотиазолидина. Реакция конденсации проводилась путем кипячения смеси эквимолекулярных количеств исходных продуктов в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии безводного ацетата натрия и небольшого количества уксусного ангидрида. Таким путем синтезировано 12 производных псевдотиогидантоина с конденсированным хинолиновым циклом.

# СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ РОДАНІНІВ, ОДЕРЖАНИХ З ВАЛІНУ

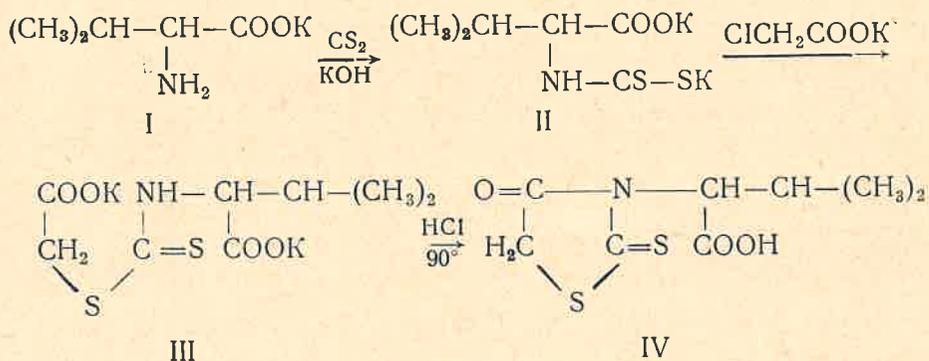
І. І. КОПІЩУК

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

Одержання та вивчення замінників і антиметаболітів природних амінокислот є одною з важливих проблем фармацевтичної хімії.

Завдання нашої роботи — вивчити можливість побудови роданінового циклу, використовуючи амінну групу валіну, дослідити реакційну здатність утвореного похідного роданіну входити в реакцію конденсації з ароматичними альдегідами та вивчити електронні спектри вбирання синтезованих речовин.

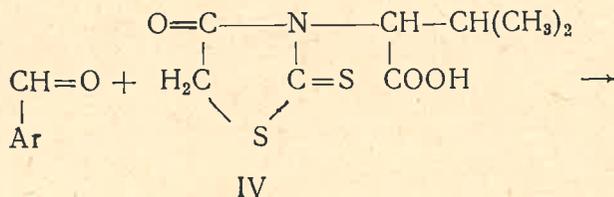
Проведені нами досліди показали, що калієва сіль валіну (I) досить легко входить у реакцію з вуглецю сульфідом з утворенням дитіокарбаміату (II), який при конденсації з монохлорацетатом калію перетворюється в дикалієву сіль N-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропіл-S-тіокарбамілітіогліколевої кислоти (III), що при нагріванні з хлоридною кислотою дегідратується і переходить в 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданін (IV). Вищенаведені перетворення можна навести такою схемою:

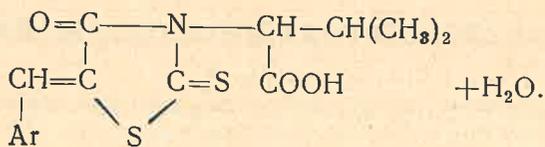


Проміжних продуктів реакції (II і III) ми не виділяли, а відразу перетворювали їх в похідне роданіну IV.

Одержаний нами 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданін (IV) являє собою блідо-жовту кристалічну речовину, легко розчинну в спирті, ацетоні, ефірі, бензолі, діоксані, льодяній ацетатній кислоті та в розбавлених розчинах гідроокису натрію, натрію карбонату і гідрокарбонату, аміаку. У воді дана речовина розчиняється тільки при нагріванні. Таким чином, побудова роданінового циклу приводить до пониження розчинності у воді (валін добре розчинний в холодній воді) та значного підвищення розчинності в органічних розчинниках. Завдяки наявності вільної карбоксільної групи препарат легко утворює солі.

При конденсації 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну з ароматичними та гетероциклічними альдегідами в льодяній ацетатній кислоті ми одержали з відповідно високими виходами (див. табл.) 10 речовин, не описаних до цього часу в хімічній літературі.





V

Одержані продукти конденсації V являють собою кристалічні речовини жовтого, оранжевого або червоного кольору, розчинні на холоді в діоксані та льодяній ацетатній кислоті, нерозчинні у воді та петролейному ефірі. Введення ариліденових субституентів в положення 5 пони-

**3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданин та його похідні**

| Речовина  | Ви-хід (в%) | Т. топл. (в граду-сах) | Сумарна фор-мула   | Виразувано (в %) |      |       | Знайдено (в %) |      |      | Максимуми вибрання в ир. (в дужках величини lgz)        |
|---|-------------|------------------------|--|------------------|------|-------|----------------|------|------|---|
|   |             |                        |  | C                | H    | N     | C              | H    | N    |   |
| 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданин . | 54,9        | 113—115                | C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>                | 41,20            | 4,75 | 6,00  | 41,15          | 4,47 | 5,94 | 260 (4,15),<br>295 (4,21),<br>380 (1,90)                |
| Бензиліденпо-хідне . . . .                              | 50,0        | 182—184                | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>               | 56,05            | 4,79 | 7,62  | 55,77          | 4,65 | 7,99 | 235 (3,86),<br>275 (3,92),<br>299 (3,80),<br>375 (4,48) |
| <i>n</i> -Нітробензи-ліденпохідне                       | 62,8        | 193—194                | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> | 49,15            | 3,85 | 7,62  | 49,43          | 4,20 | 7,99 | 230 (3,97),<br>275 (4,01),<br>375 (4,46)                |
| <i>m</i> -Нітробензи-ліденпохідне                       | 90,3        | 184—186                | C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> | 49,15            | 3,85 | 7,62  | 49,04          | 3,78 | 7,77 | 235 (4,05),<br>265 (4,02),<br>375 (4,38)                |
| <i>n</i> -Хлорбензи-ліденпохідне                        | 83,8        | 190—191                | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Cl            | 50,61            | 3,96 | 3,93  | 50,37          | 3,94 | 4,22 | 240 (3,93),<br>279 (4,00),<br>380 (4,51)                |
| Салциліденпо-хідне . . . .                              | 62,2        | 172—173                | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>               | 53,39            | 4,56 | 4,15  | 53,01          | 4,10 | 4,21 | 275 (3,93),<br>390 (4,43)                               |
| <i>n</i> -Диметилами-нобензилі-денпохідне .             | 54,0        | 211—212                | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | 53,28            | 6,03 | 10,96 | 53,69          | 5,92 | 11,1 | 230 (3,96),<br>255 (3,89),<br>314 (4,11),<br>460 (4,62) |
| Вератриліден-похідне . .                                | 74,7        | 140—141                | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>1</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> | 53,53            | 5,02 | 3,67  | 53,03          | 4,73 | 3,74 | 260 (3,90),<br>290 (3,93),<br>395 (4,50)                |
| Цинаміліден-похідне . .                                 | 80,6        | 175—176                | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>               | 58,75            | 4,92 | 4,03  | 58,30          | 4,65 | 4,06 | 240 (3,90),<br>295 (4,03),<br>395 (4,58)                |
| 9-Антраліден-похідне . .                                | 94,8        | 244—245                | C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>               | 65,53            | 4,55 | 3,33  | 65,16          | 4,38 | 3,18 | 250 (4,76),<br>330 (3,98),<br>410 (3,72)                |
| Фурфуриліден-похідне . .                                | 90,2        | 200—201                | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>               | 49,83            | 4,20 | 4,49  | 49,56          | 4,12 | 4,26 | 285 (3,98),<br>390 (4,55)                               |

жує, як правило, кислотність препаратів та розчинність в лугах. Саліциліден- та *n*-нітробензиліденпохідні мають оранжеве забарвлення, але розчиняються в лугах з утворенням інтенсивно-червоних розчинів, мабуть, внаслідок утворення хіноїдних угруповань.

Вихідний 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданін легко підлягає лужному гідролізу з утворенням меркаптокарбонових кислот, про що свідчить позитивна нітропрусида реакція (фіолетове, сине або вишневе забарвлення) для розчинів препарату в лугах, аміаку і навіть розчинах соди або натрію гідрокарбонату. Введення ариліденових угруповань в молекулу препарату, як правило, стабілізує тiazолідиновий цикл, у зв'язку з чим лужні розчини 5-ариліденпохідних не дають нітропрусида-них реакцій, за винятком бензиліден- та *n*-хлорбензиліденпохідних.

Як і для незаміщеного роданіну (1, 2), в електронних спектрах вбирання 2-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну спостерігаємо наявність двох високоінтенсивних (260 і 295  $m\mu$ ) та одного низькоінтенсивного (380  $m\mu$ ) максимумів, проте в 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну вони дещо зміщені. Обидві згадані речовини мають ще один високоінтенсивний максимум в першій смузі нижче 220  $m\mu$ , тобто в області, яка не вимірюється спектрофотометром СФ-4.

Як видно з даних, наведених в таблиці, введення ариліденового радикала в положення 5 молекули 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну приводить до трьох характерних змін в спектрах вбирання: максимумами вбирання в першій смузі переміщуються в багатьох випадках батохромно, навіть до 240  $m\mu$ ; максимуми в третій смузі (285—330  $m\mu$ ) переходять у вигини або зовсім зникають; максимуми в четвертій смузі (375—460  $m\mu$ ) стають високоінтенсивними. Останнє явище зв'язане з виникненням в молекулах речовини V кон'югованого ланцюга супряження.

Максимуми в другій смузі (250—279  $m\mu$ ), яка зв'язана з тіоамідним хромофором  $—NH—CS—$  (1), під впливом ариліденових субституентів змінюються мало і зникають тільки у випадку фурфуриліден- та динаміліденпохідних, тобто речовин, що в своїх молекулах не вміщують типових ариліденових радикалів.

Останнім часом синтезовані нами речовини досліджуються на кафедрах біологічного профілю щодо їх мікробіологічних та фізіологічних властивостей.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну. 0,3 моля валіну розчиняють в розчині 0,3 моля гідроокису калію в 80 *мл* води та поступово при перемішуванні вносять в суміш 0,3 моля вуглецю сульфід, 0,3 моля гідроокису калію та 80 *мл* води. Реакційну масу перемішують протягом 3 годин та додають до неї водний розчин 0,3 моля монохлороцтової кислоти, нейтралізованої еквівалентною кількістю калію карбонату. Суміш перемішують ще 20—30 хвилин, нейтралізують хлоридною кислотою, змішують з 150 *мл* концентрованої киплячої хлоридної кислоти і нагрівають 20—30 хвилин до 90°. При цьому спостерігається випадання жовтої олії, яка поступово кристалізується. Після охолодження осад відфільтровують, промивають водою та висушують. Одержують 38,5 г препарату з т. топл. 113—115°.

Синтез 5-ариліденпохідних. Суміш 0,01—0,02 моля 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну, 0,01—0,02 моля альдегіду, 1—2 г безводного ацетату натрію та льодяної ацетатної кислоти кип'ятять в колбі із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну масу випаровують досуха, залишок промивають водою та кристалізують з льодяної ацетатної кислоти або етанолу.

## ВИСНОВКИ

1. При взаємодії валіну з сульфідом вуглецю в лужному середовищі утворюється дитіокарбамінат, який при конденсації з монохлороцтовою кислотою переходить в 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданін.

2. Конденсація 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданіну з ароматичними альдегідами веде до утворення 5-ариліденпохідних з характерними електронними спектрами вбирання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Н. М. Туркевич, Укр. хим. журнал, 25, 487 (1959).— 2. М. М. Туркевич, А. Ф. Мінка, Фармацевтичний журнал, 5, 3 (1964).

Надійшла 22.V 1965 р.

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА РОДАНИНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВАЛИНА

И. И. КОПИИЧУК

### РЕЗЮМЕ

Аминокислота валин при взаимодействии с сероуглеродом в щелочной среде легко образует дитиокарбаминат, из которого при конденсации с монохлоруксусной кислотой получен 3-( $\alpha$ -карбоксі- $\beta$ -метил)-пропілроданін. При дальнейшей конденсации последнего с бензальдегидом, с его *p*-нітро-, *m*-нітро-, *p*-хлор-, *o*-оксн-, *p*-диметиламіно- и 3, 4-диметоксипроизводными, а также с фурфуролом, коричным альдегидом и 9-ангальдегидом получено 10 не описанных в литературе 5-производных.

## ЦІАНЕТИЛУВАННЯ ДИТІОКАРБАМІНАТІВ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

Б. С. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ

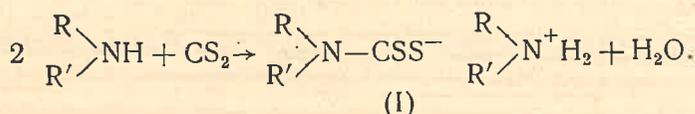
(Кафедра фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту, зав. кафедрою проф. М. М. Туркевич)

Останнім часом для різноманітних синтезів у хімічній і фармацевтичній промисловості широко застосовується акрилонітрил, для якого характерна реакція ціанетилювання. Як відомо, ціанетилювання може йти по атому кисню, азоту або сірки.

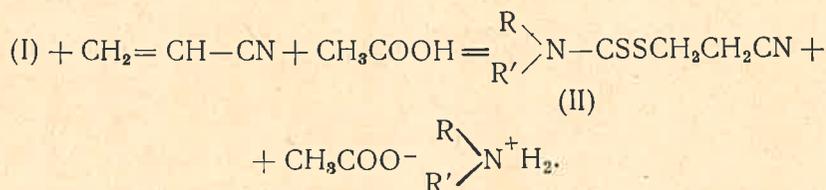
Ціанетилювання по атому кисню застосовується (1) для синтезу вітаміну В<sub>1</sub> (взаємодією акрилонітрилу з етилформіатом та натрію етилатом), а ціанетилювання по атому азоту — для синтезу  $\beta$ -аланіну (2), пантотенової кислоти та одного з ефективних протитуберкульозних засобів — реазиду (3). Проте ціанетилювання по атому сірки ще відносно мало вивчене.

Ми поставили собі за мету вивчити ціанетилювання дитіокарбамінатів аліфатичного ряду, яке повинно проходити по атому сірки. Дитіокарбамінати, тобто похідні дитіокарбамінової кислоти, викликають певний інтерес у зв'язку з тим, що вони служать для синтезу тетураму (відомого препарату для лікування хронічного алкоголізму); роданінів; 2-тіотіазанонів та гірчичних олій. Крім того, натрію діетилдитіокарбамінат вживається в аналітичній хімії для кількісного визначення мікрокількостей міді. Ціанетилюванням дитіокарбамінатів займалися тільки Седан-Пенн із співпрацівниками (4—6), і цілий ряд факторів щодо даної реакції не вияснені до цього часу.

Для дослідження ми взяли дитіокарбамінати (I), виготовлені з метил-, етил-, пропіл-, ізопропіл-, аліл-, ізобутил-, диметил- і діетиламіну та глікоколу за реакцією



В реакцію вводились еквімолекулярні кількості вихідних речовин, причому у випадку гідрохлоридів або гідробромідів амінів та глікоколу проводилась нейтралізація кислоти 1 еквівалентом гідроокису калію (у випадку глікоколу 2 еквіваленти гідроокису калію для утворення дикалієвої солі дитіокарбамінату глікоколу). Одержані дитіокарбамінати не виділяли в чистому вигляді, а вводили у водному розчині в реакцію з акрилонітрилом, розчиненим в льодяній ацетатній кислоті:



Таблиця 1

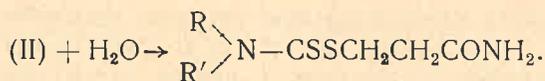
Нітрили S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот

| R                               | R'  | Вихід<br>(в %) | Температура<br>топлення<br>(в градусах) | Сумарна фор-<br>мула   | Елементарний аналіз<br>(в %) |                              |
|---------------------------------|---|----------------|---|--|------------------------------|------------------------------|
|                                 |   |                |   |  | знайдено                     | вираховано                   |
| H                               | — CH <sub>3</sub>                                 | 36,7           | 39                                      | C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>                | N 17,60<br>S 39,86           | N 17,47<br>S 40,00           |
| H                               | — C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | 54,6           | 91                                      | C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 16,07<br>S 36,45           | N 16,17<br>S 36,78           |
| H                               | — CH <sub>2</sub> — CH =<br>= CH <sub>2</sub>     | 80,6           | 62                                      | C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 14,67<br>C 44,69<br>H 5,42 | N 15,04<br>C 45,12<br>H 5,41 |
| H                               | ізо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                 | 74,5           | 96                                      | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 15,20<br>S 34,12           | N 14,88<br>S 34,06           |
| H                               | — CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 87,3           | 67                                      | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 14,71<br>S 34,40           | N 14,88<br>S 34,06           |
| H                               | ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | 76,8           | 53                                      | C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 14,21<br>S 31,75           | N 13,85<br>S 31,70           |
| H                               | — CH <sub>2</sub> COOH                            | 38,0           | 85                                      | C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | N 13,59<br>S 31,12           | N 13,71<br>S 31,39           |
| — CH <sub>3</sub>               | — CH <sub>3</sub>                                 | 53,9           | 43                                      | C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 16,43<br>C 41,72<br>H 5,98 | N 16,09<br>C 41,33<br>H 5,74 |
| — C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | — C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | 37,8           | рідина, темп.<br>кип.<br>130°/0,5 мм    | C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>               | N 13,98<br>S 31,42           | N 13,83<br>S 31,70           |

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що ціанетилювання дитіокарбамінатів проходить з виходами 36,7—87,3%. Одержані нітрили S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти являють собою білі кристалічні речовини, за винятком діетильного похідного, який є рідиною. Препарати розчиняються в ефірі, хлороформі, бензолі, діоксані, ацетоні, льодяній ацетатній кислоті, у воді (при нагріванні).

Одержані нітрили характерні двома максимумами вбирання в УФ-області світла: при 245—250 мμ та 265—280 мμ.

Для ідентифікації одержаних нітрилів ми гідролізували їх сульфатною кислотою при —5°. В результаті було одержано 7 амідів S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти за реакцією



Тільки у двох випадках — при метильному та карбоксиметильному похідних — нам не вдалося одержати відповідного амідy, тому що омилення проходило зразу ж з утворенням відповідної кислоти.

Таблиця 2

Аміди S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот

| R                              | R'   | Вихід<br>(в %) | Температура<br>топлення<br>(в градусах) | Сумарна фор-<br>мула  | Елементарний аналіз<br>(в %) |                    |
|--------------------------------|--|----------------|---|---|------------------------------|--------------------|
|                                |  |                |   |   | знайдено                     | враховувано        |
| H                              | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | 54,5           | 118                                     | C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 14,61<br>S 33,47           | N 14,56<br>S 33,35 |
| H                              | ізо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                | 70,0           | 129                                     | C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 13,89<br>S 31,01           | N 13,58<br>S 31,1  |
| H                              | —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 77,5           | 103                                     | C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 13,67<br>S 31,43           | N 13,58<br>S 31,1  |
| H                              | ізо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                | 87,4           | 104                                     | C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 13,09<br>S 29,21           | N 12,72<br>S 29,1  |
| H                              | —CH <sub>2</sub> —CH =<br>=CH <sub>2</sub>       | 74,5           | 90                                      | C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 13,89<br>S 31,93           | N 13,72<br>S 31,39 |
| —CH <sub>3</sub>               | —CH <sub>3</sub>                                 | 63,4           | 121                                     | C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 14,50<br>S 33,21           | N 14,57<br>S 33,35 |
| —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | 57,4           | 106                                     | C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> | N 12,90<br>S 28,79           | N 12,75<br>S 29,11 |

Одержані амідy наведені нами в таблиці 2. Це білі кристалічні речовини, які можна легко перекристалізувати з води. Реакція омилювання проходить з виходом 54,5—87,4%. Препарати добре розчиняються в хлороформі, діоксані, ацетоні, спирті, льодяній ацетатній кислоті та концентрованої соляній кислоті; важкорозчинні в ефірі та бензолі; у воді вони розчиняються при нагріванні.

З одержаних нами похідних S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти в літературі описано 4 нітрили (метил-, етил-, диметил- та діетилпохідні) та 3 амідy (етил-, диметил- та діетилпохідні). Всі інші 9 речовин одержані вперше.

Для синтезованих нами амідів характерні два максимуми вбирання: при 250 та 270—280 мр.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Виготовлення нітрилів S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти. До охолодженого розчину 0,02—0,72 моля аміну в 10—100 мл спирту додавали краплями при 0° і механічному перемішуванні половинну еквімолекулярну кількість вуглецю сульфідy. Після утворення одної фази до продукту реакції додавали еквівалентну кількість (у відношенні до сульфідy вуглецю) акрилонітрилу, розчиненого в 1—10 мл льодяної ацетатної кислоти. Одержану суміш після стояння протягом ночі розбавляли водою, і утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізовували з води або розбавленого спирту чи метанолу. У випадку метил- та діетилпохідного продукту реакції екстрагували з реакційної суміші ефіром.

Метиламін вводили в реакцію у вигляді гідрохлориду, а етиламін — у вигляді гідробромідy.

Приготування амідів S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти. 0,55—3 г нітрилу перемішували 10 хв. з 5—30 мл концентрованої сульфатної кислоти, охолодженої до —5°. Про-

дукт реакції вливали в 20 мл льодяної води, утворені кристали відфільтрували, промивали водою і перекристалізували з води.

УФ-спектри вбирання синтезованих речовин визначали за допомогою спектрофотометра СФ-4. Розчини досліджуваних речовин в концентрації 1—3 мг% виготовляли на двічі перегнаному спирті.

## ВИСНОВКИ

1. Дитіокарбамінати аліфатичного ряду взаємодіють з акрилонітрилом, причому ціанетилювання проходить по атому сірки. В результаті утворюються нітрили S-тіокарбамінілтіогідракрилової кислоти, гідроліз яких сульфатною кислотою при низьких температурах приводить до утворення відповідних амідів.

2. Описано синтез 9 нітрилів S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот.

## ЛІТЕРАТУРА

1. М. М. Туркевич, Фармацевтична хімія, Держмедвидав, Київ, 1961.— 2. В. Н. Родионов, Н. Г. Ярцева, Изв. АН СССР, 251 (1948).— 3. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, Химия органических лекарственных веществ, М.—Л., 1953.— 4. J. Seyden-Penne, Ann. Chim., 3, 599 (1958).— 5. R. Delaby, R. Damiens, J. Seyden-Penne, Bull. Soc. Chim., 190 (1959).— 6. R. Delaby, R. Damiens, J. Seyden-Penne, C. r. Acad. Sc., 238, 121 (1954).

Надійшла 6.IX 1965 р.

## ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ ДИТИОКАРБАМИНАТОВ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Б. С. ЗИМЕНКОВСКИЙ

### РЕЗЮМЕ

Цианэтилирование дитиокарбаминатов по атому серы до настоящего времени мало изучено. При взаимодействии двух эквивалентов амина с одним эквивалентом сероуглерода образуются дитиокарбаминаты аминов  $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix} > N - CSS - \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix} > N^+ H_2$ , которые легко взаимодействуют с акрилонитрилом в уксуснокислой среде с образованием нитрилов S-тиокарбаминилтиогидракриловой кислоты  $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix} > N - CSSCH_2CH_2CN$ . Гидролиз полученных нитрилов серной кислотой при низких температурах приводит к образованию амидов S-тиокарбаминилтиогидракриловой кислоты  $\begin{matrix} R \\ R' \end{matrix} > N - CSSCH_2CH_2CONH_2$ . Описаны синтез и свойства 9 соединений нитрилов S-тиокарбаминилтиогидракриловых кислот.

## ОРГАНІЧНІ МОЛЕКУЛЯРНІ СПОЛУКИ ФЕНОБАРБІТАЛУ

(літературний огляд)

М. В. ШТЕЙНГАРТ, С. А. НОСОВИЦЬКА

(Лабораторія фармацевтичної технології Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту)

У терапевтичній практиці комбіновані лікарські препарати займають значне місце (1), що обумовлено можливістю потенціювати дію компонентів, робити її довшою, знімати небажану побічну дію основного компонента або, навпаки, створювати необхідну побічну дію препарату, надавати зручнішу форму, змінюючи фізико-хімічні (розчинність) або фізіологічні властивості компонентів (смак, запах).

Комбіновані препарати можна розділити на дві групи: комбінації, одержані шляхом механічного змішування (механічні конгломерати), та хімічні речовини, які відносяться до класу молекулярних сполук.

Як правило, комбіновані препарати другої групи мають більш виражене потенціювання дії, ніж відповідні конгломерати. Цей факт підтверджується фармакологічними дослідженнями молекулярних сполук амідопірину, барбіталу, фенобарбіталу, папаверину, хініну та ін. (2—8).

Можливість зміни розчинності шляхом створення молекулярних

сполук широко застосовується у фармації для виготовлення ін'єкційних розчинів нерозчинних у воді сполук, а також для збільшення стійкості розчинів важкорозчинних речовин (9—12).

Молекулярні сполуки дають можливість змінити смак речовини, не змінюючи її фармакологічної дії, чого не можна досягти механічним змішуванням компонентів (12, 13). Це має особливе значення при створенні ліків для дітей, де смак речовин відіграє значну роль (14—15).

Достатнім доказом утворення молекулярної сполуки є наявність екстремальних значень на діаграмах склад—властивість для всіх досліджуваних властивостей системи при кратних відношеннях компонентів (17—20). Склад екстремального значення вказує на склад утвореної сполуки. Пфейфер (20) висловлює думку, що для одержання молекулярної сполуки є достатнім сплавлення компонентів в концентраціях, що відповідають екстремальному значенню на діаграмі властивості, з наступною перекристалізацією їх.

Для одержання молекулярної сполуки з рідкої фази підбирають розчинники, розчинності компонентів в яких достатньо великі та мало відрізняються одна від одної, компоненти розчиняються нарізно, розчини змішуються і розчинник випаровується або залишається при температурі змішування до початку кристалізації (21).

Сандаражан та Волд (21) знайшли, що дипольний момент фенобарбіталу в діоксані дорівнює 0,87 Д. Автори розраховували молекулярну рефракцію та поляризацію орієнтації. Ці дані погоджуються з кетоформою фенобарбіталу, ефективні моменти СО- та NH-груп виявляються напівіонними, що обумовлює значну реакційну здатність фенобарбіталу в реакціях комплексоутворення.

Пфейфер та Ангерн (22), досліджуючи методом кривих плавкості взаємодію між барбіталом та амідопірином, прийшли до висновку, що причиною утворення сполуки між компонентами є насичування останньої валентності між киснем карбонілу амідопірину та однією або двома NH-групами в кільці барбіталу. Проте криві плавкості амідопірину з монозаміщеними барбіталу (N-метилбарбітал та N-фенілбарбітал) показали відсутність взаємодії між компонентами, і це дало можливість Пфейферу та Сейдалу (23) зробити висновок, що в реакції комплексоутворення беруть участь дві NH-групи барбіталу. Аналогічні дані були одержані авторами для фенобарбіталу (22—23).

Сплавленням еквімолекулярних кількостей фенобарбіталу і амідопірину з наступною перекристалізацією автори одержали молекулярну сполуку з температурою топлення 132°. При топленні ця речовина жовтіє, що підтверджує її комплексну структуру, бо більшість молекулярних сполук при топленні змінює свій колір.

Ряд авторів запропонували методи одержання цієї сполуки з рідкої фази (24—26). Фірма Шерінг—Кальбаум (26) запатентувала метод одержання даної сполуки фенобарбіталу з амідопірином у співвідношенні 2 : 1 з т. топл. 100—129°. Одержана речовина не узгоджується з даними Пфейфера про неможливість одержання такої сполуки, тому що знайдені ним криві мають тільки один стехіометричний максимум при співвідношеннях компонентів 1 : 1. Ці дані, а також значний інтервал температури топлення дають можливість припустити, що одержана не індивідуальна сполука, а суміш молекулярної сполуки з амідопірином у співвідношенні 1 : 1.

Фармакологічні та клінічні випробування молекулярної сполуки фенобарбіталу з амідопірином показали значну анальгетичну і снотворну дію, сильнішу, ніж дія окремих компонентів. Це привело до пошуку сумішей з іншими похідними піразолону. Були одержані молекулярні сполуки з 4-аміно-1-феніл-2,3-диметил-5-піразолоном (27) та 1-феніл-2,3-диметил-4-ізопропіл-5-піразолоном (28), які також мають значну анальгетичну та снотворну дію, сильнішу, ніж дія окремих компонентів.

Пфейфер та Сейдал (29) після значної роботи по вивченню взаємодії фенобарбіталу з антипірином прийшли до висновку, що молекулярної взаємодії в цій системі не відбувається. Такі дані дають можливість припустити, що механізм взаємодії тут інший, ніж вважає Пфейфер. М. Х. Глузман і В. П. Рубцова (30) припускають, що утворення молекулярної сполуки між барбіталом та похідними піразолону обумовлено N—CH<sub>3</sub>-групами піразолону та СО-групами барбітурової кислоти. Своє припущення автори обґрунтовують винайденою В. Ф. Лаврушиним із співпрацівниками здатністю карбонільної групи утворювати сполуки при одночасній присутності в молекулі основних атомів азоту (31).

Проте, на нашу думку, утворення молекулярних сполук між фенобарбіталом та похідними піразолону йде за рахунок NH-груп барбітурової кислоти і аміногрупи, яка знаходиться при четвертому вуглеці піразолону. Подібне припущення обґрунтовується тим, що при синтезі похідних барбітурової кислоти реакції заміщення проходять частіше всього по одній з NH-груп барбітурової кислоти. Такий механізм дає можливість пояснити відсутність молекулярної взаємодії між фенобарбіталом і антипірином тим, що в молекулі антипірину немає 4-диметил-аміногрупи.

Значна комплексоутворююча здатність фенобарбіталу з речовинами, що містять азот у кільці або аміногрупу в боковому ланцюзі, підтверджує вказаний механізм утворення комплексів фенобарбіталу.

Наявністю в ядрі піридину атому азоту, який має неподільну пару електронів, пояснюють значну комплексоутворюючу активність піридину. Піридин, який є дуже слабкою основою, має, однак, значний дипольний момент і орієнтує молекули другого компонента біля азоту кільця, що веде до утворення комплексу.

Відомі комплекси піридину з доволі інертними речовинами (32), тому слід чекати утворення комплексу піридину і його похідних з фенобарбіталом та іншими похідними барбітурової кислоти. В англійському патенті 416 273 подається методика одержання молекулярних сполук фенобарбіталу і барбіталу з деякими похідними піридину.

Одержані сполуки мають антипіретичну дію (33). Фенобарбітал також утворює забарвлений комплекс з міддю і піридином (38).

Такий же механізм, на нашу думку, можна припустити в реакціях комплексоутворення з іншими речовинами, що містять азот в кільці. Арієсан із співпрацівниками вивчив можливість твердофазної взаємодії між фенобарбіталом і теофіліном, кодеїном, папаверином, стрихніном (34). Автори, досліджуючи криві топлення систем, побудованих мікротермічним методом, показали, що між фенобарбіталом та папаверином утворюється стабільна молекулярна сполука з т. топл. 146° і молекулярним співвідношенням 1 : 1. Стабільні молекулярні сполуки автори одержали з теофіліном (1 : 1, т. топл. 254°), стрихніном (т. топл. 243°), нестабільні молекулярні сполуки — з теофіліном (1 : 1, т. топл. 244°) і стрихніном (2 : 1, т. топл. 181°; 1 : 1, т. топл. 213°).

Частково ці дані узгоджуються з даними інших авторів, які одержали деякі подібні сполуки з рідкої фази. В Німеччині була запатентована сполука фенобарбіталу з папаверином, яка одержала торгову назву «Павемал» і має спазмолітичну дію. Крім значно вираженого потенціювання дії, цей препарат не має гіркої смаку, характерного для чистих компонентів, що дуже важливо для педіатрії (35—37).

Значна кількість препаратів одержана з похідними хіноліну. Слід зазначити, що всі сполуки, в яких другим компонентом є похідні хіноліну, мають значну спазмолітичну дію. До цього класу сполук відносяться сполуки з 6,8-діетоксихіноліном (70), хініном (39).

Хігучи із співпрацівниками (40) показав значну комплексну активність кофеїну у водних розчинах. Автори, досліджуючи криві розчин-

ності кофеїну з рядом препаратів, виявили утворення у водних розчинах молекулярних комплексів. Між іншим, було вказано на можливість утворення молекулярних сполук з фенобарбіталом в молекулярних співвідношеннях 1 : 1 при 15° та 2 : 1 при 30°.

Грютер (41) вказував на можливість утворення комплексу з теофіліном. Ці дані, підтверджені Аріесаном із співпрацівниками (34), дають можливість припустити, що похідні ксантину вступають у взаємодію з фенобарбіталом за одним з атомів азоту в кільці.

Порівняно рухливі атоми водню в NH-групах є причиною утворення молекулярних комплексів не тільки з азотом, який знаходиться в гетероциклі, а також, навіть у більшій мірі, з азотом аміногруп. Це зв'язано з тим, що азот аміногруп має більш виражені основні властивості. Відома значна кількість сполук фенобарбіталу, в яких другим компонентом є жирні або ароматичні аміни (42—46).

Поліпшення дії фенобарбіталу, що досягається створенням молекулярної сполуки, привело до пошуку комплексів, в яких другим компонентом були інші похідні сечовини. Були знайдені сполуки з бромацилсечовиною (47), уретаном (49—50) та іншими препаратами (48, 51).

Проте не можна вважати, що взаємодія між атомами водню NH-груп фенобарбіталу і азотами гетероциклу або аміногрупи другого компонента — це єдиний механізм комплексоутворення фенобарбіталу.

Лалес та Брейтенштейн (52) вказують на можливість взаємодії фенобарбіталу з фенолами. Автори пояснюють таку можливість наявністю у фенолах гідроксильної групи. Очевидно, такий же механізм утворення комплексів в реакціях фенобарбіталу із спиртами (53) та похідними жовчних кислот (54, 55).

Можливість одержання розчинних у воді комплексів дає змогу замінити розчинну натрієву сіль фенобарбіталу. Як відомо (57—59), фенобарбітал натрію у водних розчинах значно гідролізується, що робить його непридатним при застосуванні у фармації. Для його заміни були одержані сполуки фенобарбіталу з етилендіаміном (60), піперазином (61), уретаном (49—50) та іншими препаратами (62, 63).

Ряд полімерів також збільшує розчинність фенобарбіталу. В літературі описані методи солнобілізації за допомогою полівінілпіролідону (64), твінів (65, 68), пропіленгліколю (69).

Розглядаючи розчинні сполуки фенобарбіталу, можна помітити, що розчинність комплексів підвищується із збільшенням основності другого компонента. Однак ця особливість поширюється тільки на сполуки, утворені за рахунок азоту гетероциклу або бічного ланцюга. На жаль, наведені в літературі дані не дають можливості вивести кількісні співвідношення цієї закономірності та потребують більш повного та систематичного підтвердження.

Широке використання фенобарбіталу в медичній практиці та показана в наведеній літературі його здатність до утворення комплексів із заданими властивостями дають можливість припустити, що при вивченні механізмів його комплексоутворення з представниками різних хімічних класів стане можливим одержання більш ефективних сполук з потрібними фізичними властивостями.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. В. В. Закусов, Фармакологія, Медгиз, М., 1960.—2. R. Fischer, H. Salzer, Arch. exp. Path. u. Pharmac., 179, 3, 327 (1935).—3. W. Staub, F. Friendl, Arch. exp. Path. u. Pharmac., 195, 481 (1940).—4. Arch. die Pharmacie, 261, 63 (1926).—5. F. Langer, Wien. med. Wchschr., 79, 728 (1929).—6. C. Anselmi, Boll. chim. farmac., 94, 11, 443 (1955).—7. W. Kahl, M. Melsazka, Acta polon. farm., 16, 9 (1957).—8. G. Triggiani, Minerwa Med. (Torino), 51, 696 (1954).—9. C. D. Moore, M. Bell, Pharm. J., 4975, 171 (1959).—10. J. M. Holbert, J. W. Glote, H. Smith, J. Am. Pharm. Ass. Sci., Ed. 44, 6, 355 (1955).—11. H. Schlenk, D. Sand, R. Tiltonson, Pat. США 2827452 (1958).—12. I. G. Wagner, Dtsch. Apoth. Zing., 96, 1

(1957).—13. H. Kauffmann, Lehrbuch für organische Chemie, Stuttgart (1952).—14. G.R.A. Short, Pharm. J., 185, 17, 565 (1960).—15. F. Wesley, J. Am. Pharm. Ass. Sci., Ed. 53, 4, 208 (1962).—16. Н. А. Измайлов, Электрохимия растворов, Изд. ХГУ, 1959, 414.—17. Г. Тамман, Руководство по гетерогенным равновесиям, Л., ОНТИ, 1935, 106.—18. В. Я. Аносов, С. А. Погодин, Основные начала физ.-хим. анализа, Изд. АН СССР, 1949, 102.—19. Н. С. Курнаков, Введение в физ.-хим. анализ, Л., Изд. АН СССР, 1938, 37.—20. P. Pfeifer, Organische Molekülverbindungen, Stuttgart, 1927.—21. S. Soundarajan, M. Vold Trans. Faraday Soc., 54, 1151 (1958).—22. P. Pfeifer, O. Angern, Ztschr. f. phys. Chem., 154, 276 (1926).—23. P. Pfeifer, R. Seydel, Ztschr. f. phys. Chem., 156, 1 (1928).—24. R. Meyer, Англ. пат. 245107, 1925, цит. по Ch. Zbtt., 2, 109 (1927).—25. Н. Р. Каупманн, Нем. пат. 652712, 1932, цит. по Ch. Zbtt., 1, 941 (1938).—26. М. Воксмühl, G. Ehrhart, Англ. пат. 255434 (1925).—27. W. Kropp, L. Taub and Co., Нем. пат. 536274, 1922, цит. по Ch. Zbtt., 1, 254 (1932).—28. F. Hoffmann-La Roche and Co Akt-Ges., Нем. пат. 605916, 1934, цит. по Ch. Zbtt., 1, 2047 (1935).—29. P. Pfeifer, F. Seydel, Ztschr. f. phys. Chem., 137, 107 (1935).—30. М. Х. Глузман, В. П. Рубцова, Труды ХНИХФИ, 2, 161 (1957).—31. В. Ф. Лаврушин, Т. М. Шмаева, И. М. Николаева, ДАН СССР, 105, 492 (1955).—32. J. Timmermans, Les solutions concentrées, Paris, 1936.—33. Chem. Fabr. von Heyden, англ. пат. 416273, 1934, цит. по Zbtt., 1, 440 (1935).—34. V. Ariesan, A. Tilinca, Farmacia RPR, 9, 4, 65 (1961).—35. A. Mossini, G. Recordati, Boll. chim. farmac., 74, 638 (1935).—36. K. Fleischer, O. Hirsch-Tabor, нем. пат. 477577, 1924, цит. по Ch. Zbtt., 2, 1035 (1929).—37. W. Alve, Reinecke, Pharm. Ztng., 99—100, 740 (1955).—38. W. Fürst, Pharm. Zentralhalle, 101, 189 (1962).—39. H. Busquet, G. R. Seances Soc. Biol. Filiaces Ass., 125, 618 (1935).—40. T. Higuchi, J. Lach, J. Am. Pharm. Ass. Sci., Ed. 43, 6, 349 (1954).—41. J. R. Grüter, пат. США 2017279, 1935, цит. по Ch. Zbtt., 1, 1053 (1936).—42. W. Block, Pharm. Weeckblad., 72, 1221 (1935).—43. O. Schnider, швейц. пат. 284279 (1949).—44. Швейц. пат. 284278, 1949, цит. по Ch. Zbtt., 1972 (1956).—45. G. Heilner, нем. пат. 592868, 1931, цит. по Ch. Zbtt., 1, 2621 (1934).—46. J. Rosicky, чехосл. пат. 47695, 1932, цит. по Ch. Zbtt., 2, 1336 (1934).—47. E. Taeschner, Chem-Pharm. Fabrik, W. Ursum, англ. пат. 447245, 1935, цит. по Ch. Zbtt., 2, 1385 (1936).—48. F. Ruskin, S. Ruskin, пат. США 2013717, 1937, цит. по Ch. Zbtt., 1, 113 (1931).—49. W. Kropp, пат. США 1707863, 1926, цит. по Ch. Zbtt., 2, 2076 (1929).—50. A. Gams, пат. США 1526633, 1924, цит. по Ch. Zbtt., 1, 2391 (1925).—51. F. Goffmann-La Roche and Co Akt-Ges., нем. пат. 586245, 1934, цит. по Ch. Zbtt., 1, 84 (1934).—52. M. Lales, Breitenstein, Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 175, 372 (1934).—53. M. Osses, L. Gloscey, пат. США 1830313, 1928, цит. по Ch. Zbtt., 1, 255 (1932).—54. Pola Fabbrica di Prodotti Chimici S.A., англ. пат. 498545, 1935, цит. по Ch. Zbtt., 1, 3225 (1939).—55. I. G. Farbenindustrie Akt-Ges., англ. пат. 338985, 1929, цит. по Ch. Zbtt., 1, 1789 (1931).—56. W. Krauss, нем. пат. 1134679 (1962).—57. G. Baldi, Boll. Chim. Farm., 64, 545 (1925).—58. H. Tomsky, L. Waller, Pharm. J., 139, 1121 (1937).—59. R. Myra, Austr. J. Pharm., 36, 1271 (1937).—60. G. Henning, Chem-Pharm. Werk G. m. b. H., нем. пат. 661884, 1935, цит. по Ch. Zbtt., 2, 2792 (1938).—61. P. Gatterbarm, Farmacia RPR, 4, 315 (1960).—62. I. G. Farbenindustrie Akt-Ges., англ. пат. 325847, 1928, цит. по Ch. Zbtt., 1, 1789 (1931).—63. Abbotts Laboratories, англ. пат. 404038, 1932, цит. по Ch. Zbtt., 1, 2621 (1934).—64. T. Higuchi, R. Kiramoto, J. Am. Pharm. Ass. Sci., 45, 393 (1954).—65. S. Ahsan, S. Blaug, Drugs Standards, 28, 95 (1960).—66. H. K. Kim, J. Am. Pharm. Ass. Sc., Ed. 49, 227 (1960).—67. D. Kutej, Pharm. Zentralhalle, 102, 116 (1963).—68. D. Kuttel, Guoguszereszet, 5, 325 (1961).—69. K. B. Labancz, Guoguoscereszet, 5, 375 (1961).—70. I. G. Farbenindustrie, Akt-Ges., англ. пат. 306905, 1929, цит. по Ch. Zbtt., 1, 260 (1930).

Надійшла 17.III 1965 р.

## ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ФЕНОБАРБИТАЛА

М. В. ШТЕЙНГАРТ, С. А. НОСОВИЦКАЯ

### РЕЗЮМЕ

Молекулярные соединения фенобарбитала имеют более выраженное потенцирование действия, чем соответствующие механические смеси, дают возможность изменять вкус и растворимость. Получение молекулярных соединений достигается сплавлением компонентов в подходящих количествах или кристаллизацией смесей из соответствующих растворителей.

У фенобарбитала наиболее реакционноспособными являются СО- и NH-группы, за счет которых происходит образование молекулярных соединений с веществами, содержащими азот в кольце или боковой цепи. Молекулярные соединения фенобарбитала широко применяются для получения водорастворимых производных с целью замены гидролизующейся натриевой соли. Растворимость комплексов повышается с увеличением основности второго компонента.

Изучение механизмов комплексообразования фенобарбитала даст возможность получать более эффективные соединения с заданными свойствами.



ником підключали до вакуума. Процес проходить на протязі 11 годин при температурі 90—95° (на парафіновому нагрівнику) і тиску 80—100 мм рт. ст.

Після закінчення реакції ДМФА відганяли; одержану масу висушували і розчиняли у воді. До утвореного розчину додавали 1000 мл 10% розчину натрію хлориду і нагрівали до припинення виділення осаду ефіру сахарози. Продукт реакції відділявся у вигляді густої емульсії, вміщуючої ЖЕС і незначну кількість води. Воду видаляли висушуванням у вакуум-ексикаторі або відгонкою азеотропу з бензолом. Із сухого залишку олеат сахарози екстрагували ацетоном (1 : 15). При цьому співвідношенні не видаляються мила; при охолодженні ацетонового розчину до —20° випадав осад, який відділяли і висушували. Метилолеат, який в незначній кількості лишається в олеаті сахарози, видаляли багаторазовим промиванням петролейним ефіром (олеат сахарози не розчиняється в розчинниках вуглеводного характеру), а моноефір висушували в ексикаторі над  $P_2O_5$ .

Вихід 80 г або 65,6% в перерахунку на метилолеат.

Вираховано (в %): С 59,32, Н 8,89.

Знайдено (в %): С 59,21, Н 8,62.

Очищений ефір сахарози — білий порошок, розчинний у воді, легко зволожується на повітрі.

**Синтез моностеарату сахарози.** Методика синтезу моностеарату сахарози аналогічна методиці одержання моноолеату. Очищення проводилося таким методом: висушений продукт реакції суспензували в 600 мл води і підкислювали соляною кислотою до рН 4. При цьому випадав білий осад, що легко відділявся на лійці Бюхнера. Одержаний продукт промивали холодною водою і висушували. Метилстеарат, що не прореагував, видаляли петролейним ефіром в апараті Сокслета, а моноефір перекристалізували з ацетону.

Вихід 81 г або 65,5% в перерахунку на метилстеарат.

Знайдено (в %): С 58,90, Н 9,02.

Вираховано (в %): С 59,13, Н 9,45.

Виділений моностеарат сахарози являє собою білий сипкий порошок, без запаху і смаку. На повітрі його властивості не змінюються.

**Одержання монопальмітату сахарози.** Одержання і очищення монопальмітату сахарози проводили за методикою, аналогічною виготовленню моностеарату сахарози.

Вихід 70 г або 60,2% в перерахунку на метилпальмітат.

Знайдено (в %): С 57,51, Н 8,84.

Вираховано (в %): С 57,85, Н 9,00.

Монопальмітат сахарози — білий порошок, без запаху і смаку, стійкий на повітрі.

**Синтез моноефірів сахарози і кислот льняної олії.** Одержання моноефірів сахарози і кислот льняної олії проводили за тією ж схемою синтезу, що і в попередніх випадках. Співвідношення вихідних речовин було трохи іншим (387 г сахарози, 110 г лінолу, 7,5 г карбонату калію). Виділення одержаного продукту проводили за допомогою висолювання 15% розчином натрію хлориду.

До емульсійного шару, що утворився, додавали бензол, який потім відганяли у вигляді азотропної суміші з водою. В результаті одержано продукт олієподібної консистенції, в'язкий, із злегка коричневим відтінком. При зберіганні в ексикаторі над  $P_2O_5$  він висихає в порошокподібну масу. Після висушування метилові ефіри жирних кислот вимивали діетиловим ефіром, ефір відділяли, одержували сухий, жовтуватий порошок, що легко зволожується на повітрі.

Вихід 150 г.

**Одержання монолауринату сахарози.** Монолауринат сахарози одержували за методикою, описаною для моноолеату сахарози. Після видалення ДМФА і висушування одержаної маси утворювався білий сухий порошок, що піддавався очистці гарячим ацетоном, який екстрагував ефір ЖЕС; потім ацетон відганяли і продукт багаторазово промивали петролейним ефіром для усунення метиллауринату. Продукт реакції знову перекристалізували з ацетону і висушували в ексікаторі.

Вихід 69 г або 60% в перерахунку на метиллауринат.

Одержаний монолауринат сахарози являє собою порошок злегка кремового кольору, з ледве відчутним приємним запахом, добре розчинний у воді.

**Одержання монокапринату сахарози.** Кількість вихідних речовин, методика синтезу і очистка залишалися тими ж, що і для монолауринату сахарози. Для екстракції метилкапринату використовували етиловий ефір.

Вихід продукту 45 г, що становить 50% в перерахунку на метилкапринат.

Монокапринат сахарози — білий порошок, добре розчинний у воді.

**Одержання діефірів сахарози.** При одержанні діефірів сахарози і жирних кислот молярне співвідношення сахарози і метилового ефіру жирної кислоти становило 1 : 2, тривалість реакції — 6—7 годин.

**Одержання дистеарату сахарози** здійснювалося за методикою, аналогічною одержанню моноефірів сахарози. Вихідні речовини брали в таких кількостях: 68,5 г (0,2 моля) сахарози, 700 мл ДМФА, 125 г (0,4 моля) етилстеарату, 11 г карбонату калію. Після закінчення реакції (7 год.) і відгонки розчинника (ДМФА) продукт реакції виливали у фарфорову чашку, в якій він зразу ж перетворювався у воскоподібну масу. До подрібненого продукту додавали 800 мл дистильованої, злегка підкисленої води. Одержаний фільтруванням продукт висушували, а етилстеарат, що не вступив у реакцію, видаляли петролейним ефіром в апараті Сокслета. Дистеарат сахарози перекристалізували з ацетону (1 : 15).

Вихід 143 г або 80% в перерахунку на етилстеарат.

Вирахувано (в %): С 65,84, Н 10,37.  
Знайдено (в %): С 66,02, Н 11,02.

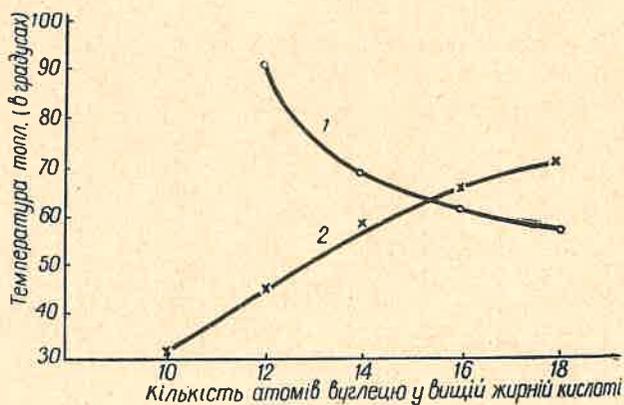
Дистеарат сахарози — білий сипкий порошок, без запаху і смаку, майже нерозчинний у воді, стійкий на повітрі, розчинний в органічних розчинниках неуглеводного характеру.

**Одержання діолеату сахарози.** Методика одержання діолеату аналогічна одержанню дистеарату сахарози. Після видалення ДМФА і ацетону, що екстрагував діолеат сахарози, до продукту реакції багаторазово додавали петролейний ефір у співвідношенні 1 : 3 і перемішували кілька годин. Після відділення і висушування утворювалася біла речовина воскоподібної консистенції.

Вихід продукту 150 г або 80,3% в перерахунку на метилолеат.

### Фізико-хімічні характеристики жироцукрів

Температура топлення. Величини температур топлення синтезованих нами жироцукрів наведені в таблиці 1. Вони співпадають з літературними даними (12) і знаходяться для моноефірів сахарози жирних кислот  $C_{10}$ — $C_{18}$  в інтервалі 50—100°. Характерною особливістю є те, що т. топл. жироцукрів знижується з ростом молекулярної ваги, в той час як для відповідних вільних жирних кислот спостерігається зворотна закономірність, як це видно з наведеного нижче графіка.



Залежність температури топлення жирозукрів (1) і вищих жирних кислот (2) від кількості атомів вуглецю.

Слід відмітити, що момент топлення ефірів сахарози і жирних кислот настає нерізно, тому доцільніше говорити про початкову точку розм'якшення.

Однією з важливих характеристик може бути кут обертання площини поляризації. Вимірювання кута обертання  $[\alpha]_D^{20}$  проводилося поляриметром\*, точність якого  $0,01^\circ$ . Для визначення приготували 1% спиртові розчини ефірів сахарози. Встановлена величина кута обертання площини поляризації може служити однією з характеристик ступеня чистоти одержаного продукту. В досліджах використовували поляризаційну трубку довжиною 20 см. Результати, наведені в табл. 1, показують, що кут обертання спиртових розчинів моноєфірів сахарози знаходиться в межах  $+35^\circ$ — $+38^\circ$ .

Визначення концентрації водневих іонів (рН) у водних розчинах жирозукрів проводили потенціометричним методом з використанням скляного електрода. Величини рН 0,1% водних розчинів жирозукрів близькі до нейтральної. Для визначення присутності іоногенних речовин вимірювали електропровідність водних розчинів ЖЕС. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, вона близька до електропровідності використаної нами дистильованої води.

В'язкість водних розчинів пальмітату, олеату і стеарату сахарози 0,05% концентрації при  $25^\circ$  вимірювали капілярним віскозиметром. Відомості про в'язкість для нас важливі, бо вони можуть вказати на гідратацію розчиненої речовини, утворення структур і фільтраційні властивості розчину. Результати вимірювань показують, що в'язкість водних розчинів жирозукрів підвищується незначно (0,894—1,012 сантипуаз).

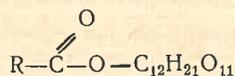
Поверхневий натяг водних розчинів ЖЕС має істотне значення для визначення емульсійної активності. Наведені в літературі (12) дані про поверхневий натяг водних розчинів ефірів сахарози і жирних кислот ( $C_{12}$ — $C_{18}$ ) викликають сумнів, так як результати вимірювань проводилися не з чистими моноєфірами сахарози, а з сумішшю моно- і дієфірів. До того ж, як показали наші дослідження, розчинність пальмітату і стеарату сахарози у воді незначна і не перевищує 0,02%; розчинність капринату, лауринату і олеату сахарози значно вища, а при концентрації більше 1—3 г/100 г води утворюються в'язкі, желеподібні розчини. В таблиці 1 наводяться найнижчі величини поверхневого натягу 0,1% водних розчинів жирозукрів, які були зафіксовані в процесі вимірювання поверхневого натягу на протязі 6—8 годин.

\* Поляриметр марки «Franz Schmidt, Haensch, Berlin SW».

## Фізико-хімічні характеристики жиросукрів

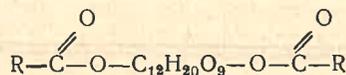
| Назва ефірів сахарози | R—радикал жирної кислоти | Молекулярна вага | Температура топлення (в градусах) | $[\alpha]_D^{20}$<br>1% розчину в етанолі | рН 0,1% водного розчину при темп. 20° | В'язкість 0,05% водного розчину (в сантимурах) при темп. 25° | 0,1% водного розчину при температурі 20°     |  | ГЛБ* |
|-----------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--|--|--|------|
|                       |                          |                  |                                   |   |                                       |  | Поверхневий натяг (в дН · см <sup>-1</sup> ) | Електропровідність (в X <sub>ом</sub> <sup>-1</sup> · см <sup>-1</sup> ) |      |

## Моноєфіри



|                        |                                  |        |        |       |      |       |      |                        |      |
|------------------------|----------------------------------|--------|--------|-------|------|-------|------|------------------------|------|
| Капринат сахарози . .  | -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>  | 496,32 | 98-100 | —     | 5,30 | —     | 27,2 | 7,1 · 10 <sup>-5</sup> | —    |
| Лауринат сахарози . .  | -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> | 524,35 | 92-94  | +36,8 | 6,75 | —     | 28,1 | 5,7 · 10 <sup>-5</sup> | 12,0 |
| Пальмітат сахарози . . | -C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> | 580,41 | 60-62  | +36,0 | 6,90 | 1,012 | —    | 1,4 · 10 <sup>-5</sup> | 11,8 |
| Олеат сахарози . .     | -C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> | 606,43 | 54-56  | +36,9 | 5,03 | 1,010 | 31,2 | 7,1 · 10 <sup>-5</sup> | —    |
| Стеарат сахарози . .   | -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> | 608,44 | 56-60  | +36,2 | 6,65 | 1,009 | —    | 2,7 · 10 <sup>-5</sup> | 11,2 |

## Дієфіри



|                      |                                  |        |       |         |      |   |   |                        |     |
|----------------------|----------------------------------|--------|-------|---------|------|---|---|------------------------|-----|
| Олеат сахарози . .   | -C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> | 871,69 | —     | +47,7   | 4,75 | — | —   | 3,4 · 10 <sup>-5</sup> | —   |
| Стеарат сахарози . . | -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> | 874,72 | 76-78 | —       | 7,15 | — | —   | 1,3 · 10 <sup>-5</sup> | 7,0 |
|                      |                                  |        |       | рН води | 6,3  |   | X <sub>ом</sub> <sup>-1</sup> · см <sup>-1</sup> води | 1,4 · 10 <sup>-5</sup> |     |

\* Величини гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) вираховані за формулою Девіса (11).

Для характеристики поверхневоактивних речовин застосовується величина гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), яка показує фізико-хімічне співвідношення між гідрофільною і ліпофільною частинами молекули. Ця величина була запропонована понад 10 років тому Гріффіном і вираховувалася за формулою:

$$ГЛБ = 20 \left( 1 - \frac{M_o}{M} \right), \text{ де}$$

$M_o$  — вага гідрофільної частини молекули,  
 $M$  — загальна вага молекули ПАР.

Пізніше Девіс (11) зумів показати зв'язок між значеннями ГЛБ і певними фізико-хімічними величинами, які характеризують швидкість коалесценції. При цьому він запропонував формулу, за якою ГЛБ вираховують, використовуючи числові значення окремих груп:

ГЛБ = 7 + сума групових чисел гідрофільних груп —  $n$  групових чисел  $CN_2$ , де  $n$  — кількість вуглеців у вуглецевому ланцюгу.  
 В таблиці 2 наведені групові числа за Девісом.

Таблиця 2

| Гідрофільні групи                            |               | Ліпофільні групи   |               |
|--|---------------|--|---------------|
| групи  | групове число | групи  | групове число |
| — SO <sub>3</sub> Na . . . . .               | +38,7         | — CH <sub>2</sub> . . . . .                              | — 0,475       |
| — COO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> . . . . . | +19,1         | — CH <sub>3</sub> . . . . .                              | — 0,475       |
| — COO <sup>-</sup> K <sup>+</sup> . . . . .  | +21,1         | = CH — . . . . .   | — 0,475       |
| сорбіт. кільце . . . . .                     | + 6,8         | —(CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O)—                  | + 0,33        |
| — COOH . . . . .                             | + 2,1         | —(CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O)— | — 0,15        |
| — OH (вільна) . . . . .                      | + 1,9         |  |               |
| — O — . . . . .                              | + 1,3         |  |               |
| N (четв. амін) . . . . .                     | + 9,4         |  |               |
| OH (в сорбіт. кільці)                        | + 0,05        |  |               |

## ВИСНОВКИ

1. Розроблені умови синтезу і методи очищення моноєфірів сахарози капринової, лауринової, пальмітинової, олеїнової, стеаринової кислот, кислот льняної олії, а також дієфірів олеїнової і стеаринової кислот.
2. Визначені деякі фізико-хімічні характеристики одержаних ефірів сахарози (температура розм'якшення, кут обертання площини поляризації, рН, електропровідність і в'язкість водних розчинів).

## ЛІТЕРАТУРА

1. А. Р. Меннінг, Маслобояная и жировая промышленность, 9, 15 (1959).—
2. Он же, Авт. свид. № 143381, 1961, заявл. от 21.XII 1960 № 689939/23.— 3. Он же, Тр. Всес. н.-и. ин-та жиров, в. XXII, 110 (1961).— 4. Он же, там же, в. XXIV, 154 (1963).— 5. К. И. Орлова, З. Н. Маркина, Н. А. Петров, там же, в. XXIII, 286 (1963).— 6. Ф. А. Жогло, В. П. Гусяков, Фармацевтический журнал, 3, 22 (1963).— 7. L. Osipow, F. D. Snell, W. C. Jork, A. Finchler, Ind. and Eng. Chemistry, 48, 9, 1459 (1956).— 8. А. Д. Петров, Г. И. Никитин, Хим. наука и промышленность, IV, 5 (1959).— 9. С. А. Rhodes, Chem. Prod., 21, 9, 320 (1958).— 10. В. П. Гусяков, Ф. А. Жогло, Фармацевтический журнал, 3, 28 (1962).— 11. W. Wachs, S. Haуano, Fette, Seifen, Anstrichmittel., 64, 11, 1043, 1963.— 12. Н. Маннек, Seifen-Ole-Fette-Wasche., 88, 6, 133 (1962).

Надійшла 18.V 1965 р.

## ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЖИРОСАХАРОВ — ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

Ф. А. ЖОГЛО

### РЕЗЮМЕ

Синтезированы моноэфиры сахарозы каприновой, лауриновой, пальмитиновой, олеиновой и стеариновой кислот, кислот льняного масла, а также диэфиры сахарозы олеиновой и стеариновой кислот.

Разработаны методики очистки синтезируемых эфиров сахарозы и определены их физико-химические свойства.

## ЙОДХЛОРОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛІНУ

Ф. Є. КАГАН, Т. О. КОГЕТ

(Кафедра фармацевтичної хімії Київського інституту удосконалення лікарів)

Методика кількісного визначення феніліну (2-феніліндандіон-1,3) за МРТУ-42 № 359-62 (1) має ряд недоліків, з яких найголовнішими є необхідність витратити 60 мл спирту на кожне визначення та вживання насиченого (10%) спиртового розчину бромю. Дослідження таблеток з феніліном за МРТУ-42 № 436-62 (2) вимагає відокремлення препарату від баластних речовин, на що також витрачається 55 мл спирту. До того ж цей процес трудомісткий.

Ми вивчали взаємодію феніліну з солянокислим розчином йоду хлориду з метою розробити більш вдалу методику кількісного визна-

чення препарату, яку можна було б запропонувати Фармакопейному комітету для впровадження замість вказаних вище методів. Дослідження проводили з препаратом і таблетками феніліну, що відповідали вимогам МРТУ (1, 2).

Попередніми дослідями було встановлено, що при додаванні надлишку 0,1 н. розчину йоду хлориду до спиртового розчину феніліну, забарвленого в червоно-оранжевий колір, спостерігається поступове знебарвлення розчину і утворення осаду жовтого кольору. Після цього було проведено кількісне вивчення даного процесу, а саме: точну наважку феніліну розчиняли в 10—15 мл 95° спирту, додавали подвійний надлишок 0,1 н. розчину йоду хлориду, залишали на 5—10 хвилин, після чого фільтрували крізь сухий, зважений беззолний фільтр. Осад на фільтрі промивали дистильованою водою до зникнення у промивних водах реакції на йоду хлорид і далі піддавали аналізу фільтрат і осад.

**Аналіз фільтрату.** Для визначення кількості йоду хлориду, витраченого на реакцію з феніліном, до фільтрату (разом з промивними водами) додавали 10% розчин калію йодиду і йод, що виділявся при взаємодії калію йодиду з надлишком йоду хлориду, титрували 0,1 н. розчином натрію тіосульфату до знебарвлення (без індикатора). При цьому було встановлено, що йоду хлорид реагує з феніліном кількісно (з одною молекулою феніліну зв'язується одна молекула йоду хлориду).

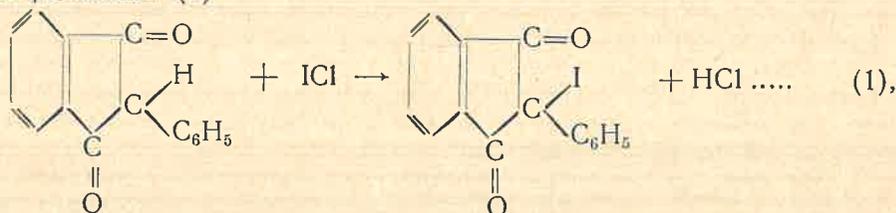
До знебарвленої рідини додавали 2 краплі метилового оранжевого і титрували соляну кислоту 0,1 н. розчином гідроокису натрію до жовтого забарвлення. Одночасно в тих же умовах проводили контрольний дослід для визначення вмісту соляної кислоти в узятій для реакції кількості титрованого розчину йоду хлориду. Різниця між кількістю мілілітрів 0,1 н. розчину гідроокису натрію, витраченою на титрування основного визначення і на контрольний дослід, дозволила вирахувати кількість соляної кислоти, що виділяється в процесі реакції феніліну з йоду хлоридом. Було показано, що кожна молекула феніліну при взаємодії з йоду хлоридом виділяє одну молекулу водню хлориду.

Наважки феніліну (в г): 0,0645; 0,0774. Знайдено 0,1 н. розчину HCl (в мл): 2,72, 3,60. Вирахувано 0,1 н. розчину HCl (в мл) (з розрахунку молекула водню хлориду на молекулу феніліну): 2,90, 3,48.

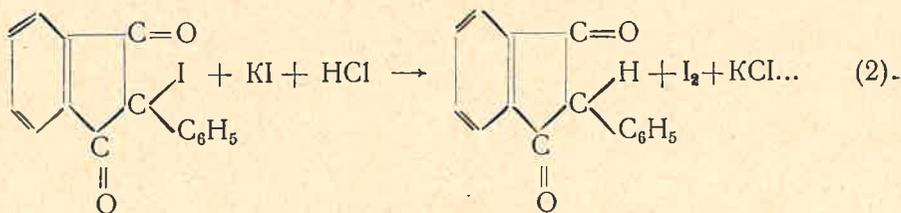
**Аналіз осаду.** Висушений до постійної ваги продукт взаємодії феніліну з йоду хлоридом являє собою дрібнокристалічну речовину жовтуватого-буруватого кольору з температурою топлення 98—102°, яка легко розчиняється в ефірі і хлороформі. При нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою виділяються фіолетові пари йоду; реакція на хлор — негативна.

Для кількісного визначення йоду у продукті реакції точну наважку (близько 0,05 г) переносили в суху склянку з притертою пробкою, розчиняли у 3—5 мл хлороформу, додавали розчин 0,5 г калію йодиду у 2—3 мл води і ретельно перемішували; при цьому йод не виділявся, що вказує на те, що осад не є комплексною сполукою, тобто не є продуктом приєднання йоду хлориду до феніліну. Виділення йоду спостерігалось лише після підкислення суміші розведеною соляною кислотою.

Одержані при вивченні фільтрату і осаду результати дозволили нам зробити припущення, що реакція взаємодії феніліну з йоду хлоридом йде за рівнянням (1)



а виділення йоду з осаду під впливом калію йодиду в кислому середовищі за рівнянням (2)



Кількість йоду, що при цьому виділяється, визначали титруванням 0,1 н. розчином натрію тіосульфату.

Наважки йодпохідного 0,0774 г, 0,0646 г. Витрачено на титрування 0,1 н.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ —4,23, 3,64.

Знайдено йоду (в %): 35,08, 35,75.

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2\text{I}$ . Вираховано йоду (в %): 36,45%.

Утворення моноіодпохідного феніліну підтверджується також результатами, одержаними при зважуванні осадів після висушування.

Наважки феніліну 0,0774 г, 0,0646 г.

Знайдено йодпохідного (в г): 0,1184, 0,0982.

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2\text{I}$ . Вираховано для моноіодфеніліну (в г): 0,1213, 0,1012.

Таким чином, одержані результати (кількість йоду хлориду, що вступає в реакцію, кількість водню хлориду, що при цьому виділяється, а також вага одержаних осадів і вміст йоду в них) підтверджують, що взаємодія феніліну з йоду хлоридом відбувається за реакцією 1.

Встановивши, що фенілін реагує з йоду хлоридом кількісно і що присутність баластних речовин не заважає реакції, ми розробили методику кількісного визначення феніліну в препараті і таблетках.

Точну наважку феніліну (0,05—0,1 г) або розтертої маси таблеток (0,1—0,25 г) розчиняють в мірній колбі на 50 або 100 мл у 10 мл теплового 95° спирту, охолоджують

до кімнатної температури і додають надлишок (10—20 мл) 0,1 н. розчину йоду хлориду, після чого доводять водою до мітки, добре перемішують, залишають на 5—10 хвилин і фільтрують. Перші 10 мл фільтрату відкидають, а до аліквотної частини його (25—50 мл) додають 10 мл 10% розчину калію йодиду; йод, що при цьому виділяється, титрують 0,1 н. розчином натрію тіосульфату (індикатор крохмаль). По кількості йоду хлориду, що зв'язалася з феніліном, вираховують вміст феніліну в наважці.

G-еквівалент феніліну відповідає  $\frac{1}{2}$  г-молекулярної ваги. Результати визначення наведені в табл. 1.

Таблиця 1  
Визначення феніліну по кількості йоду хлориду що зв'язався

| Наважка  |                        | Додано 0,1 н. ICl (в мл) | Зв'язалося 0,1 н. ICl (в мл) | Знайдено феніліну |        | Відсоток помилка (в %) |
|----------|------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------|--------|------------------------|
| феніліну | маси таблеток феніліну |                          |                              | г                 | %      |                        |
| 0,0472   |                        | 10                       | 4,20                         | 0,047436          | 100,50 | ±0,252                 |
| 0,0484   |                        | 20                       | 4,30                         | 0,048448          | 100,10 |                        |
| 0,0424   |                        | 10                       | 3,76                         | 0,042349          | 99,88  |                        |
| 0,0337   |                        | 15                       | 3,00                         | 0,033767          | 100,20 |                        |
| 0,0488   |                        | 15                       | 4,36                         | 0,049044          | 100,50 |                        |
| 0,0809   |                        | 15                       | 7,20                         | 0,081062          | 100,20 |                        |
|          | 0,1453                 | 15                       | 3,70                         | 0,03170           |        |                        |
|          | 0,1125                 | 15                       | 2,80                         | 0,03090           |        |                        |
|          | 0,1098                 | 15                       | 2,80                         | 0,03166           |        |                        |
|          | 0,1045                 | 15                       | 2,60                         | 0,03089           |        |                        |
|          | 0,2460                 | 15                       | 6,10                         | 0,03073           |        | ±1,64                  |
|          | 0,2108                 | 20                       | 5,20                         | 0,03057           |        |                        |

Статистична обробка одержаних результатів.

Для феніліну: середнє арифметичне  $\bar{X} = 100,23\%$ ; квадратичне відхилення  $\sigma = \pm 0,2396$ ; квадратичне відхилення середнього арифметичного  $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,097$ ; точність методу (при рівні гарантії в 95%)  $I_{0,05} = \pm 0,2522$ .

Для таблеток феніліну:  $\bar{X} = 0,03107$ ;  $\sigma = \pm 0,00048$ ;  $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,000196$ ;  $I_{0,95} = \pm 0,0005096$ .

Таблиця 2

**Кількісне визначення феніліну після розкладу йодпохідного**

| Наважка  |                        | Додано 0,1 н. ІСІ (в м.г) | Витрачено 0,1 н. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (в м.г) | Знайдено |       | Відносна помилка (в %) |
|----------|------------------------|---------------------------|--|----------|-------|------------------------|
| феніліну | маси таблеток феніліну |                           |  | г        | %     |                        |
| 0,0613   |                        | 10                        | 5,42   | 0,06105  | 99,59 | ±0,295                 |
| 0,0690   |                        | 10                        | 6,12   | 0,06882  | 99,74 |                        |
| 0,0400   |                        | 15                        | 3,55   | 0,03998  | 99,95 |                        |
| 0,0457   |                        | 15                        | 4,00   | 0,04567  | 99,95 |                        |
| 0,0409   |                        | 15                        | 3,60   | 0,04065  | 99,40 | ±0,594                 |
|          | 0,1177                 | 15                        | 2,80   | 0,02947  |       |                        |
|          | 0,1060                 | 15                        | 2,52   | 0,02945  |       |                        |
|          | 0,1329                 | 15                        | 3,12   | 0,02909  |       |                        |
|          | 0,1244                 | 15                        | 2,95   | 0,02939  |       |                        |
|          | 0,1187                 | 10                        | 2,82   | 0,02943  |       |                        |
|          | 0,2359                 | 10                        | 5,55   | 0,02915  |       |                        |

Статистична обробка одержаних результатів.

Для феніліну:  $\bar{X}=99,726\%$ ,  $\sigma=\pm 0,2352$ ,  
 $\sigma_{\bar{X}}=\pm 0,105$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,294$ .

Для таблеток феніліну:  $\bar{X}=0,02933$ ,  
 $\sigma=\pm 0,000164$ ,  $\sigma_{\bar{X}}=\pm 0,000067$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,0001742$

Таблиця 3

**Кількісне визначення феніліну прямим титруванням йоду хлориду**

| Наважка  |               | Витрачено 0,1 н. ІСІ (в м.г) | Знайдено феніліну |       | Відносна помилка (в %) |
|----------|---------------|------------------------------|-------------------|-------|------------------------|
| феніліну | маси таблеток |                              | г                 | %     |                        |
| 0,0324   |               | 2,85                         | 0,032267          | 99,59 | ±0,151                 |
| 0,0321   |               | 2,83                         | 0,032042          | 99,82 |                        |
| 0,0358   |               | 3,15                         | 0,035660          | 99,61 |                        |
| 0,0371   |               | 3,27                         | 0,037014          | 99,77 |                        |
| 0,0318   |               | 2,80                         | 0,031682          | 99,63 |                        |
| 0,0205   |               | 1,81                         | 0,020489          | 99,95 |                        |
|          | 0,1408        | 3,20                         | 0,02830           |       |                        |
|          | 0,1283        | 2,95                         | 0,02850           |       |                        |
|          | 0,1210        | 2,80                         | 0,02880           |       | ±0,807                 |
|          | 0,1012        | 2,30                         | 0,02820           |       |                        |
|          | 0,1310        | 3,00                         | 0,02852           |       |                        |
|          | 0,0914        | 2,10                         | 0,02862           |       |                        |

Статистична обробка одержаних результатів.

Для феніліну:  $\bar{X}=99,73\%$ ,  $\sigma=\pm 0,1428$ ,  
 $\sigma_{\bar{X}}=\pm 0,0582$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,151$ .

Для таблеток феніліну:  $\bar{X}=0,02849$ ,  
 $\sigma=\pm 0,0002163$ ,  $\sigma_{\bar{X}}=\pm 0,000088$ ,  $I_{0,95}=\pm 0,00023$ .

Враховуючи, що продукт взаємодії феніліну з йоду хлоридом реагує з калію йодидом в кислому середовищі з виділенням йоду (реакція 2), ми розробили також другий варіант кількісного визначення феніліну, за яким точну наважку препарату (0,05—0,1 г) розчиняють у 10 мл 95° спирту при нагріванні на водяному огрівнику, після охолодження до кімнатної температури до розчину додають 10—15 мл 0,1 н. розчину йоду хлориду (точно відмірювання не обов'язкове) і збовтують. Через 5—7 хвилин додають 50 мл води, 10 мл 1% розчину натрію саліцилату (для зв'язування надлишку йоду хлориду), знову перемішують і через 5 хвилин додають 5 мл хлороформу, 0,5—1 г калію йодиду 5 мл розведеної соляної кислоти, старанно збовтують і йод, що при цьому виділяється, титрують при сильному збовтуванні 0,1 н. розчином натрію тіосульфату до знебарвлення (індикатор крохмаль). По кількості тіосульфату натрію, витраченому на титрування, вираховують вміст феніліну. Г-еквівалент феніліну дорівнює  $\frac{1}{2}$  г-молекулярної ваги.

Користуючись наведеною методикою, можна також визначити фенілін у таблетках, причому баластні речовини не заважають кількісному визначенню. Результати визначень наведені в табл. 2.

В дальшому було показано, що фенілін у препараті і таблетках можна кількісно визначити також прямим титруванням йоду хлоридом. Для цього точну наважку феніліну (близько 0,05 г) або розтертої маси таблеток (0,10—0,15 г) розчиняють при підігріванні у 10 мл 95° спирту (при цьому розчин забарвлюється в червоно-оранжевий колір) і після охолодження до кімнатної температури титрують 0,1 н. розчином йоду хлориду до лимонно-жовтого забарвлення.

Потрібно, однак, відмітити, що титрування за даною методикою вимагає від аналітика певної навички, бо при титруванні червоно-оранжеве забарвлення розчину поступово бліднішає і в точці еквівалентності спостерігається перехід від яскраво-жовтого до лимонно-жовтого забарвлення.

Результати визначень наведені в таблиці 3.

### ВИСНОВКИ

1. Вивчено хімізм взаємодії феніліну з йоду хлоридом, виділено продукт реакції та визначено вміст йоду в ньому.

2. Розроблено три варіанти йодхлорометричного методу кількісного визначення феніліну.

3. Перший і другий варіанти розробленого методу мають очевидні переваги перед методами МРТУ і тому їх можна рекомендувати Фармакопейному комітету для кількісного визначення феніліну в препараті і в таблетках замість існуючих методів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Межреспубликанские технические условия на лекарственные средства, Сб. 1, 1963, стр. 207.— 2. Там же, стр. 375.

Надійшла 20.VI 1965 р.

### ИОДХЛОРОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛИНА

Ф. Е. КАГАН, Т. А. КОГЕТ

### РЕЗЮМЕ

Изучено взаимодействие фенилина с 0,1 н. солянокислым раствором хлорида йода. Показано, что реакция протекает количественно — на 1 моль фенилина расходуется 1 моль хлорида йода. Разработано три варианта йодхлорометрического метода количественного определения фенилина. Первый и второй варианты имеют явные преимущества: они отличаются простотой определения, экономичностью, возможностью определения фенилина в таблетках без отделения от балластных веществ и поэтому могут быть рекомендованы Фармакопейному комитету для замены метода количественного определения фенилина, принятого МРТУ.

# ВИВЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ СПОЛУК В ЗМІШАНИХ РОЗЧИННИКАХ

В. П. ГУСЯКОВ, Г. М. МІСЬКІВ

(Кафедра загальної хімії Львівського медичного інституту)

## РОЗЧИННІСТЬ МАЛОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ СПОЛУК КИСЛОТНОГО ХАРАКТЕРУ В СПИРТОВО-ВОДНИХ СУМІШАХ

Змішані розчинники часто використовуються у фармацевтичному виробництві та в аптечній технології. Багато рідких лікарських форм: розчинів, настоек, екстрактів, новогаленових препаратів, мікстур — є, по суті, розчинами не в індивідуальних розчинниках, а в їх сумішах: водно-етанольних, гліцеринно-спиртрово-водних, ефірно-спиртових та ін. Концентрація медикамента в них залежить від складу сумішей. Дані системи розчинників цінні в практичному відношенні тим, що деякі з них при певному складі можуть розчиняти речовини більше, ніж кожен компонент зокрема. Окремі випадки підвищення розчинності борної кислоти у водно-ацетонової, саліцилової кислоти у водно-ефірній суміші, стрихніну і фенобарбіталу у водно-спиртових сумішах описані в літературі (1—4).

Бінарні розчинники часто виявляються ефективними для екстракції лікарських речовин з рослинної сировини (5, 6), в проточній хроматографії як елюенти та в багатьох інших випадках.

Таким чином, солюбілізуючі суміші збільшують обмежений асортимент розчинників, а часткова заміна дефіцитного компонента в такій системі більш доступним приносить економічну вигоду.

Вивчення розчинюючої дії сумішей дає можливість в'яснити причини виникнення максимумів розчинності, критерії передбачення цих максимумів; воно важливе для нас і тому, що застосування комбінованих розчинників є одним з методів підвищення розчинності малорозчинних лікарських сполук. Відомостей про розчинність лікарських сполук в комбінованих розчинниках дуже мало, а систематичні дослідження в цьому напрямі не ведуться. Тому вивчення впливу співвідношення компонентів в комбінованих розчинниках на розчинність лікарських сполук, а також вивчення змішаних розчинників має важливе значення для фармацевтичної теорії і практики.

У даній роботі наведені результати визначення розчинності малорозчинних лікарських сполук кислотного характеру: бензойної, саліцилової, ацетилсаліцилової, ніотинової, глютамінової кислот і барбіталу в сумішах води з розчинниками, що містять гідроксильні спиртові групи (водно-етанольних, водно-пропіленгліколевих і водно-поліетиленгліколевих).

У роботі ми використовували малорозчинні лікарські сполуки, що відповідали вимогам ДФ ІХ, двічі перегнану прокип'ячену воду, перегнаний етиловий спирт-ректифікат, концентрація якого визначалася за густиною і алкоголеметричною таблицею (7), пропіленгліколь англійської фірми Gee Lawson chemicals, поліетиленоксид із середньою молекулярною вагою 400 австрійського виробництва.

Насичення рідкої фази лікарськими речовинами проводилося за звичайною методикою. Концентрація розчиненої речовини (в вагових %) визначалася фармакопейними методами (7), надійність яких попередньо перевірялася.

### Розчинність у водно-етанольних сумішах

Результати вивчення розчинності досліджених кислот у водно-етанольних сумішах (рис. 1, табл. 1) показують, наскільки різноманітний

вплив співвідношення одних і тих же компонентів суміші на розчинність різних органічних сполук. Для бензойної, саліцилової і глютамінової кислот із збільшенням вмісту в суміші більш розчинюючого компонента розчинність підвищується, досягаючи найбільших значень відповідно в спирті або у воді. При цьому розчинність перших двох сполук збільшується нерівномірно: найбільш різко — в сумішах з концентрацією етанолу 40—80°. Тенденція до появи максимуму на ізотермі розчинності зростає в міру ускладнення молекули.

Ізотерми розчинності ацетилсаліцилової, діетилбарбітурової і нікотинової кислот характеризуються екстремальними точками — максимумом при ваговому вмісті етанолу 75—95°. Співвідношення між розчинностями вказаних сполук в спирті ( $S_1^0$ ) і воді ( $S_2^0$ ) та максимальною ( $S_{\text{макс.}}$ ) розчинністю наведені в табл. 2, показують, наскільки значно в ряді випадків (16—50 раз)

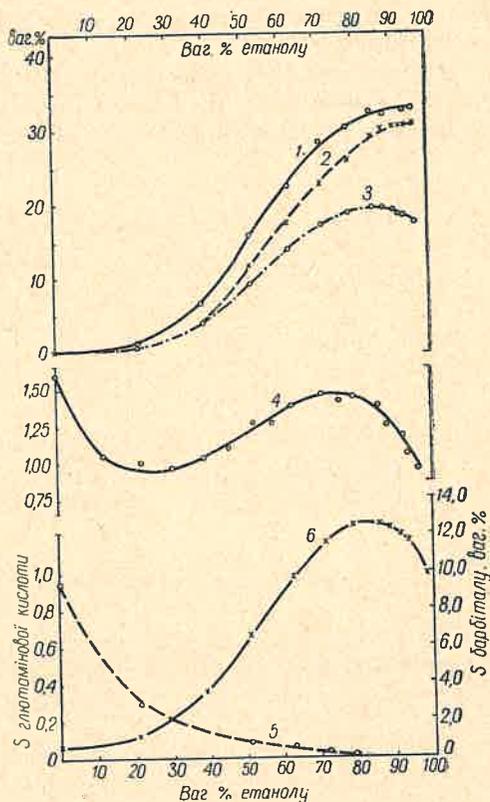


Рис. 1. Розчинність у водно-етанольних сумішах (ваг. %):

1 — бензойної, 2 — саліцилової, 3 — ацетилсаліцилової, 4 — нікотинової, 5 — глютамінової кислот і 6 — барбіталу.

Таблиця 1  
Розчинність (у ваг. %) досліджених кислот у водно-етанольних сумішах (t 20°)

| Концентрація етанолу (ваг. %) | Розчинність кислот |             |                   |             |              | Розчинність барбіталу |
|-------------------------------|--------------------|-------------|-------------------|-------------|--------------|-----------------------|
|                               | бензойної          | саліцилової | ацетилсаліцилової | нікотинової | глютамінової |                       |
| 0                             | 0,309              | 0,189       | 0,369             | 1,560       | 0,948        | 0,643                 |
| 11,87                         | —                  | —           | —                 | 1,056       | —            | —                     |
| 22,14                         | 1,013              | 0,640       | 0,974             | 1,009       | 0,300        | 1,280                 |
| 31,09                         | —                  | —           | —                 | 0,962       | —            | —                     |
| 39,01                         | 6,464              | 3,901       | 4,101             | 1,033       | —            | 3,558                 |
| 46,04                         | —                  | —           | —                 | 1,090       | —            | —                     |
| 52,31                         | 15,505             | 11,448      | 9,332             | 1,266       | 0,097        | 6,640                 |
| 58,23                         | —                  | —           | —                 | 1,257       | —            | —                     |
| 63,04                         | 22,121             | 17,261      | 13,540            | 1,372       | 0,054        | 9,649                 |
| 71,90                         | 28,091             | 22,547      | 16,713            | 1,446       | 0,030        | 11,605                |
| 75,78                         | —                  | —           | —                 | 1,411       | —            | —                     |
| 79,33                         | 30,112             | 25,707      | 18,390            | 1,436       | 0,012        | 12,521                |
| 85,65                         | 32,038             | 28,769      | 19,105            | 1,370       | 0,007        | 12,635                |
| 88,48                         | 31,540             | 29,541      | 19,080            | 1,247       | 0,003        | 12,423                |
| 91,10                         | —                  | 29,708      | 18,766            | 1,184       | —            | —                     |
| 92,59                         | —                  | 29,915      | 18,398            | 1,175       | —            | 12,020                |
| 94,02                         | 32,372             | 29,974      | 18,032            | —           | <0,003       | 11,639                |
| 94,16                         | —                  | —           | —                 | 1,055       | —            | —                     |
| 98,62                         | 32,484             | 30,161      | 17,390            | 0,891       | —            | 9,944                 |

зростає розчинююча активність суміші в порівнянні з індивідуальними розчинниками.

Привертає увагу той факт, що максимуми розчинності ацетилсаліцилової, нікотинової кислот і барбіталу відповідають приблизно однаковому складу суміші (близько 80 ваг. % етанолу).

Таблиця 2  
Розчинність (S) органічних кислот (ваг. %) в етанолі ( $S_1^0$ ), воді ( $S_2^0$ ) і в суміші, що відповідає максимуму ( $S_{\text{макс.}}$ )\*

| Назва речовини                     | $S_1^0$ | $S_2^0$ | $S_{\text{макс.}}$ | $S_{\text{макс.}}$ |         |
|------------------------------------|---------|---------|--------------------|--------------------|---------|
|                                    |         |         |                    | $S_1^0$            | $S_2^0$ |
| Ацетилсаліцилова кислота . . . . . | 17,390  | 0,370   | 19,106             | 1,1                | 51      |
| Нікотинова кислота . . . . .       | 0,089   | 1,560   | 1,446              | 16                 | 0,9     |
| Барбітал . . . . .                 | 9,945   | 0,652   | 12,635             | 1,3                | 19,4    |

\* Концентрація етанолу 98,6 ваг. %.

На ізотермі розчинності нікотинової кислоти, крім максимуму, спостерігається мінімум (25 ваг. % етанолу). Цьому мінімуму відповідає максимум на кривій теплота змішування — склад і максимум в'язкості (8, 9).

Звичайно, застосування водно-спиртових сумішей 75—85 ваг. % концентрації для одержання розчинів з максимальним вмістом вказаних вище сполук замість чистого спирту дасть певну економічну вигоду.

### Розчинність у водно-пропіленгліколевих сумішах

Двоатомний спирт пропіленгліколь (1,2-пропандіол,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ) привернув нашу увагу в силу таких причин: його молекула містить дві спиртові групи; на відміну від інших гліколів він нетоксичний і використовується як посередник розчинності (10). Пропіленгліколь (ПГ) в період другої світової війни застосовувався як заміник гліцерину і включений в деякі зарубіжні фармакопеї. Розчинююча здатність сумішей ПГ — вода ніким не вивчалася.

Результати досліджень розчинності бензойної кислоти, барбіталу і нікотинової кислоти у вказаних сумішах наведені в табл. 3 і на рис. 2.

З наведених даних видно, що розчинність перших двох сполук у чистому пропіленгліколі вища, а розчинність нікотинової кислоти менша, ніж у воді. Розчинність всіх речовин плавно змінюється із зміною складу суміші; екстремальних точок не спостерігається.

Таблиця 3  
Розчинність бензойної, нікотинової кислот і барбіталу в сумішах пропіленгліколю з водою (у ваг. %)

| Пропіленгліколь (ваг. %) | Розчинність       |                     |           |
|--------------------------|-------------------|---------------------|-----------|
|                          | бензойної кислоти | нікотинової кислоти | барбіталу |
| 0                        | 0,310             | 1,560               | 0,643     |
| 31,96                    | 0,763             | 0,960               | 0,947     |
| 51,38                    | 2,393             | 0,788               | 1,774     |
| 64,43                    | 5,562             | 0,789               | 3,184     |
| 73,81                    | 9,471             | 0,773               | 4,371     |
| 80,87                    | 12,684            | 0,773               | 5,802     |
| 86,38                    | 15,625            | 0,751               | 6,855     |
| 90,79                    | 18,821            | 0,765               | 7,334     |
| 94,42                    | 18,793            | 0,713               | 8,309     |
| 97,44                    | 19,684            | 0,698               | 8,928     |
| 100                      | 21,043            | 0,662               | 9,603     |

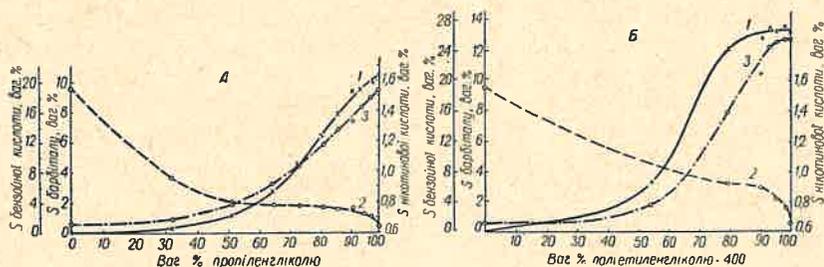
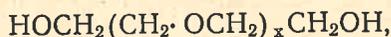


Рис. 2. Розчинність (ваг. %) у водно-пропіленгліколевих (А) і водно-поліетиленгліколевих (Б) сумішах:

1 — бензойної, 2 — нікотинової кислот і 3 — барбіталу.

### Розчинність у водно-поліетиленгліколевих сумішах

Рідкі, м'які та тверді поліетиленгліколи (поліетиленоксида, ПЕГ) з різною молекулярною вагою нині одержали широке застосування в багатьох країнах для виготовлення різних лікарських форм (11). ПЕГ, як відомо, є продуктами поліконденсації оксіетилену; їх склад виражається загальною формулою



де ступінь конденсації  $x$  може змінюватись в широких межах. Нами використаний ПЕГ рідкої консистенції ( $x \approx 9$ ) з середньою молекулярною вагою 400 (ПЕГ 400).

Поліетиленгліколи входять у склад молекул багатьох неіоногенних поверхневоактивних речовин (ефіри ПЕГ з вищими жирними кислотами, спиртами, твіни та ін.). Вплив різних ПЕГ на розчинність лікарських сполук майже не вивчається. Виходячи із вищевказаного, наше дослідження являє певний теоретичний і практичний інтерес.

Результати дослідження розчинності бензойної, нікотинової кислот і барбіталу у присутності ПЕГ 400 (рис. 2, Б, табл. 4) зовнішньо мало відрізняються від попереднього випадку. Хід ізотерм розчинності показує, що тільки значна добавка ПЕГ істотно підвищує розчинність речовин у воді.

Порівняння розчинюючої дії трьох типів сумішей дозволяє зробити висновок, що тільки у водно-етанольній системі спостерігаються максимуми розчинності. Особливість цієї системи в тому, що її стан різко змінюється із зміною співвідношення компонентів; ці зміни зв'язані з виникненням різних сольватних сполук і з структурними перетвореннями.

У двох інших типах бінарних систем значних перебудов, очевидно, не відбувається.

Таблиця 4

Розчинність (у ваг. %) бензойної, нікотинової кислот і барбіталу в сумішах вода — ПЕГ 400 (при 20°).

| ПЕГ<br>(ваг. %) | Розчинність          |                |                        |
|-----------------|----------------------|----------------|------------------------|
|                 | бензойної<br>кислоти | барбі-<br>талу | нікотинової<br>кислоти |
| 0               | 0,310                | 0,646          | 1,560                  |
| 53,90           | 6,567                | 1,851          | —                      |
| 79,66           | 24,279               | 7,760          | 0,919                  |
| 90,49           | 25,703               | 10,38          | 0,902                  |
| 93,66           | 26,86                | 12,280         | —                      |
| 95,62           | 26,586               | 12,549         | 0,816                  |
| 98,50           | 27,113               | 12,662         | 0,764                  |
| 100             | 26,128               | 12,669         | 0,649                  |

### ВИСНОВКИ

1. Вивчена розчинність бензойної, саліцилової, ацетилсаліцилової, нікотинової, глютамінової кислот та барбіталу у водно-етанольних сумішах різного кількісного складу.

2. Встановлено, що розчинність бензойної і саліцилової кислот зростає, а розчинність глютамінової кислоти зменшується із збільшенням вмісту в суміші етанолу.

3. Максимуми розчинності спостерігаються для ацетилсаліцилової кислоти і барбіталу при 85 ваг. % етанолу. На ізотермі розчинності нікотинової кислоти є максимум (75 ваг. %) і мінімум (25 ваг. %).

4. В сумішах води з 1,2-пропіленгліколем і води з поліетиленгліколем (ПЕГ-400) розчинність бензойної і діетилбарбітурової кислот монотонно підвищується, а нікотинової кислоти — понижується із зростанням в суміші кількості гліколю.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Р. В. Мерцлин, В. Д. Васев, ЖОХ, 21, 417 (1951).—2. А. А. Волков, Автореферат канд. дисс., Пермский ун-т, 1950.—3. Ch. F. Poe, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci., Ed. 45, 551 (1956).—4. A. N. Paruta, V. I. Sciarrona, N. G. Lordi, J. Pharm. Sci., 51, 704 (1962).—5. Т. П. Литвинова, А. С. Прозоровский, Труды I Московского мед. ин-та, 18, 1962, 115.—6. И. Я. Карабашева, Лекарств. сырьевые ресурсы Иркутск. области, вып. 3, Иркутск, 1961, 66.—7. Госуд. фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, 1961.—8. В. Я. Аносов, С. А. Погдин, Основные начала физико-химического анализа, изд-во АН СССР, М.—Л., 1947, стр. 148, 688.—9. Техническая энциклопедия, 10, ОГИЗ, М., 1933, стр. 104.—10. Z. Guntova, L. Zathurecku, G. Somoskeöy, Farmacia (ČSR), 29, 4, 101 (1960).—11. W. Beutter, K. Steiger-Trippi, Sweiz. Apoth.-Ztg., 96, № 16, 293; № 17, 313; № 18, 346 (1958).

Надійшла 10.VI 1965 р.

#### ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СМЕШАННЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

В. П. ГУСЯКОВ, Г. М. МИСЬКИВ

Растворимость малорастворимых лекарственных соединений кислотного характера в спиртово-водных смесях

#### РЕЗЮМЕ

Изучена растворимость бензойной, саліцилової, ацетилсаліцилової, нікотинової, глютамінової кислот и барбитала в водно-этанольных, водно-пропиленглицево-вых и водно-полиэтиленглицево-вых смесях.

Установлено, что растворимость бензойной и саліцилової кислот непрерывно возрастает, а растворимость глютамінової кислоты уменьшается с увеличением концентрации этанола в водно-этанольных смесях.

Для ацетилсаліцилової кислоты и барбитала наблюдается максимум растворимости при 85 вес. % этанола. На изотерме растворимости нікотинової кислоты имеется максимум (75 вес. %) и минимум (25 вес. %).

В смесях воды с пропиленглицолем (1,2-пропандиолом) и полиэтиленглицолем (м. в. 400) растворимость бензойной и діетилбарбітурової кислот плавно повышается, а нікотинової кислоты падает с возрастанием содержания глицоля в смеси.

# КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ ТИТРУВАННЯМ У НЕВОДНИХ СЕРЕДОВИЩАХ

Л. І. РАПАПОРТ, Г. В. ВЕРЗІНА

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАНУ МОЗ УРСР)

## ПОВІДОМЛЕННЯ І

### ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ З КИСЛОТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Препарати групи похідних піримідину широко застосовуються як лікарські речовини. До них належать снотворні (похідні барбітурової кислоти), протисудорожні (гексамідин), антитиреоїдні (метилтіоурацил), сечогінні (алацил), вітамінні (тіаміну хлорид або бромід) препарати, а також засоби для лікування новоутворень (допан), лейкопенії (пентоксил, метилурацил-метацил) і малярії (хлоридин).

Методи кількісного визначення їх різноманітні. Більшість з цих методів, зокрема, визначення за вмістом азоту в препараті (пентоксил, гексамідин, хлоридин, метацил) або аргентометричним методом після 3-годинного лужного гідролізу (допан) складні (1—3). Алкаліметричний метод визначення метилтіоурацилу неточний у зв'язку з нечіткістю переходу забарвлення індикатора в еквівалентній точці.

Беручи до уваги невеликі константи дисоціації похідних піримідину у водних середовищах, для деяких похідних піримідину запропоновано титрування в неводних середовищах. Так, кислотні форми похідних барбітурової кислоти і метилтіоурацилу титрують розчином їдкою натру в суміші метилового спирту і бензолу (1—4), метоксидом натрію (розчин металічного натрію в суміші метилового спирту і бензолу (5—7), гідрокситетрабутиламонієм (8) при індикаторах: тимоловому синьому (7—8), суміші тимолового синього і фенолфталеїну (9), або потенціометрично (8—9). Як розчинники найчастіше вживають диметилформамід (10), піридин (11), хлороформ (12), ацетон (13).

Метою даної роботи було вивчення природи кислотних властивостей похідних піримідину для дальшої розробки кількісного визначення вищезазначених препаратів шляхом титрування в неводних розчинниках.

Вибір основних розчинників для титрування речовин, що мають кислотні властивості, теоретично обґрунтований Ізмайловим із співпрацівниками (14) на підставі робіт, в яких як розчинник для похідних барбітурової кислоти і сульфаніламідів був запропонований і пізніше прийнятий Фармакопеею IX видання диметилформамід.

Як титрант ми застосовували розчин їдкою натру в суміші метилового спирту і бензолу (1), а як індикатори були випробувані розчини тимолового синього, нейтрального червоного, бромфенолового синього в метиловому спирті. З метою поліпшення переходу забарвлення індикатора наприкінці титрування нами як розчинники поряд з диметилформамідом були випробувані суміш диметилформаміду з бензолом у різних співвідношеннях, а також, беручи до уваги амфотерний характер допану, ацетон.

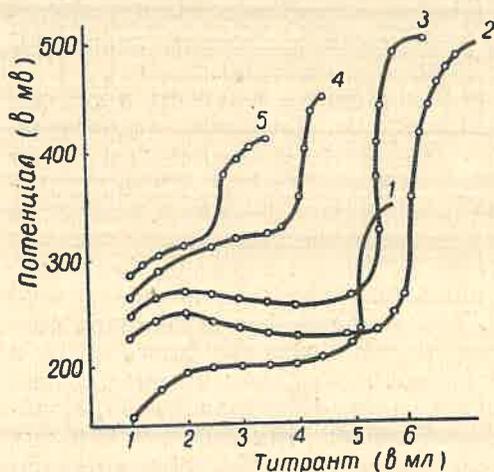
Точність вибору розчинника і індикатора була перевірена потенціометричним титруванням. Найкращі результати (стрибок потенціалу збігся з переходом забарвлення наприкінці титрування) були одержані при використанні як розчинника диметилформаміду (метилтіоурацил) і суміші диметилформаміду з бензолом у співвідношенні 7 + 3 (метацил, пентоксил).

Одержати відтворені результати для допану титруванням в диметилформаміді як індикаторним, так і потенціометричним методами не вдалося через нечіткий перехід забарвлення індикатора наприкінці титру-

вання або внаслідок зменшення електродного потенціалу при титруванні. В останньому випадку, очевидно, відбувається утворення натрієвої солі допану, яка важко розчиняється в диметилформаміді, що покриває електроди, і тим самим утруднює стрибок потенціалу в еквівалентній точці.

Задовільні результати кількісного визначення допану одержані титруванням його в пробірках з притертими пробками в ацетоновому розчині. Перехід забарвлення наприкінці титрування (від жовтого до синьо-фіолетового) достатньо чіткий. В усіх випадках найкращим індикатором виявився розчин тимолового синього.

Порівняльні дані потенціометричного титрування вищезазначених препаратів, а також бароталу (5,5-етилкротилбарбітурової кислоти) в диметилформаміді наведені на рисунку.



Криві титрування у диметилформаміді:  
1 — бароталу, 2 — метацилу, 3 — пентоксилу, 4 — метилтіоурацилу, 5 — допану.

#### Методика визначення.

Близько 0,05—0,06 г препарату (точна наважка) або порошку розтертих таблеток, що містять таку ж кількість препарату, розчиняють у 10 мл нейтралізованого за тимоловим синім диметилформамідом\* (метилтіоурацил), 10 мл суміші диметилформаміду і бензолу\* 7+3 (метацил, пентоксил) або 10 мл ацетону\* (допан) і титрують 0,1 н. розчином їдкого натру в суміші метилового спирту і бензолу\* з півмікробюретки до переходу жовтого забарвлення рідини у синє (диметилформамід) або синьо-фіолетове (ацетон). Кінець титрування можна також встановити потенціометрично (метилтіоурацил, метацил, пентоксил).

Як індикаторний електрод застосовували катодно-поляризований платиновий електрод, а як електрод порівняння — насичений каломельний електрод. Титрування проводили в склянках, захищених від вуглекислоти повітря (15). Після поляризації платиновий електрод обережно висушували фільтрувальним папером і старанно промивали відповідним розчинником. 1 мл 0,1 н. розчину їдкого натру відповідає 0,01422 г метилтіоурацилу, 0,012618 г метацилу, 0,015614 г пентоксилу, 0,026614 г допану.

Присутність баластних речовин, що входять до складу таблеток, не заважає кількісному визначенню препарату, у зв'язку з чим її не слід відокремлювати.

Результати кількісного визначення метилтіоурацилу, метацилу, допану, пентоксилу в препараті і таблетках при індикаторі тимоловому синьому наведені в таблиці. Гексамідин, хлоридин, алацил не мають кислотних властивостей і не титруються розчинами їдкого натру у зазначених умовах.

#### Обговорення результатів

За літературними даними (16) кислотні властивості похідних піримідину обумовлені наявністю в їх структурі угруповання  $—CO—NH—$

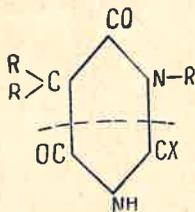
\* Розчинники повинні бути збезджені збодуванням з безводним сульфатом натрію.

Результати алкаліметричного визначення похідних піримідину в неводному середовищі

| Назва препарату                         | Наважка (в г)              | Витрачено м.л. 0,1 н. NaOH | Знайдено (в г)             | Відносна похибка* (в %) | Вміст в 1 таблетці |                               | Розчинник                      |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|   |                            |                            |                            |                         | повинно бути (в г) | знайдено (в %)                |                                |
| Метилтіоурацил                          | 0,0476<br>0,0186<br>0,0260 | 3,35<br>1,30<br>1,83       | 0,0476<br>0,0184<br>0,0260 | 1,58                    |                    |                               | Диметилформамід                |
| Метилтіоурацил в таблетках 0,25 г/0,3 г | 0,1068<br>0,2053<br>0,2202 | 6,32<br>12,03<br>12,81     |                            |                         | 0,238—0,263        | 0,252<br>0,250<br>0,250       | »                              |
| Метацил                                 | 0,0532<br>0,0181<br>0,0994 | 4,20<br>1,43<br>7,86       | 0,0530<br>0,0180<br>0,0992 | 0,50                    |                    |                               | Диметилформамід + бензол (7+3) |
| Пентоксил                               | 0,0290<br>0,0370<br>0,0431 | 1,84<br>2,35<br>2,75       | 0,0287<br>0,0367<br>0,0429 | 0,72                    |                    |                               | »                              |
| Допан                                   | 0,0333<br>0,0372<br>0,0492 | 1,24<br>1,39<br>1,85       | 0,0330<br>0,0370<br>0,0492 | 0,63                    |                    |                               | Ацетон                         |
| Допану 0,002 Натрію хлориду 0,1         | 1,4875<br>1,3640           | 1,16<br>1,03               | 0,0295<br>0,0274           |                         |                    |                               | »                              |
| Допан в таблетках 0,002 г/0,1 г         | 1,5148<br>1,5346<br>1,6410 | 1,20<br>1,24<br>1,30       |                            |                         | 0,0017—0,0022      | 0,00211<br>0,00214<br>0,00211 | »                              |

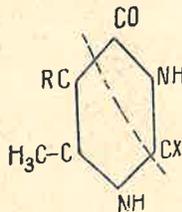
\* Розрахунок відносної помилки проводився за формулою, наведеною у «Фармацевтичному журналі» № 5, стор. 40 за 1964 р.

—CO(S)—NH—CO—, що може підлягати амідно-імідольній або тіо-тіольній таутомерії за схемою: —N=C(OH) або —N=C(SH).



I

де R = алкіл, арил або N  
X = O або S  
(похідні барбітурової кислоти)

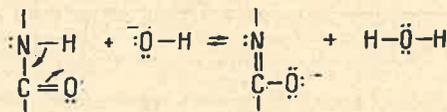


II

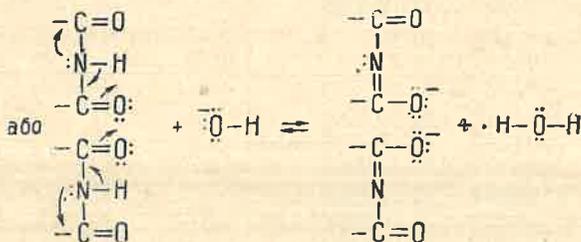
де R = CH<sub>2</sub>OH, X = O (пентоксил)  
R = N = (CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>, X = O (допан)  
R = H, X = O (метацил)  
R = H, X = S (метилтіоурацил)

Однак при порівнянні хімічної структури препаратів групи I—II можна передбачити, що кислотний характер обумовлений наявністю в молекулі угруповання (зазначеного у формулах пунктиром) —OC—N=C(OH)— ⇌ —OC—NH—CO— ⇌ C(OH)=N—CO— або —OC—N=C(SH) ⇌ —OC—NH—CS—. Це вказує на те, що угруповання —(S)OC—NH— ⇌ —C·OH(SH)=N— незалежно від здатності до утворення імідольної або тіольної форми не надає препарату кислотних властивостей. Таким чином, наведену раніше (16) схему амідно-імідольної таутомерії \*

\* Аналогічно можна уявити і тіо-тіольну таутомерію, змінивши одну групу —CO на групу —CS.

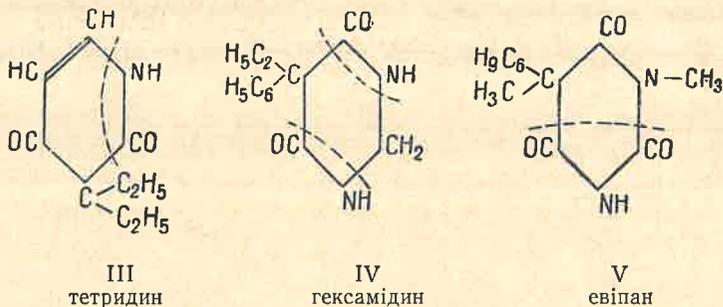


що пояснює кислотність похідних піримідину в присутності гідроксильних іонів лугів, треба подати так:



Відщеплення водню у вигляді протону можливе лише у випадку, коли імідна група знаходиться між двома карбонільними або тійонною і карбонільною групами; причому поряд з утворенням амідно-імідольної (тіо-тіольної) таутомерії має місце зменшення електронної густини атому азоту завдяки їх притягання двома карбонільними або тійонною і карбонільною групами.

Присутність гідроксильних іонів створює умови для протонізації водню і його відщеплення у вигляді води. Підтвердженням цього є відсутність кислотних властивостей у тетрадину (III) та гексамідину (IV) і їх наявність в евіпані (V).



На підставі наведених стрибків потенціалу (рис.) похідні піримідину, які вивчали, за кислотними властивостями в диметилформаміді можна розташувати в такий зростаючий ряд:

допан < метилтіоурацил < баротал < пентоксил < метацил.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчені кислотні властивості похідних піримідину. Встановлено, що вони обумовлені наявністю угруповання  $-\text{CO}(\text{S})-\text{NH}-\text{CO}-$ .

2. Розроблено метод кількісного визначення метилтіоурацилу, метацилу, пентоксилу і допану в препаратах і таблетках титруванням їх розчином їдкою натру в суміші метилового спирту і бензолу. Як розчинники застосовуються диметилформамід, суміш диметилформаміду з бензолом або ацетон. Титрування метилтіоурацилу, метацилу та пентоксилу можна проводити також потенціометрично.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Союза ССР, IX изд., Медгиз, М., 1961.— 2. Английская фармакопея, 1953.— 3. Американская фармакопея, 1955.— 4. Н. П. Дзюба, В. П. Георгиевский, В. Р. Шилов, М. А. Измайлов, Фармацевтический журнал, 6, 26 (1959).— 5. R. Vasiliev, V. Scintee, E. Sişman, Farmacia, 1, 41 (1962).— 6. R. Vasiliev, V. Scintee, J. Fruchter, там же, 5, 283 (1962).— 7. J. S. Jonescu, D. Popescu, T. Constantinescu, там же, 8, 491 (1962).— 8. D. E. Leavitt, J. Autian, Drug. Standarts, 26, 33 (1958); по С. А., 52, 12317 (1958).— 9. R. Heiz, Dansk Tids. Farm., 26, 69 (1952); по С. А., 46, 6551 (1952).— 10. W. Horsch, Pharmazie, 12, 122 (1957).— 11. T. Jasinski, K. Marcinkowska, K. Weclawska, Acta polon pharm., 14, 261 (1957).— 12. L. G. Chatten, J. Pharm. and Pharmacol. (London), 87, 504 (1956), по РЖХ, 72733 (1957).— 13. Г. П. Слущер, Аптечное дело, 5, 67 (1958).— 14. Н. А. Измайлов, Элетрохимия растворов, изд. ХГУ, 1959.— 15. Н. П. Дзюба, В. П. Георгиевский, Фармацевтический журнал, 1, 11 (1962).— 16. Л. И. Рапапорт, Кандидатская диссертация, М., 1954.

Надійшла 2.IV 1965 р.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА ТИТРОВАНИЕМ В НЕВОДНЫХ СРЕДАХ

Л. И. РАПАПОРТ, А. Е. ВЕРЗИНА

Сообщение 1

Определение препаратов с кислотными свойствами

#### РЕЗЮМЕ

Изучены кислотные свойства производных пириимидина, при этом установлено, что они обусловлены наличием группировки  $-\text{CO}(\text{S})-\text{NH}-\text{CO}-$ . Изученные препараты по кислотным свойствам расположены в следующем возрастающем ряду: допан < метилтиоурацил < баротал < пентоксил < метацил.

Разработан метод количественного определения метацила, пентоксила, метилтиоурацила и допана в препаратах и таблетках титрованием раствором едкого натра в смеси метилового спирта и бензола (индикатор тимоловый синий). В качестве растворителей применяли диметилформамид, смесь диметилформамида с бензолом или ацетон.

Титрование метилтиоурацила, метацила и пентоксила можно также проводить потенциометрически. Индикаторным электродом является катодно-поляризованный платиновый электрод, электродом сравнения — насыщенный каломельный электрод.

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОРЕЛЬБОРИНУ В КОРЕНЯХ ТА КОРЕНЕВИЩАХ ЧЕМЕРНИКА ЧЕРВОНУВАТОГО

М. Є. ВОРОБИЙОВ, Н. П. ДЗЮБА

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Корельборин у промислових умовах добувають з коренів і кореневищ чемерника червонуватого (*Helleborus purpurascens* W. K. (1)). За своїм хімічним складом він відноситься до буфадієнолідів (2), тобто до глікозидів, які мають двічі ненасичене лактонне кільце в агліконі (3). Завдяки високій кардіотонічній активності (4) корельборин належить до цінних препаратів і випускається для потреб медичної практики у вигляді ампульованих і таблетованих лікарських форм.

Метою даного дослідження була розробка методу кількісного визначення корельборину в коренях та кореневищах чемерника червонуватого. В літературі такий метод не описано. Труднощі даного визначення полягали в тому, що сировина чемерника, крім корельборину, вміщує ще ряд глікозидів (5, 6), близьких за фізико-хімічними властивостями. У зв'язку з цим визначення корельборину було можливим тільки після розділення суми глікозидів за допомогою хроматографічного методу на

папері (7, 8). Кількісне визначення корельборину в елюатах з хроматограм проводили полярографічним методом, який дає задовільні результати при визначенні корельборину у препараті і таблетках (9).

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Корені і кореневища чемерника червонуватого, які ми одержали з дослідного заводу ХНДХФІ, подрібнювали та просіювали крізь сито з отворами діаметром в 1 мм. Для екстрагування із сировини суми глікозидів застосували метиловий та етиловий спирти різної концентрації. При цьому встановлено, що повнота екстракції досягається швидше 80° метанолом при нагріванні до 60—65°. Процес екстрагування глікозидів контролювали за допомогою хроматографії на незакріпленому тонкому шарі (1 мм) силікагелю марки «КСК» (10, 11) в системі розчинників етилацетат — метил-етилкетон, насичений водою (1 : 1). Вплив підвищеної температури на стійкість корельборину перевіряли шляхом нагрівання його метанольного розчину протягом 18 годин при температурі 65° з наступним хроматографуванням на пластинках силікагелю, як зазначено вище. При цьому на хроматограмі інших плям, крім плями корельборину, не виявлено. Одержані метанольні витяжки упарювали під вакуумом, а залишок обробляли сумішшю хлороформ—метанол (2 : 1). При цьому основна маса домішок відокремлювалась у вигляді олієподібної рідини.

Метанольно-хлороформовий розчин суми глікозидів хроматографували на папері марки «М» ленінградської фабрики ім. Володарського в системі розчинників н-аміловий спирт — вода (1 : 1) (5), яка забезпечувала розташування плям глікозидів на достатній відстані.

Елюювання корельборину з плям хроматограм проводили 50° та 80° метанолом, а також сумішшю ацетон — метанол (1 : 1). Найбільш придатним розчинником для елюювання виявилася суміш метанол — ацетон (1 : 1).

Полярографічні вимірювання проводили на полярографі αP-55A з дзеркальним гальванометром з чутливістю  $2,32 \cdot 10^{-9}$  А/мм. Для полярографування корельборину в елюатах з плям хроматограм вжили фон, який являв собою водний розчин 0,2 н. хлориду літію та 0,02 н. гідроокису літію. При наявності луку в полярографічному розчині полярографічні криві корельборину були більш чіткі.

При кількісному визначенні корельборину користувалися як інтегральними, так і похідними полярографічними кривими. Слід відзначити, що результати, які ми одержали методом похідної полярографії, були більш відтворювані.

**Методика визначення.** 5 г подрібнених коренів та кореневищ чемерника червонуватого вміщують у колбу місткістю 100 мл, заливають 50 мл 80° метанолу і залишають стояти протягом години при кімнатній температурі. Потім колбу приєднують до зворотного холодильника і нагрівають на водяному ogrівнику (60—65°) протягом 2 годин, збовтуючи вміст колби через кожні 20 хвилин. Після охолодження спиртову витяжку фільтрують у колбу на 500 мл, а сировину знову заливають 50 мл 80° метанолу і нагрівають на водяному ogrівнику (60—65°) протягом 1 години. Цю операцію повторюють ще двічі. Об'єднані витяжки упарюють під вакуумом до 4—5 мл. До цього залишку послідовно додають 10 мл метанолу та 20 мл хлороформу і кількісно переносять у діліильну лійку. Нижній спиртово-хлороформовий шар, від якого відокремлюється олієподібна рідина, фільтрують в колбу на 100 мл. Вміст діліильної лійки промивають двічі по 10 мл суміші хлороформ — метанол (2 : 1). Розчинники відганяють до об'єму 3—4 мл і кількісно переносять в мірну колбу місткістю 10 мл.

На смугу хроматографічного паперу (15—50 см) за допомогою мікропіпетки наносять на лінію старту 0,2 мл одержаного розчину у вигляді тонкої суцільної смужки, залишаючи місце (4 см) для «свідка». Потім наносять «свідок» — 0,02 мл 0,1% спиртово-хлороформового розчину корельборину-стандарту, хроматограму просочують водою, залишок якої вилучають просушуванням між аркушами фільтрувального паперу. Хроматографування проводять в системі розчинників: н-аміловий спирт — вода (1 : 1) низхідним методом протягом 18 годин. Потім хроматограму висушують при температурі 65°, відрізають контрольну смужку із «свідком» і проявляють її оприскуванням 20% розчином трихлористого стибію в хлороформі і просушуванням при нагріванні до 70°. Через 3—5 хвилин після нагрівання з'являється жовта пляма корельборину, яка в УФ-світлі має жовту флуоресценцію. З хроматограми вирізають зону, яка відповідає розміщенню корельборину на контрольній смужці. Три зони з трьох хроматограм розрізають на дрібні частини, вміщують в колбу із зворотним холодильником та елюють 30 мл суміші метанол—ацетон при нагріванні на водяному огрівнику (60—65°) протягом 1 години. Спиртово-ацетоновий розчин зливають, а колбу з подрібненими частинами хроматограм промивають двічі по 10 мл тією ж сумішшю. З елюату розчинники відганяють, а сухий залишок розчиняють в 5 мл 50° метанолу при нагріванні (37°) і додають 1 мл фону. Одержаний розчин вміщують в електролізер, пропускають водень протягом 5 хвилин і полярографують при катодній поляризації — 1,4—2,2 в. За тих же умов полярографують 0,025% розчин корельборину-стандарту, після чого визначають висоти полярографічних кривих досліджуваного та стандартного розчинів. Вміст корельборину вираховують за формулою:

$$C_x = \frac{C_{ст} \cdot H_x \cdot Y_1 \cdot Y_2}{H_{ст} \cdot Y_3 \cdot A}, \text{ де}$$

- $C_x$  — вміст корельборину в сировині (в %);  
 $C_{ст}$  — концентрація корельборину в стандартному розчині (в г/100 мл);  
 $H_x$  — висота полярографічної кривої (в мм);  
 $H_{ст}$  — висота полярографічної кривої стандартного розчину (в мм);  
 $Y_1$  — об'єм, в якому розчинена сума глікозидів (в мл);  
 $Y_2$  — об'єм розчину, який полярографують (в мл);  
 $Y_3$  — об'єм розчину, нанесеного на хроматограму (в мл);  
 $A$  — наважка сировини (в г).

Точність визначення корельборину була перевірена шляхом його хроматографування на папері з наступним елюванням та полярографуванням. Одержані результати обробляли за допомогою методу математичної статистики (12). При цьому точність визначення корельборину дорівнювала  $\pm 5\%$ .

За розробленою методикою були проведені визначення корельборину в сировині. Результати визначень наведені в таблиці.

Результати кількісного визначення корельборину в коренях та кореневищах чемерника червонуватого

| № серії | Одержано корельборину в % | № серії | Одержано корельборину в % |
|---------|---------------------------|---------|---------------------------|
| 1       | 0,500                     | 2       | 0,485                     |
|         | 0,500                     |         | 0,485                     |
|         | 0,540                     |         | 0,505                     |
| 2       | 0,440                     | 3       | 0,515                     |

Примітка. В усіх дослідках брали наважку сировини в 5 г.

## ВИСНОВКИ

Розроблено полярографічний метод кількісного визначення корельборину в корнях та кореневищах чемерици червоноуватої. Метод ґрунтується на екстрагуванні суми глікозидів 80° метанолом з наступним розділенням її на хроматографічному папері в системі розчинників *n*-аміловий спирт—вода (1:1) і елююванням корельборину сумішшю ацетон—метанол (1:1). Полярографування проводилося на фоні, який складався з водного розчину 0,2 н. хлориду літію та 0,02 н. гідроокису літію.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Д. Г. Колесников, М. Я. Тропп, Мед. пром. СССР, 5, 17 (1952).
2. Definitive Rules for the Nomenclature of Amino Acids, steroids, Vitamins and Cartenoids, J. Am. Pharm. Soc., 82, 21, 5577 (1961).
3. М. Я. Тропп, Ю. В. Шостенко, Д. Г. Колесников, Журн. общей химии, 23, 1421 (1953).
4. М. А. Ангарская, Я. И. Хаджай, Г. Н. Максименко, Фармакол. и токсикол., 5, 46 (1953).
5. А. А. Резниченко, М. Я. Тропп, Д. Г. Колесников, Мед. пром. СССР, 3, 15 (1961).
6. Они же, там же, 12, 12 (1964).
7. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, там же, 11, 54 (1963).
8. Н. Я. Царенко, М. С. Шрайбер, там же, 3, 56 (1964).
9. Н. Е. Воробьев, Н. П. Дзюба, Фармацевтический журнал, 1, 18 (1964).
10. А. А. Ахрем, А. И. Кузнецова, Успехи химии, XXXII, 7, 823 (1963).
11. W. Steidle, Liebigs Ann. Chem., 662, 126 (1963).
12. М. О. Казаринов, Н. П. Дзюба, Фармацевтический журнал, 5, 39 (1964).

Надійшла 17.II 1965 р.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРЕЛЬБОРИНА В КОРНЯХ И КОРНЕВИЩАХ МОРОЗНИКА КРАСНОВАТОГО

Н. Е. ВОРОБЬЕВ, Н. П. ДЗЮБА

### РЕЗЮМЕ

Разработан полярографический метод количественного определения корельборина в корнях и корневищах морозника красноватого. Метод основан на извлечении суммы гликозидов 80° метиловым спиртом при нагревании (60—65°) с последующим хроматографированием в системе растворителей: *n*-амиловый спирт—вода (1:1). Элюирование корельборина проводили смесью ацетон—метанол (1:1), которая затем отгонялась, а остаток растворялся в 5 мл 50° метанола и полярографировался на фоне, состоящем из водного раствора 0,2 н. хлорида лития и гидроокиси лития. Точность метода  $\pm 5\%$ .

## ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЇ В ТОНКОМУ ШАРІ ДЛЯ СУДОВОХІМІЧНОГО ДОКАЗУ БАРБІТАЛУ ТА ФЕНОБАРБІТАЛУ

Н. В. КОКШАРОВА

(Кафедра судової хімії Московського ордена Леніна медичного інституту ім. І. М. Сеченова, зав. кафедрою проф. М. Д. Швайкова)

Токсикологічне значення барбітуратів у наш час дуже велике. За кількістю отруень похідні барбітурової кислоти займають одне з перших місць серед інших отруйних та сильнодіючих речовин.

Клінічна і патанатомічна картина отруень барбітуратами часто буває нехарактерною, а тому судовохімічне дослідження набуває в цих випадках особливо важливого значення.

Об'єктами судовохімічного дослідження на барбітурати в основному є кров, сеча, внутрішні органи трупа. Найбільші труднощі при судовохімічному дослідженні на барбітурати виникають внаслідок засто-

сування недосконалих методів їх ізолювання і, головним чином, методів очистки.

До цього часу в практиці вітчизняних судовохімічних лабораторій не знайшли застосування хроматографія на папері та хроматографія в тонкому шарі, в той час як за кордоном хроматографія в тонкому шарі неодноразово і з успіхом використовувалася для визначення барбітуратів при токсикологічних аналізах (1—8).

Хроматографія в тонкому шарі є важливим досягненням на шляху винайдення прискорених, порівнюючи з хроматографією на папері, методів аналізу.

Для хроматографічного визначення барбітуратів у біологічному матеріалі тваринного походження пластинки більш придатні, ніж папір, тому що вони дозволяють брати на кожне визначення більший об'єм забрудненої білками та продуктами їх розкладу досліджуваної речовини, а також застосовувати для виявлення виділеної речовини агресивні проявники.

Хроматографія в тонкому шарі — відносно новий метод, який дозволяє провести очистку, виділення і розділення токсикологічно важливих речовин простіше, швидше і економніше, ніж деякими іншими методами.

Мета нашої роботи полягала в тому, щоб показати можливість використання хроматографії в тонкому шарі при судовохімічному дослідженні на барбітал і фенобарбітал.

Для дослідів ми використовували барбітал і фенобарбітал, які повністю відповідали вимогам ДФ IX.

Наша робота складалася з кількох етапів. Розроблюючи методику виділення, розділення та очистки барбітуратів хроматографією в тонкому шарі, ми перш за все поставили ряд серій дослідів із спиртовими розчинами барбіталу і фенобарбіталу.

У роботі були використані такі системи розчинників:

1. Хлороформ — ацетон (9 : 1);
2. Хлороформ — н-бутанол — 25% аміак (70 : 40 : 5).

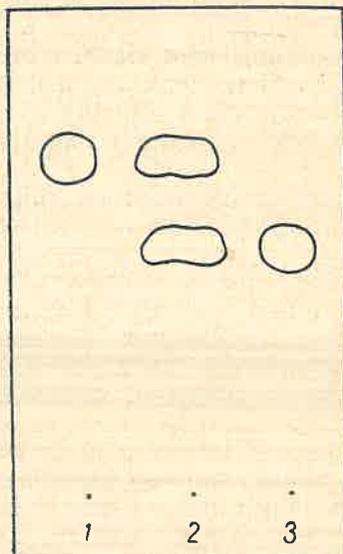
Чутливість і значення одержаних нами коефіцієнтів наведені в таблиці.

| Назва речовини   | Значення Rf в системах |      | Час пробігу 10 см в системах |           | Проявники                            |                                  | Відкривальний мінімум (у мікрограмах) |
|------------------|------------------------|------|------------------------------|-----------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|                  | 1                      | 2    | 1                            | 2         | 1% спиртовий розчин нітрату кобальту | сульфат міді з дифенілкарбазоном |                                       |
| Барбітал . . . . | 0,42                   | 0,61 | 20—25 хв.                    | 50—55 хв. | Синьо-фіолетовий                     | Червоно-фіолетовий               | 10<br>10                              |
| Фенобарбітал .   | 0,41                   | 0,59 | »                            | »         | »                                    | »                                |                                       |

Як видно з наведеної таблиці, система розчинників 1 не може бути використана для розділення барбіталу і фенобарбіталу. Тому наша наступна робота проводилася з системою 2. Проте на нейтральному шарі і при використанні системи розчинників 2 нам також не вдалося досягти повного розділення барбіталу і фенобарбіталу. У зв'язку з цим ряд серій дослідів ми провели на забуференому кислому шарі (замість води при виготовленні пластинок брали 0,1 н. розчин борної кислоти), в результаті чого при застосуванні системи розчинників хлороформ — н-бутанол — 25% аміак (70 : 40 : 5) нами було одержано повне і виразне розділення барбіталу і фенобарбіталу (рис.).

Після цього ми застосували хроматографію в тонкому шарі для дослідження штучних сумішей біологічного матеріалу з барбітуратом.

## Методика дослідження штучних сумішей біологічного матеріалу з барбітуратом



Хроматограма розділення барбіталу та фенобарбіталу:  
1 — барбітал, 2 — суміш барбіталу і фенобарбіталу, 3 — фенобарбітал.

200 г подрібненої на маленькі кусочки печінки змішували з метанольним розчином барбітурату і залишали на добу. Пізніше кожну пробу окремо заливали 200 мл дистильованої води, підкислювали водним розчином оксалатної кислоти до рН 2 за універсальним індикатором і дві години настоювали при частому перемішуванні.

Водну витяжку проціджували і центрифугували на протязі 30 хвилин. Надосадову рідину з центрифужних пробірок зливали в ділильну лійку і рН розчину перевіряли за універсальним індикатором. Рідину, яка мала рН 2, трикратно збовтували з хлороформом (порціями по 20, 15 і 10 мл).

Хлороформові витяжки з кислого розчину з'єднували і фільтрували через складчасті фільтри в невелику фарфорову чашку. Хлороформ випаровували досуха. Сухий залишок розчинявся в 0,5—1,0 мл метанолу при змішуванні скляною паличкою. Метанольний розчин використовували для нанесення на хроматографічну пластинку паралельно з мітчиком. Як мітчик ми використовували стандартний розчин барбіталу або фенобарбіталу, який вмщував 1 мг барбітурату в 1 мл. Усього було поставлено 42 досліди з такими кількостями барбітурату: 20, 15, 10, 5, 3, 2, 1 міліграм.

## Очистка барбітурату, ізольованого з біологічного матеріалу за допомогою хроматографії в тонкому шарі

Для виготовлення пластинок для хроматографії нами була використана методика, опрацьована в лабораторії вуглеводів Інституту хімії природних сполук АН СРСР.

3,05 г силікагелю КСК (100—150 меш) у фарфоровій ступці змішували з 0,17 г медичного гіпсу і 8 мл дистильованої води. Однорідну масу швидко переносили на свіжовимиту знежирену суху пластинку із звичайного скла розміром 18×6,6 см і рівномірно розподіляли по поверхні обережним коливанням скла і за допомогою скальпеля. Пластинки підсушували при кімнатній температурі на суворо горизонтальній поверхні, потім 2 години нагрівали в сушильній шафі при 100—105°. Готові пластинки зберігали в ексикаторі над безводним хлоридом кальцію.

Досліджуваній метанольний розчин виділеного барбітурату (барбітал, фенобарбітал) за допомогою капіляра у вигляді малої краплі наносився на стартову лінію пластинки на відстані 1,5 см від краю. Нанесення розчину проводилось обережно, щоб шар адсорбенту не порушився.

Поряд з досліджуваною речовиною на відстані 1,5—2 см наносився мітчик. Плями підсушувались, після чого пластинки поміщали в камеру, яка вмщувала систему розчинників 2. Суміш розчинників готували заздалегідь енергійним збовтуванням їх в склянці з притертою пробкою і виливали в камеру до внесення туди пластинки з таким розрахунком,

щоб забезпечити повне насичення камери парами суміші розчинників. У цій системі фронт розчинника піднімався протягом 50—70 хвилин на 10 см. Пізніше пластинки виймали з камери і відмічали фронт розчинника.

### Виявлення присутності барбітурату за допомогою хроматографії в тонкому шарі

Для виявлення барбітурату пластинку підсушували при кімнатній температурі і оприскували 1% розчином нітрату кобальту в 96° етиловому спирті, а потім нагрівали в сушильній шафі при 110° протягом 10 хвилин. При наявності барбітурату плями забарвлювались в синьо-фіолетовий колір.

Як проявник нами застосовувався і другий реактив. При цьому підсушену пластинку спочатку оприскували розчином сульфату міді в піридині, висушували і знову оприскували 0,1% спиртовим розчином дифенілкарбазону.

При наявності барбітурату в пробі на пластинці утворювались плями червоно-фіолетового кольору.

$R_f$  барбіталу в середньому 0,71;  $R_f$  фенобарбіталу в середньому 0,5.

Проте числові значення  $R_f$  не є абсолютними. Вони залежать від ряду умов. При судовохімічних дослідженнях на величину  $R_f$  впливають домішки. Тому величина  $R_f$  не може мати особливого значення, у зв'язку з чим при кожному хроматографуванні досліджувана проба повинна наноситись паралельно з мітчиком. Це має особливе значення при наших спеціальних судовохімічних дослідженнях. Проте навіть при наявності мітчика ідентифікація речовин тільки на основі значення  $R_f$  в таких відповідальних дослідженнях, як судовохімічні, не може вважатись остаточною.

Другий метод підтвердження наявності барбітурату в пробах полягає в оприскуванні пластинки або краще окурюванні її парами 25% аміаку з наступним виявленням місця знаходження плями барбітурату в ультрафіолетовому світлі. При довжині хвилі 254 м барбітурати мають максимум поглинання і тому в місцях знаходження барбітурату (барбітал, фенобарбітал) на пластинці спостерігались темні плями. Відмічену зону знімали з пластинки шпателем і екстрагували 3 мл хлороформу. Хлороформовий розчин відфільтровували, і елюат досліджували за допомогою мікрокristалічних реакцій (9):

- а) виділення кислотної форми барбітурату за допомогою концентрованої сірчаної кислоти;
- б) з хлор-цинк-йодом (барбітал);
- в) з розчином сульфату міді в піридині (барбітал);
- г) із залізоюдидним комплексом (фенобарбітал).

Висновок про наявність барбітуратів у досліджуваних пробах робили по виявленню характерних для них кристалів.

Нам вдавалося виявляти 2 мг барбіталу (реакцією з міднопіридиновим розчином) і 1,5 мг фенобарбіталу (реакцією з залізоюдидним комплексом), доданих до 100 г біологічного матеріалу (печінка).

### Застосування розробленої методики до експертного матеріалу

Крім дослідження штучних сумішей біологічного матеріалу з барбітуратом, методика хроматографії в тонкому шарі нами була успішно застосована для аналізу експертного матеріалу\*.

У двох випадках смертельного отруєння барбіталом об'єктами дослідження були печінка, мозок і шлунково-кишковий тракт. В одному

\* Експертний матеріал був надісланий нам судовомедичною лабораторією бюро судовомедичної експертизи Мосміськздоровідділу.

випадку смертельного отруєння фенобарбіталом для дослідження були взяті печінка, мозок, селезінка, шлунково-кишковий тракт.

Результати дослідження в обох випадках були позитивними і різко вираженими.

## ВИСНОВКИ

1. Показана можливість застосування хроматографії в тонкому шарі, як простого і швидкого методу судово-хімічного аналізу барбіталу і фенобарбіталу в біологічному матеріалі.

2. Повне і виразне розділення барбіталу і фенобарбіталу проходить лише на забуференому кислому шарі в системі хлороформ—н-бутанол—25% аміак (70:40:5).

3. Після очистки витяжки з допомогою хроматографії в тонкому шарі одержані залишки дуже чисті; до того ж вдається відкрити ще 2 мг барбіталу і 1,5 мг фенобарбіталу, виділених із 100 г біоматеріалу.

4. При застосуванні системи розчинників суміші хлороформ—н-бутанол—25% аміак для аналізу максимально потрібно 2 години (виключаючи ізолювання барбітурату).

## ЛІТЕРАТУРА

1. H. Eberhardt und K. Freundt, Arch. fur exper. Path. und Pharm., 243, 310 (1962).—2. I. Sunshine, Amer. J. Clin. Pathol., 40, 6 (1963).—3. I. Sunshine, E. Rose, J. Lebeau, Clin. Chem., 9, 3 (1963).—4. M. Sahli, M. Oesch, J. Chromatogr., 14, 3 (1964).—5. E. Porges, Bratislavské lékarske listy, 1, 1 (1964).—6. J. Peizold, W. Camp, E. Rirch, J. Pharm. sci., 52, 11 (1963).—7. J. Lemmann, V. Karamustafaoglu, Scandinav. J. Clin. and Lab. Investig., 14, 5 (1962).—8. J. Cochin, J. Daly, J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 139, 2 (1963).—9. М. Д. Швайкова, Судебная химия, М. (1959).

Надійшла 1.X 1965 р.

## ПРИМЕНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ ДЛЯ СУДЕБНОХИМИЧЕСКОГО ДОКАЗАТЕЛЬСТВА БАРБИТАЛА И ФЕНОБАРБИТАЛА

Н. В. КОКШАРОВА

### РЕЗЮМЕ

Показана возможность применения хроматографии в тонком слое для очистки барбитала и фенобарбитала при судебнохимическом исследовании биологического материала животного происхождения. Для разделения барбитала и фенобарбитала применен забуференный кислый слой в системе хлороформ—н-бутанол—25% аммиак в соотношении 70:40:5.

## ФІТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАВИ НЕТРЕБИ ГОЛЧАСТОЇ

М. М. ПАЩЕНКО, Г. П. ПІВНЕНКО, В. І. ЛИТВИНЕНКО

(Харківський фармацевтичний інститут і Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Нетреба голчата (*Xanthium Spinosum* L.) — однорічна трав'яниста рослина родини складноцвітих (Compositae). Як бур'ян поширена майже по всій території Радянського Союзу в його південній і середній смузі (1, 2).

Ця рослина, постійно зустрічаючись коло оселі людини, має якнайрізноманітніше застосування в народній медицині. Її використовують поряд з нетребою звичайною (3) як спазмолітичний, протиревматичний і седативний засіб для лікування водобоязні, лихоманки та інших захворювань (4—6). Усі ці дані зацікавили нас, і ми вирішили дослідити фітохімічно нетребу голчасту з метою виділення окремих діючих речовин,

Фізико-хімічні властивості флавоноїду А та його похідних

| Речовина                                      | Властивості речовини |                                   |       |                      |               |           | Якісні реакції |   |                                       |                                |                           |                                  |
|---|----------------------|-----------------------------------|-------|----------------------|---------------|-----------|----------------|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
|   | зовнішній вигляд     | температура топлення (в градусах) | м. в. | формула              | Rf у системах |           |                | швидкість окиснення проби за біантоном (Т) (в октагоні) | азотно-цирконій + лимонна кислота (8) | аміачний розчин нітрату срібла | розчин заліза III-хлориду | проба з перманганатом калію (11) |
|   |                      |                                   |       |                      | А             | Б         | В              |   |                                       |                                |                           |                                  |
| Флавоноїд А . . . . .                         | Голки ясно-жовті     | 209—211                           | 354   | $C_{20}H_{18}O_6$    | 0,19—0,20     | 0,83—0,85 | 0,73—0,75      | +   | —                                     | +                              | брудно-зелене забарвлення | знебарвлення розчину те саме     |
| Ацетат флавоноїду А . . . . .                 | білі                 | 162—163,5                         | 586   | $C_{28}H_{26}O_{14}$ |               |           |                | +   | —                                     | —                              | —                         | »                                |
| Продукт дезалкілювання флавоноїду А . . . . . | жовті                | 327—329                           | 286   | $C_{15}H_{10}O_6$    | 0,00          | 0,90—0,92 | 0,60—0,62      | +   | —                                     | +                              | брудно-зелене забарвлення | —                                |
| Ацетат продукту дезалкілювання . . . . .      | білі                 | 225—227                           | 518   | $C_{28}H_{18}O_{12}$ |               |           |                | +   | —                                     | —                              | —                         | знебарвлення не спостерігається  |
| Лютеолін . . . . .                            | жовті                | 330—331                           | 286   | $C_{15}H_{10}O_6$    | 0,00          | 0,90—0,92 | 0,60—0,62      | +   | —                                     | +                              | брудно-зелене забарвлення | знебарвлення розчину             |
| Ацетат лютеоліну . . . . .                    | білі                 | 226—227                           | 518   | $C_{28}H_{18}O_{12}$ |               |           |                | +   | —                                     | —                              | —                         | знебарвлення не спостерігається  |

Умовні позначення: А — 15% оцтова кислота; Б — БОВ (4:1:5); В — 60% оцтова кислота; + — позитивна реакція; — — негативна реакція.

а наявні в літературі вказівки про застосування листя й коріння нетреби звичайної для фарбування тканин у жовтий колір (1) були підставою для шукання в ній флавоноїдних сполук.

Досліджували траву нетреби голчастої у фазі цвітіння за допомогою якісних реакцій. У результаті було виявлено речовини флавоноїдного характеру.

Із спиртових екстрактів після відповідної обробки (див. експериментальну частину) та хроматографічної очистки на колонці з поліамідним сорбентом виділили індивідуальну сполуку, умовно названу нами флавоноїдом А, фізико-хімічні властивості якої наведені в табл. 1.

Як видно з даних таблиці 1, речовина А являє собою флавоноїд агліконової природи, в якому, за даними якісних реакцій, мабуть, є оксигрупи в 5, 3' та 4' положеннях.

При спектральному дослідженні в УФ-області (табл. 2) одержано

Таблиця 2  
Спектральна характеристика флавоноїду А та його похідного

| Середовище  | Смуги поглинання | Флавоноїд А                     |        | Продукт дезалкілювання флавоноїду А |        |
|---|------------------|---------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
|   |                  | максимум поглинання<br>(λ в мμ) |        |                                     |        |
|   |                  | λ                               | Δλ     | λ                                   | Δλ     |
| 2 · 10 <sup>-5</sup> молярний розчин в абсолютному спирті   | I                | 355                             | —      | 350                                 | —      |
|   | II               | 272<br>260                      | —<br>— | 267<br>253                          | —<br>— |
| Те саме + ацетат натрію . . . . .                           | I                | 375                             | 20     | 375                                 | 25     |
|   | II               | 270                             | -2     | 270                                 | 3      |
| Те саме + борна кислота і ацетат натрію . . . . .           | I                | 385                             | 30     | 380                                 | 30     |
|   | II               | 265                             | —      | 262                                 | -5     |
| Те саме + етилат натрію . . . . .                           | I                | 405                             | 50     | 410                                 | 60     |
|   | II               | 270                             | -2     | 271                                 | 4      |
| Те саме + азотнокислий цирконій . . . . .                   | I                | 415                             | 60     | 410                                 | 60     |
|   | II               | 275                             | 3      | 269                                 | 2      |
| Те саме + азотнокислий цирконій і лимонна кислота . . . . . | I                | 350                             | -5     | 350                                 | 0      |
|   | II               | —                               | —      | 267                                 | 0      |

результати, які характеризують цю сполуку як флавіон з вільними оксигрупами в 5, 7, 3' і 4' положеннях. Отже, флавоноїд А можна було б ідентифікувати як лютеолін — (5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавіон). Але фізико-хімічними властивостями і хроматографічною поведінкою флавоноїд А відрізняється від лютеоліну. Зокрема, у величинах молекулярної ваги цих сполук спостерігалася різниця, що дорівнювала 68 одиницям.

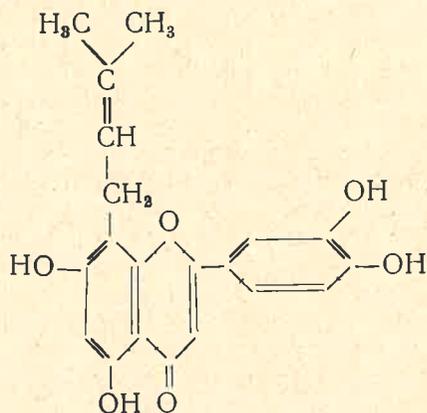
Для дальшої характеристики флавоноїду А ми синтезували його ацетильне похідне, яке за кількістю ацетильних груп було тетраацетатом. Проте його властивості також чітко відрізнялися від властивостей тетраацетату лютеоліну. Ці відомості дали нам підставу припустити, що досліджувана сполука, певно, містить якийсь алкільний замісник. Щоб підтвердити це припущення, ми дезалкілювали її йодистоводневою кислотою і виділили з продуктів дезалкілювання лютеолін, який ідентифікували за фізико-хімічними властивостями, хроматографічною поведінкою та результатами спектрального дослідження. Отже, в основі досліджуваної сполуки міститься лютеолін, зв'язаний з алкільним замісником.

Для виявлення й характеристики алкільного замісника ми провели лужне омилення за методом Хазегава та Широ (9). У продуктах омилення виявили флороглюцин і протокатехову кислоту, а в дистилаті, одержаному під час перегонки з водяною парою, — маслянисту речовину, ідентифіковану за запахом, якісними реакціями та за хроматографічною поведінкою з ізовалеріановою кислотою.

Проте при звичайному лужному омиленні флавоноїд А не розщеплюється до лютеоліну та ізовалеріанової кислоти. Це може свідчити про те, що ізовалеріанова кислота утворилася при глибших процесах розщеплення молекули флавоноїду А, в якому повинен міститися ізоаміловий замісник, зв'язаний вуглець-вуглецевим зв'язком.

З літературних даних відомо кілька прикладів флавоноїдних сполук аналогічної будови. Це — феламуретин та ікаретин, які містять оксіізоаміловий замісник у 8 положенні, і їх ангідропохідні (9, 10).

Отже, на підставі хімічного й спектрального дослідження можна припустити, що флавоноїд А є 8-( $\Delta^3$  ізопентеніл)-5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавіон такої структурної формули:



#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Виділення флавоноїду А. Сировину заготовляли у фазі цвітіння (серпень 1964 р.) в околицях м. Красноармійська Донецької області.

2 кг порошку сухої трави (ступінь подрібнення 3—5 мм) екстрагували 95° етиловим спиртом до повного виснаження. Об'єднані витяжки упарювали у вакуумі до густого залишку. Залишок обробляли гарячою водою (4—5 разів по 2 л), і одержані розчини бурого кольору залишали на ніч у холодильнику. Осади, що виділилися, відділяли, а фільтрат упарювали до половини об'єму (4 л). Водні розчини давали позитивні реакції на флавоноїди.

Для дальшого очищення водний розчин флавоноїдів обробляли хлороформом.

Аналізуючи розподіл флавоноїдів за фазами, ми помітили, що деякі флавоноїди перейшли в хлороформовий шар. Тому, щоб виділити їх, ми використали хлороформову витяжку, яку упарювали до густого екстракту. Хлороформовий екстракт змішували з невеликою кількістю порошку капрону і висушували на повітрі (10—12 годин). Суху суміш наносили на колонку з поліамідом (500×40 мм) і промивали водою та спиртом різної концентрації (10, 20, 50, 60°). Флавоноїди вимивалися тільки 50 і 60° етанолом. Елюати аналізували за допомогою хроматографії на папері в кількох системах розчинників. Фракції, які містили тільки речовину А, об'єднували. Об'єднані елюати упарювали у вакуумі до невеликого об'єму. При цьому виділялися ясно-жовті голчасті кри-

тали, які після двократної перекристалізації з розведеного спирту мали подвійну температуру топлення. Спочатку відбувалося топлення при 126°, а потім спостерігалася кристалізація і наступне топлення при 209—211°.

Флавоноїд А добре розчиняється в спирті, ефірі, хлороформі; нерозчинний у бензолі, петролейному ефірі.

Індивідуальність речовини перевіряли в кількох системах розчинників при одновимірній і двовимірній хроматографії. Речовина на хроматограмах виявляється за слабо-жовтою плямою у видимому світлі і за темно-коричневою — у фільтрованому УФ-світлі. Після проявлення лугом спостерігається яскраво-жовте забарвлення.

Вихід речовини А становить 0,05—0,07% від ваги сухої трави.

Кислотний гідроліз речовини А проводили 1, 5, 10% і концентрованою соляною кислотою. При цьому речовина не змінювалася взагалі або утворювалися смолисті продукти (при гідролізі концентрованою кислотою).

Дезалкілювання. 20 мг речовини змішували з 0,4 мл йодисто-водневої кислоти (питома вага 1,7), 0,32 мл рідкого фенолу і нагрівали при слабкому кип'ятінні протягом 8 годин. Після охолодження темно-коричневу рідину виливали в 6 мл насиченого тіосульфату натрію. При цьому випадав жовтий осад, який збирали, перекристалізовували і досліджували методом хроматографії. Значення  $R_f$  збігалися із значеннями  $R_f$  «свідка» — лютеоліну. Змішана проба речовини із заздалегідь відомим зразком лютеоліну не давала депресії температури топлення.

Сплавлення з лугом. 50 мг речовини А розчиняли в розплаві 500 мг їдкого калію, і через 1 хвилину суміш охолоджували, розводили водою до 100 мл і підкислювали соляною кислотою до рН 3. Підкислений водний розчин обробляли ефіром (3—5 разів по 50 мл).

Ефірні витяжки промивали водою і висушували безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяли при температурі не вище за 50°, а в залишку після розчинення його в невеликому об'ємі спирту аналізували продукти розщеплення методом хроматографії на папері (системи БОВ 4:1:5 та 25% оцтова кислота). При цьому виявлено флороглюцин і протокатехову кислоту.

Ацетилювання. 0,05 г речовини А нагрівали з 1 г ацетату натрію та 3 мл оцтового ангідриду протягом 3 годин. Суміш розводили 4 мл води й залишали на ніч в холодильнику. Осад відділяли і кристалізували із спирту. Одержаний ацетат мав т. топлення 162—163,5° і містив 4 ацетильні групи, визначені за методом Куна та Рота.

Визначення ізовалеріанової кислоти. 0,5 г флавоноїду А сплавили з 30 г їдкого калію в присутності 1 мл води при 200° протягом 10 хвилин. Після охолодження залишок розчиняли в 200 мл води, підкислювали 10% сірчаною кислотою до кислої реакції і відганяли з водяною парою. Зібраний дистилат мав характерний запах ізовалеріанової кислоти. Хроматографування проводили в системі, що складалася з 8 об'ємних частин 95° етанолу, 1 частини води і 1 частини концентрованого аміаку (12).

Як «свідки» застосовували валеріанову та ізовалеріанову кислоти. Проявляли хроматограми розчином бромфенолового синього.

Одержана нами речовина давала значення  $R_f$ , які збігалися із значенням  $R_f$  зразка ізовалеріанової кислоти.

## ВИСНОВКИ

1. З квітучої трави нетреби голчастої виділено індивідуальну речовину флавоноїдної природи, умовно названу нами флавоноїдом А, з т. топл. 209—211°. Вихід її 0,05—0,07%.

2. Проведені хімічні і спектральні дослідження дають змогу припустити, що нова сполука є 8-( $\Delta^8$ -ізопентеніл)-5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавоно-

## ЛІТЕРАТУРА

1. Флора СССР, XXV, 1959, стр. 1, 521.—2. Е. Е. Землинский, Лекарственные растения СССР, М., 1958, стр. 404.—3. М. М. Пашенко, Г. П. Пивненко, Фармацевтический журнал, 3, 16 (1964).—4. Труды Волынского экономического общества, 2, отд. 3, 1 (1851).—5. А. Козлов, Военно-медицинский журнал, 1, отд. 9, ч. 66, 18 (1855).—6. И. И. Макеев, Врач, 7, 141 (1866).—7. E. T. Bruant, J. Am. Chem. Soc., 39, 481 (1950).—8. L. Hörhammer, K. H. Müller, Arch. Pharm., 287, 310 (1954).—9. M. Hasegawa, T. Shioto, J. Am. Chem. Soc., 75, 5507 (1953).—10. S. Akai, T. Matsukawa, J. Pharm. Soc. Japan., 55, 29 (1935).—11. Н. Черонос, Микро- и полумикрометоды органической химии, М., 1960, стр. 399.—12. A. R. Jones, E. J. Dowling, W. J. Skraba, Analyt. Chem., 25, 394 (1953).

Надійшла 24.III 1965 р.

### ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ ДУРНИШНИКА ИГОЛЬЧАТОГО

М. М. ПАЩЕНКО, Г. П. ПИВНЕНКО, В. И. ЛИТВИНЕНКО

#### РЕЗЮМЕ

Из цветущей травы дурнишника игольчатого выделено индивидуальное вещество флавоноидной природы с т. пл. 209—211°.

На основании проведенного химического и спектрального исследования предварительно можно охарактеризовать новое соединение как 8( $\Delta^3$ -изопентенил)-5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавои.

### ФИТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ТРАВИ МОЛОЧАЮ БОЛОТНОГО

О. М. СОТНИКОВА, Р. К. ЧАГОВЕЦЬ

(Кафедра технології ліків та галенових препаратів  
Харківського фармацевтичного інституту)

#### ПОВІДОМЛЕННЯ II

#### ВИДІЛЕННЯ І ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ РЕЧОВИНИ А

Як повідомлялося раніше (1), з трави молочаю болотного (*Euphorbia palustris* L.) виділено суму флавоноїдів. Досліджуючи й далі цю суму, ми поділили її на колонці з поліамідним сорбентом. При цьому виділили в індивідуальному стані флавоноїдну сполуку, названу нами умовно речовиною А, вивченню якої і присвячена наша робота.

Фізико-хімічні властивості досліджуваної сполуки наведені в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, пігмент, одержаний при ціанідиновій реакції з речовиною А, не здобувається октанолом, що може вказувати на глікозидну природу досліджуваної сполуки (2). Зелене забарвлення з хлоридом заліза свідчить про наявність вільної оксигрупи в 5 положенні (3), а негативна реакція з азотнокислим цирконілом та лимонною кислотою вказує, що оксигрупа в 3 положенні відсутня або заміщена сахарним залишком (4). Позитивна реакція з аміачним розчином срібла є показником того, що в 3 і 4 положеннях містяться вільні ОН-групи (5). При кислотному гідролізі досліджуваного глікозиду одержано аглікон, в якому якісними реакціями виявлено 3-оксигрупу. Процентний вміст аглікону (66%) показує, що досліджувана сполука є моноглікозидом. Лужне розщеплення аглікону дає флороглюцин і протокатехову кислоту (6).

На підставі властивостей аглікону (табл. 1) та продуктів лужного розщеплення можна припустити, що в глікозиді А агліконом є кверцетин. Відсутність депресії температури топлення суміші аглікону з кверцетином, а також хроматографічне порівняння їх у кількох системах розчинників підтверджують це припущення.

Водну частину гідролізату нейтралізували і після упарювання виділили сироп сахару, який за хроматографічними даними і якісними реак-

Таблиця 1

**Порівняльні дані про фізико-хімічні властивості речовини А та її аглікону**

| Властивості   | Речовина А               | Аглікон                          |
|---|--------------------------|----------------------------------|
| Зовнішній вигляд . . . . .  | жовті голки з 50° спирту | лимонно-жовті голки з 50° спирту |
| Температура топлення . . . . .  | 250—253°                 | 312—315°                         |
| [α] <sub>D</sub>  | —60°                     | —                                |
| Значення R <sub>f</sub> в системах розчинників:   |                          |                                  |
| I . . . . .   | 0,46                     | —                                |
| II . . . . .  | 0,65                     | 0,7                              |
| III . . . . .   | 0,72                     | 0,8                              |
| Забарвлення плям на хроматограмах:  |                          |                                  |
| до проявлення . . . . .   | темно-коричневе          | жовте                            |
| після проявлення розчином лу-гу . . . . .   | жовте                    | яскраво-жовте                    |
| Якісні реакції:   |                          |                                  |
| ціанідина реакція за Бріантом (2) . . . . .   | червона у воді           | червона в октанолі               |
| з розчином хлориду заліза (3)   | зелена                   | коричнево-зелена                 |
| з 2% метанольним розчином азотнокислого цирконію + + 2% метанольний розчин лимонної кислоти (4) . . . . . | негативна                | позитивна                        |
| з аміачним розчином срібла (5) . . . . .  | позитивна                | »                                |

Примітка. Система I—15% оцтова кислота; система II—бутанол—оцтова кислота—вода (4:1:2); система III—етилцетат—оцтова кислота—вода (10:2:3).

ціями схожий з D-галактозою. Щоб potwierдити природу сахару, ми окислили його азотною кислотою (7) і виділили слизову кислоту з т. топл. 220°.

Ферментація глікозиду А препаратом з гриба *Aspergillus oryzae* також приводить до розщеплення до кверцетину і галактози, з чого можна зробити висновок, що галактоза зв'язана з агліконом β-глікозидним зв'язком (8). Щоб перевірити це, ми порівнювали величину молекулярного обертання глікозиду А з молекулярним обертанням α- і β-фенілгалактопіранозидами (9) (табл. 2).

Таблиця 2

**Порівняльні дані про молекулярне обертання досліджуваного глікозиду і фенілгалактопіранозидів**

| Глікозиди   | М. в. | [α] <sub>D</sub> | [M] <sub>D</sub> | КФ   | [M] <sub>D</sub> · КФ |
|---|-------|------------------|------------------|------|-----------------------|
| Кверцетин-3-галактопіранозид (речовина А) . . . . . | 464,0 | —60,0            | —266,4           | 0,55 | —146,5                |
| Феніл-α-D-галактопіранозид . . . . .                | 256,0 | +216,8           | +555,0           | 1,00 | +555,0                |
| Феніл-β-D-галактопіранозид . . . . .                | 256,0 | —42,9            | —110,0           | 1,00 | —110,0                |

Як видно з даних табл. 2, галактоза в досліджуваному глікозиді знаходиться в піранозній формі і зв'язана з агліконом β-глікозидним зв'язком.

На підставі одержаних даних флавоноїдний глікозид А можна охарактеризувати як кверцетин-3- $\beta$ -D-галактопіранозид, або гіперозид.

Відсутність депресії температури топлення суміші глікозиду А з гіперозидом, а також дані хроматографічного порівняння в кількох системах розчинників (табл. 1) потверджують ідентичність досліджуваного глікозиду з гіперозидом.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Виділення речовини А. 2 г суми флавоноїдів розчиняли в 50 мл спирту, змішували з капроном і після висушування наносили на колонку з поліамідним сорбентом (h 80 см, d 5 см). Колонку промивали спочатку хлороформом, а потім хлороформово-спиртовими сумішами, поступово збільшуючи концентрацію спирту. Аналізували фракції хроматографією на папері.

При елюванні хлороформово-спиртовими сумішами із вмістом 30° спирту одержано фракції, які містять одну речовину флавоноїдного характеру (10).

Об'єднані фракції згущали у вакуумі і залишок розчиняли у мінімальній кількості спирту та з 50° спирту. Кристалізували речовину А з т. топл. 250—253°. Вихід 1,05 г.

Кислотний гідроліз. Приблизно 240 мг речовини А нагрівали з 40 мл 2% розчину сірчаної кислоти на киплячому водяному огрівнику із зворотним холодильником протягом 2,5 години і залишали в холодильнику на 2 доби.

Жовтий осад аглікону, що випав у кількості 160 мг, відфільтровували й перекристалізовували з водного спирту. Т. топл. 312—315°. Маточник після відділення аглікону нейтралізували карбонатом барію, осад відфільтровували, а фільтрат упарювали досуха. Залишок розчиняли у спирті. Осад, що виділився, знову відфільтровували. Цю операцію повторювали до цілковитого видалення солей барію.

Фільтрат згущали до консистенції сиропу, який використовували для хроматографічного аналізу на папері в системі II і системі піридин — бутанол — вода (2 : 2 : 1,5) (11).

Проявивши хроматограму бутанольним розчином анілінфталату й висушивши її в сушильній шафі при температурі 105° протягом 5 хвилин (12), виявили коричневі плями досліджуваного сахару й галактози з однаковим значенням Rf: у системі II — 0,18, а в системі піридин — бутанол — вода (2 : 2 : 1,5) — 0,45.

Окислення сахару. 1,5 г сиропу досліджуваного сахару окисляли концентрованою азотною кислотою (7). Виділилась індивідуальна речовина з т. топл. 220°. Паралельно окисляли зразок галактози в аналогічних умовах. Утворилася слизова кислота з т. топл. 220°, яка не дала депресії температури топлення в суміші з продуктом, одержаним з досліджуваного сахару.

Лужне розщеплення аглікону. 50 мг аглікону розчиняли в 50 мл 30% розчину їдкою калі і кип'ятили на водяному огрівнику із зворотним холодильником 2,5 години. Суміш підкислювали 20% сірчаною кислотою до рН 4 і екстрагували ефіром. Ефірні витяжки промивали водою, висушували безводним сульфатом натрію, потім відганяли на водяному огрівнику при температурі не вище за 50°.

Залишок розчиняли в 5 мл 96° етанолу і досліджували методом паперової хроматографії в системах розчинників I і II. При цьому виявлено флороглюцин та протокатехову кислоту.

Ферментативний гідроліз. 50 мг глікозиду розчиняли в 100 мл води, додавали 100 мг препарату з гриба *Aspergillus oryzae* і залишали на добу. Хроматографією на папері встановили, що глікозид розщеплюється до кверцетину й галактози.

## ВИСНОВКИ

1. Поділивши суму флавоноїдів з трави молочаю болотного, виділили флавоноїдну сполуку А.
2. На підставі хімічного дослідження речовину А ідентифікували як кверцетин-3- $\beta$ -D-галактопіранозид, або гіперозид.

## ЛІТЕРАТУРА

1. О. М. Сотникова, Р. К. Чаговец, Фармацевтичний журнал, 3, 58 (1965).—2. E. T. Bruant, J. Am. Pharm. Assoc., 39, 481 (1950).—3. Биохимические методы анализа растений, ИЛ, М., 1960.—4. L. Höghammer, K. Müller, Arch. Pharm., 287, 316 (1954).—5. R. M. Horowitz, J. Org. Chem., 22, 1733 (1957).—6. H. Wagner, L. Höghammer, N. Kirchner, Arch. Pharm., 293, 1053 (1963).—7. Толленс-Эльснер, Краткий справочник по химии углеводов, М., 1938.—8. П. И. Гвоздяк, В. И. Литвиненко, Медицинская промышленность, 5, 16 (1964).—9. В. И. Литвиненко, ДАН СССР, 155, 660 (1964).—10. В. И. Литвиненко, Фармацевтичний журнал, 5, 20 (1963).—11. B. Borkowski, Planta medica, 3, 225 (1958).—12. D. J. Bell, F. A. Isherwood, N. E. Hardwick, J. Chem. Soc., 3702 (1954).

Надійшла 22.V 1965 р.

## ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ МОЛОЧАЯ БОЛОТНОГО

О. М. СОТНИКОВА, Р. К. ЧАГОВЕЦ

Сообщение II

Выделение и химическое изучение вещества А

### РЕЗЮМЕ

Из травы молочая болотного (*Euphorbia palustris* L.) была выделена сумма флавоноидов. На колонке с полиамидным сорбентом провели разделение ее, при этом в индивидуальном состоянии выделили флавоноидное соединение А.

В результате химического исследования вещество А идентифицировано, как кверцетин 3- $\beta$ -D-галактопиранозид, или гиперозид.

## ФЛАВОНОЇДИ РЯСКИ МАЛОЇ

О. І. ТИХОНОВ

(Кафедра технології лікарських форм і галенових препаратів Запорізького фармацевтичного інституту)

### ПОВІДОМЛЕННЯ ІІІ

## ЛЮТЕОЛІН-7- $\beta$ -D-ГЛЮКОПІРАНОЗИД

Поділюючи суму флавоноїдів ряски малої (*Lemna minor* L.), ми одержали індивідуальні сполуки, одну з яких у попередньому повідомленні (1) охарактеризовано, як 8-С- $\beta$ -D-глюкопіранозид лютеоліну.

Мета цієї роботи — хімічно дослідити флавоноїд Б, одержаний із суми флавоноїдів під час фракційної кристалізації з метанолу.

Речовина Б являє собою ясно-жовті голчасті форми кристали з т. топл. 251—254° і має формулу  $C_{21}H_{20}O_{11}$ . Дає позитивну ціанідинову реакцію, а одержуваний оранжево-червоний пігмент не екстрагується октанолом з водного розчину (2). За даними цієї реакції можна припустити, що досліджувана речовина Б є флавоноїд глікозидної природи. Зелене забарвлення з хлоридом заліза (3) і негативна реакція з азотно-кислим цирконієм та лимонною кислотою (4) виявляють вільну оксигрупу в 5 положенні. Відновлення аміачного розчину нітрату срібла до

металічного може вказувати на вільні орто-оксигрупи, певно, в Б-кільці (3).

При спектральному дослідженні в УФ-області (див. таблицю) у флавоноїді Б потверджено наявність вільних фенольних груп в 5, 3' та 4' положеннях (5).

Спектральна характеристика флавоглікозиду Б та його аглікону

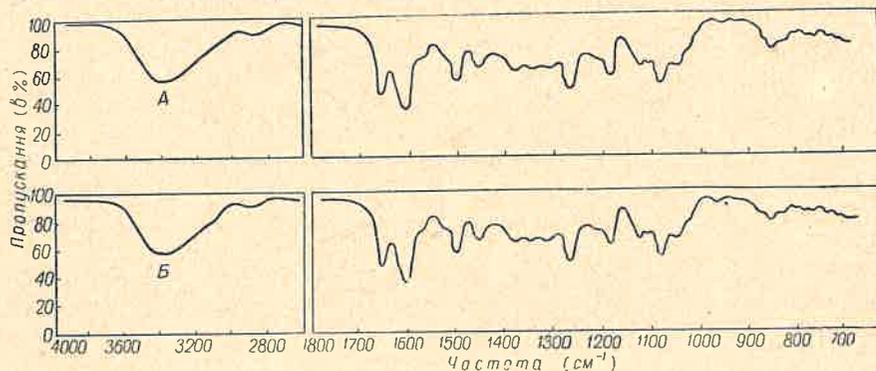
| Середовище   | Смуги поглинання | Глікозид Б                                     |                 | Аглікон   |                 |
|--|------------------|--|-----------------|-----------|-----------------|
|  |                  | Максимум поглинання<br>( $\lambda$ в м $\mu$ ) |                 |           |                 |
|  |                  | $\lambda$                                      | $\Delta\lambda$ | $\lambda$ | $\Delta\lambda$ |
| 2 · 10 <sup>-5</sup> молярний розчин в абсолютному етанолі . . . . . | I                | 350  | —               | 350       | —               |
|  | II               | 264  | —               | 267       | —               |
|  |                  | 255  | —               | 253       | —               |
| Те саме + ацетат натрію . . . . .                                    | I                | 350  | 0               | 375       | 25              |
|  | II               | 265  | 1               | 270       | 3               |
| Те саме + борна кислота і ацетат натрію . . . . .                    | I                | 350  | 0               | 375       | 25              |
|  | II               | 265  | 0               | 262       | -5              |
| Те саме + етилат натрію . . . . .                                    | I                | 395  | 45              | 410       | 60              |
|  | II               | 270  | 6               | 270       | 3               |
| Те саме + хлорид алюмінію . . . . .                                  | I                | 410  | 60              | 410       | 60              |
|  | II               | 270  | 6               | 270       | 3               |

Під час дальшого дослідження глікозид Б піддано кислотному (10% соляна кислота протягом 4 годин) та ферментативному (ферментний препарат з гриба *Aspergillus oryzae*) гідролізу. При цьому продукти гідролізу виділено препаративно і на підставі фізико-хімічних властивостей та хроматографічного порівняння із задалегідь відомими зразками ідентифіковано, як D-глюкоза і 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлаво.

Як видно з даних, наведених у таблиці, в агліконі порівняно з глікозидом є ще одна вільна оксигрупа в 7 положенні, з чого можна зробити висновок, що в глікозиді сахарний замісник знаходиться в 7 положенні.

При кількісному кислотному гідролізі глікозиду Б одержано 62,9% аглікону від загальної ваги вихідного глікозиду; для моноглікозиду розраховано 63,8%.

Величина молекулярного обертання глікозиду Б, що дорівнює -255°, при порівнянні з молекулярним обертанням фенолглюкозидів визначає  $\beta$ -глікозидну конфігурацію зв'язку і піранозну форму вуглевод-



А — ІЧ-спектр цинарозиду, В — ІЧ-спектр флавоглікозиду Б.

ного компонента. Конфігурація глікозидного зв'язку потверджується і результатами ферментативного розщеплення глікозиду Б.

Порівняння хроматографічної поведінки глікозиду Б з цинарозидом (6) у кількох системах розчинників показало абсолютний збіг значення їх Rf: в 15% оцтовій кислоті — 0,10, у розчині бутанол—оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) — 0,40. Відсутність депресії температури топлення змішаної проби обох речовин також свідчить про їх ідентичність.

ІЧ-спектри \* глікозиду Б і цинарозиду цілком збігаються (див. рис.).

Отже, на підставі даних хімічного і спектрального досліджень глікозид Б охарактеризовано як лютеолін-7-β-D-глюкопіранозид.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Виділення флавоноїду Б.** Для виділення флавоноїду Б ми розробили два методи.

Перший метод полягає у виділенні флавоноїду В за допомогою колонкової хроматографії на поліамідному сорбенті. Для цього водний розчин суми флавоноїдів наносили на колонку поліаміду (h 130 см, d 3,5 см).

Під час елюювання 30° метанолом відділявся флавоноїд А, а при елюванні 50° метанолом — флавоноїд Б. Після упарювання цієї фракції випав осад — флавоноїд Б, який перекристалізовували з 96° метанолу, і одержали речовину з т. топл. 251—254°.

Другий метод виділення флавоноїду Б складається з розкристалізації суми флавоноїдів, для чого невелику кількість її розчиняли в 96° метанолі, гарячий розчин відразу ж фільтрували в дещо підігрітий бюкс і залишали на добу при 18°. Осад білого кольору з ледве помітним жовтуватим відтінком відфільтровували. Під час хроматографічного дослідження виявили, що в осаді міститься флавоноїд Б з незначною домішкою флавоноїду А.

Флавоноїд Б багато разів перекристалізовували з 96° метанолу, внаслідок чого утворився дрібний, голчастої форми кристалічний порошок білого кольору з ледве помітним жовтуватим відтінком; т. топл. 251—254°. Добре розчиняється в воді (краще — при слабкому нагріванні), в етиловому і метиловому спиртах 5—50° концентрації. Погано розчиняється у 80—96° спирті. Нерозчинний у хлороформі, етилацетаті, етиловому, петролейному ефірах.

**Ферментативний гідроліз флавоноїду Б.** 0,01 г флавоноїду Б розчиняли в 20 мл гарячої води і після охолодження до 35° додавали розчин ферментативного препарату з гриба *Aspergillus oryzae* (0,01 г в 10 мл води). Для ферментації одержаний розчин ставили на добу у термостат при 35°.

Після цього фермент осаджували кип'ятінням на водяному огрівнику протягом 20 хвилин. До розчину доливали 10 мл спирту і відфільтровували осад ферменту. Фільтрат упарювали до невеликого об'єму (0,5 мл). Осад аглікону відфільтровували й перекристалізовували з 96° етанолу, внаслідок чого утворилася жовта кристалічна речовина — аглікон з т. топл. 329—330°.

Водну частину гідролізату аналізували хроматографічно і виявили D-глюкозу.

**Кислотний гідроліз флавоноїду Б.** 0,1 г флавоноїду Б розчиняли в 50° етанолі, що містив 10% соляної кислоти, і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом 4 годин.

\* ІЧ-спектри досліджуваного глікозиду визначив на спектрометрі UR-10 у таблиці з калію броміду І. П. Ковальов (ХНДХФІ).

Осад аглікону, що випав, після видалення спирту відфільтрували, промивали невеликою кількістю гарячої води і висушували. Вихід аглікону 0,0629 г (62,9%). Т. топл. 328—330°.

Водну частину гідролізату нейтралізували на іонообмінній смоли «КУ-2» і елюати упарювали досуха. Осад розчиняли в кількох краплях води. Сахари ідентифікували хроматографією на папері.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено два методи виділення флавоноїду Б з суми флавоноїдів, одержаної з ряски малої.
2. На підставі хімічного та спектрального досліджень флавоноїд Б ідентифіковано з лютеолін-7- $\beta$ -D-глюкопіранозидом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. О. І. Тихонов, П. Є. Кривенчук, В. І. Литвиненко, І. П. Ковальов, Фармацевтичний журнал, 3, 53 (1965).—2. E. T. Bruant, J. Am. Pharm. Assoc., 39, 481 (1950).—3. Биохимические методы анализа растений, ИЛ, М., 1960, стр. 453.—4. L. Norhammer, K. H. Muller, Arch. Pharm., 287, 310 (1954).—5. T. A. Geissman, The Chemistry of Flavonoid Compounds Pergamen Press L-S, 1962, 107.—6. Л. И. Дранник, В. Т. Чернобай, Д. Г. Колесников, Медпромышленность СССР, 5, 23 (1964).

Надійшла 4.VI 1965 р.

## ФЛАВОНОИДЫ РЯСКИ МАЛЕНЬКОЙ

А. И. ТИХОНОВ

Сообщение III

### Лютеолин-7- $\beta$ -D-глюкопиранозид

## РЕЗЮМЕ

Из травы ряски маленькой выделено индивидуальное вещество флавоноидной природы с т. пл. 251—254°.

На основании проведенного химического и спектрального анализа гликозид Б охарактеризован, как лютеолин-7- $\beta$ -D-глюкопиранозид.

## ВИВЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ ГОРОБИНИ ПЛАКУЧОЇ

О. І. ПАВЛИЙ, Г. В. МАКАРОВА, Ю. Г. БОРИСЮК  
(Кафедра фармакогнозії Харківського фармацевтичного інституту)

## ПОВІДОМЛЕННЯ I

### ФЛАВОНОЇДИ КВІТОК ГОРОБИНИ ПЛАКУЧОЇ

Рослини роду горобини здавна широко використовуються в народній медицині при різних захворюваннях. Плоди горобини мають сечогінну, легку проносну і протиревматичну дію. Квітки вживають у вигляді настою як потогінний засіб (1—3); висушені плоди — при дизентерії. Горобину застосовують при захворюваннях нирок та печінки (4) і як кровоспинний засіб (5). Загальновідоме використання плодів горобини при авітамінозах (6—7), а також у харчовій і лікєро-горілчаній промисловості. Особливо слід відмітити ефективність ягід чорноплідної горобини та їх соку для лікування гіпертонії (8—9).

Проте хімічний склад горобин вивчено недостатньо. Краще досліджено горобину звичайну, в плодах якої знайдено аскорбінову кислоту,

каротин, органічні кислоти (винну, яблучну, лимонну), сахари (глюкозу, фруктозу, сорбозу); в листі — флавоноїди (10).

Відомостей про хімічний склад горобини плакучої в спеціальній літературі ми не знайшли. Попередніми якісними реакціями у квітках її ми встановили наявність флавоноїдів.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Об'єктом нашого дослідження були квітки горобини плакучої (*Sorbus pendula* L.) родини розоцвітих (*Rosaceae*), зібрані у червні 1964 р. на околиці Харкова.

#### Якісне виявлення і поділ флавоноїдів

300 г повітряно-сухого порошку квіток екстрагували етанолом до негативної ціанідинової реакції. Спиртові витяжки упарювали під вакуумом до 300 мл, доливали 150 мл дистильованої води і відганяли залишок спирту. Водний екстракт залишали в холодильнику на 12 годин при температурі +4°. Осад баластних речовин відфільтровували, а фільтрат багато разів екстрагували хлороформом по 50 мл до знебарвлення органічної фази.

Очищений водний розчин, відновлений магнієм і концентрованою соляною кислотою, давав яскраво-червоне забарвлення, а після додавання їдких лугів, хлориду алюмінію, розчину соди з'являлося жовте забарвлення. Усе це вказувало на наявність флавоноїдних сполук.

Якісний склад флавоноїдів визначали хроматографією на папері «Ленинградский Б» висхідним методом у системах: а) н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5) без поділу фаз, б) 15% оцтова кислота. Хроматограми обробляли парами аміаку, 10% розчином сульфату алюмінію, 5% розчином їдкого натру і розглядали при денному й ультрафіолетовому світлі.

Результати досліджень наведені в таблиці.

#### Паперовохроматографічне дослідження флавоноїдних сполук горобини плакучої

| Величина Rf у системах |      | Забарвлення плям |                 |                  |               |  |              |                  |       |
|------------------------|------|------------------|-----------------|------------------|---------------|--|--------------|------------------|-------|
|                        |      | натуральне       |                 | після оброблення |               |  |              |                  |       |
| а                      | б    |                  |                 | парами аміаку    |               | 10% розчином Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> |              | 5% розчином NaOH |       |
|                        |      | с в і т л о      |                 |                  |               |  |              |                  |       |
|                        |      | денне            | УФ              | денне            | УФ            | денне  | УФ           | денне            | УФ    |
| 0,19                   | 0,75 | жовте            | темно-коричневе | жовте            | коричневе     | жовто-зелене   | жовто-зелене | жовте            | жовте |
| 0,53                   | 0,61 | »                | »               | »                | »             | »  | »            | »                | »     |
| 0,80                   | 0,38 | »                | »               | »                | »             | »  | »            | »                | »     |
| 0,67                   | 0,31 | »                | »               | »                | лимонно-жовте | »  | »            | »                | »     |

Як видно з даних таблиці, в квітках горобини плакучої містяться 4 речовини флавоноїдної природи. Ми поділили їх адсорбційною хроматографією на колонці з поліамідним сорбентом — капроном. Сорбент одержували за методом, розробленим у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (11).

Після нанесення на стовп капрону досліджуваного водного екстракту (100 мл), колонку елюювали дистильованою водою, фракції збирали

по 250 мл. Початок і кінець вимивання флавоноїдних фракцій контролювали ціанідиною реакцією, хроматографією на папері, а також спостерігали переміщення зон в ультрафіолетовому світлі.

Перші водні фракції не містили флавоноїдів. При дальшому елююванні водою вимивався флавоноїд, названий нами умовно ГП-1 (горобина плакуча).

Далі елюювання проводили розчином метанолу різної концентрації. 10° розчином метанолу вимивалася нижня зона (речовина ГП-2), а 30° метанолом — суміш двох флавоноїдів (ГП-3 і ГП-4). Фракції, що містили однакові флавоноїдні сполуки, об'єднували, упарювали під вакуумом до залишку 70 мл і залишали для кристалізації в холодильнику при +4°.

Через 3 години розчин з речовиною ГП-2 почав кристалізуватись у вигляді тонких голок, які через дві доби відфільтровували на скляному фільтрі, висушували в ексикаторі над фосфорним ангідридом, а потім у сушильній шафі при 100°. Речовина ГП-2 після перекристалізації мала т. топл. 187—189°. Середній вихід її у перерахунку на повітряно-суху речовину становив 0,61% (тут і далі наведені дані є середніми з трьох визначень).

Фракція з речовиною ГП-1 не закристалізувалася протягом тижня, тому її додатково очищали, додаючи суміш спирту з ефіром (1 : 3). При цьому випадав сірий осад, який відфільтровували. Фільтрати з'єднували, упарювали до 30 мл і залишали для кристалізації. Через 3 дні утворився кристалічний осад, який сушили, як і речовину ГП-2. Середній вихід у перерахунку на повітряно-суху сировину становив 0,11%.

Фракцію, що містила суміш речовин (ГП-3 та ГП-4), упарювали під вакуумом досуха, розчиняли в 10 мл 96° етанолу, змішували з невеликою кількістю капрону і після висушування наносили на колонку, заповнену капроном сухим способом. Промивали колонку хлороформом, а потім сумішшю спирту і хлороформу. Під час елюювання сумішшю хлороформ — спирт (9 : 1) вимивалася речовина ГП-3, а сумішшю хлороформ — спирт (8 : 2) — речовина ГП-4. Фракції з однаковими флавоноїдами об'єднували, упарювали під вакуумом досуха і кристалізували з метанолу. Середній вихід речовини ГП-3 становив 1,14%, а речовини ГП-4 — 0,18%.

Отже, використовуючи капрон як адсорбент і застосовуючи розчин метанолу різної концентрації, а також суміш хлороформу і спирту, ми одержали в кристалічному стані 4 індивідуальні речовини: ГП-1, ГП-2, ГП-3, ГП-4.

#### Дослідження речовини ГП-4

**Властивості.** Речовина ГП-4 після дворазової перекристалізації з метанолу топилася при температурі 233—234,5° і являла собою блідо-жовтий порошок, погано розчинний у воді, краще — в гарячій, добре розчинний в етиловому й метиловому спиртах, ацетоні, піридині, розчинах лугів. Практично нерозчинний у хлороформі й ефірі.

При відновленні металічним магнієм і концентрованою соляною кислотою розчин набрав червоного забарвлення. Додавання октанолу не приводило до забарвлення органічної фази. Це свідчило про те, що досліджувана речовина є флавоноїдним глікозидом (12).

**Гідроліз глікозиду.** Наважку речовини 0,550 г розчиняли в 40 мл 50° метанолу при нагріванні, доливали 2,5 мл 33% соляної кислоти і гідролізували протягом 2 годин на водяному огрівнику із зворотним холодильником. Гідролізат залишали в холодильнику на добу. Осад, що випав, відфільтровували і сушили у вакуум-пістолеті. Одержаний аглікон після дворазової перекристалізації з 50° метанолу топився при 309—312° і не давав депресії із зразком кверцетину.

Ацетилювання аглікону. 0,315 г аглікону ацетилювали з 30 мл оцтового ангідриду і 5 г безводного ацетату натрію протягом 1 години.

Температура топлення ацетильного похідного після дворазової перекристалізації з метанолу була 194—196°, що відповідає літературним даним для пентаацетилкверцетину.

Лужна деструкція аглікону. 0,21 г аглікону розчиняли в 150 мл 30% водного розчину їдкою калі, кип'ятили на водяному огрівнику із зворотним холодильником протягом 2 годин, підкислювали концентрованою сірчаною кислотою до рН 4, екстрагували 5 разів ефіром по 30 мл. Ефірну витяжку промивали двічі 50 мл дистильованої води, і ефір відганяли на водяному огрівнику при температурі не вищій за 50° (13). Залишок розчиняли в 10 мл 96° етанолу і досліджували папєровою хроматографією в системі *n*-бутанол — бензол — оцтова кислота — вода (2 : 10 : 2 : 1). «Свідками» були флороглюцин і *n*-оксibenзойна та протокатехова кислоти. Виявлено дві плями (Rf 0,56 і Rf 0,16), які відповідають флороглюцину та протокатеховій кислоті.

При хроматографічному вивченні аглікону в системі бензол — етил-ацетат — оцтова кислота (24,5 : 73,5 : 2) (папір, імпрегнований сумішшю формаїд — спирт 1 : 4) значення Rf для аглікону, кверцетину й суміші аглікону з кверцетином цілком збігалися.

Ідентифікація сахарів. Фільтрат після відділення аглікону обробляли розчином ацетату свинцю доти, поки не переставав утворюватися осад хлориду свинцю, який потім відфільтровували. Надлишок свинцю осаджували сірководнем. Очищений фільтрат упарювали до 5 мл, далі 0,02 мл його наносили на аркуш хроматографічного паперу (10×60 см) і хроматографували в системі: *n*-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) із «свідками»: глюкозою, рамнозою та галактозою. Проявлену хроматограму сушили на повітрі, обприскували бутанольним розчином анілінфталату (14) і нагрівали протягом 5 хвилин при 105°. У результаті виявлено пляму з Rf 0,23, яка відповідала галактозі.

Місце приєднання сахарного залишку визначали реакцією з цирконій-лимонним реактивом (15).

Проведені випробування дозволяють припустити, що речовина ГП-4 є гіперозидом. Для потвердження цього ми провели порівняльне вивчення її із зразком гіперозиду методом двовимірної хроматографії на папері в системах: *a* — перший напрямок і *b* — другий напрямок. У результаті утворилась одна пляма з Rf 0,31 у системі *b* і Rf 0,7 у системі *a*.

## ВИСНОВКИ

1. З квіток горобини плакучої виділено 4 кристалічні речовини флавоноїдної природи.

2. На підставі хроматографічного дослідження на папері речовини ГП-4, одержання її похідних і вивчення їх властивостей встановлено, що вона є гіперозидом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. С. Е. Землинский, Лекарственные растения СССР, Медгиз, 1949, 190.—
2. Д. М. Российский, Отечественные лекарственные растения и их врачебное применение, 1944, 60.—
3. С. Madaus, Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Leipzig, 1938, 3, 2576.—
4. Vademecum fitoterapii, Warschawa, 1959, 207.—
5. Стоянов Нено, Нашите лечебни и благоухающи растения, София, 1949.—
6. Атлас лекарственных растений СССР, Медгиз, М., 1962, 496.—
7. Е. Ю. Шасс, Фитотерапия, М., 1952, 158.—
8. В. М. Ревенко, Сборник трудов Омского филиала Всесоюзного общества физиологов, биохимиков, фармакологов, вып. 1, 1958, 283.—
9. В. С. Волосюк, Лечение неврогенной стадии гипертонической болезни соком черноплодной рябины, Труды н.-и. ин-та психиатрии МЗ СССР, 18, 1961, 69.—
10. M. Hünberger, Über die Flavo-

polgljosidae der Blatter von Sorbus aucuparia odulis Dieck, die Pharmacie, 7, 476 (1964).— 11. В. И. Литвиненко, Н. П. Максютин, Д. Г. Колесников, Медпромышленность СССР, 3, 40 (1962).— 12. E. F. Brjant, J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed. 39, 8, 480 (1950).— 13. J. Dunlap, S. H. Wender, J. Chromatogr., 3, 5, 505 (1960).— 14. S. M. Partridge, Naturae (London), 164, 4167, 443 (1949).— 15. L. Høghammer, K. H. Müller, Arch. d. Pharmacie, 287/59, 6, 310 (1954).

Надійшла 1.VII 1965 р.

## ИЗУЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ РЯБИНЫ ПЛАКУЧЕЙ

А. И. ПАВЛИЙ, Г. В. МАКАРОВА, Ю. Г. БОРИСЮК

### РЕЗЮМЕ

Проведено бумажнохроматографическое изучение и разделение на полиамиде флавоноидов рябины плакучей (*Sorbus pendula* L.).

Выделено четыре кристаллических вещества флавоноидной природы: ГП-1, ГП-2, ГП-3, ГП-4.

На основании хроматографического исследования на бумаге, получения производных и изучения их свойств доказано, что вещество ГП-4 является гиперозидом.

## ДО ФАРМАКОЛОГІЇ ВІТЧИЗНЯНОГО ЕРГОТАМІНУ ТАРТРАТУ

М. А. АНГАРСЬКА, П. Г. БЕЗРУК, Е. О. ЗБОРОВСЬКА

(Лабораторія експериментальної фармакології Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту)

З метою розширення номенклатури маткових препаратів в лабораторії фітохімії Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту М. Я. Тропп з ріжків, які штучно вирощувалися в СРСР в різних радгоспах (вид ерготамінового штама), виділила ерготаміну тартрат.

Ерготаміну тартрат (виннокисла сіль індивідуального нерозчинного у воді алкалоїду ріжків) являє собою білий або білий з сірватим відтінком кристалічний порошок без запаху, малорозчинний у воді та спирті, краще — у водних розчинах органічних кислот.

В даній роботі наведені фармакологічні властивості вітчизняного ерготаміну тартрату: вплив його на скоротливу здатність ізольованого рога матки морської свинки, рога матки кролика *in situ*, токсичність, присутність адренолітичної дії та вплив його на кров'яний тиск та серцеву діяльність.

**Вплив ерготаміну тартрату на мускулатуру матки.** Досліди проводилися на інтактних кроликах, а також на ізольованому розі матки інфантильної морської свинки. В першому випадку препарат вводили внутрішньовенно в дозі 0,012—1 мг/кг, в другому — 0,04—0,64 мг%.

Результати дослідів, одержаних на інтактних кроликах, показали, що ерготаміну тартрат, починаючи з дози 0,012 мг/кг, підвищує тонус мускулатури рога матки і збільшує маткові скорочення. Величина ефекту та його тривалість залежать від кількості введенного препарату. Так, під впливом ерготаміну тартрату в дозі 0,025 мг/кг тонус мускулатури матки збільшується на 44%, а при 1 мг/кг — на 193%. Середні дані наведені на графіку. З графіка видно, що максимальний ефект спостерігається при введенні ерготаміну тартрату в дозі 1 мг/кг. ED<sub>50</sub> — доза, яка викликає збільшення тонусу мускулатури матки на 50%, дорівнює 0,030 мг/кг.

У дослідях на ізольованому розі матки морської свинки ми також відмічали збільшення тонусу мускулатури матки під впливом ерготаміну тартрату. Величина ефекту залежить від дози препарату. Максимальний ефект спостерігається при дії ерготаміну тартрату в дозі 0,64 мг%, а ED<sub>50</sub> дорівнює 0,2 мг%.

**Адренолітична дія ерготаміну тартрату.** Адренолітичну дію встановлювали на кішках по зміні реакції кров'яного тиску у відповідь на введення адреналіну, а також на ізольованому відрізку рога матки кролика за методом Брум-Кларка.

Проведені досліді довели, що на фоні дії ерготаміну тартрату в дозі 0,012 мг/кг у більшій частині дослідів гіпертензивна реакція кров'яного тиску на адреналін істотно не змінюється, в окремих дослідіх спостерігається в порівнянні з контрольними дослідіми збільшення гіпертензивного ефекту (на 8—11%). При дії ерготаміну тартрату в дозі 0,025 мг/кг на дальше введення адреналіну кров'яний тиск відповідає дещо слабшою гіпертензивною реакцією, ніж в контрольному досліді. Під впливом більших доз (0,05—1 мг/кг) гіпертензивний ефект на адреналін був слабшим, а в дозі 0,25 мг/кг повністю зникав. На фоні дії ерготаміну тартрату в дозі 0,5 мг/кг спостерігається перевернута реакція кров'яного тиску на адреналін (замість збільшення кров'яного тиску зменшення його). Адренолітичний ефект зберігається протягом 1,5—2 години. Потім реакція кров'яного тиску на адреналін поступово нормалізується і через 4—6 годин після введення дорівнює вихідній.

У дослідіх на ізольованій матці кролика за Брум-Кларком ми також одержали виражений адренолітичний ефект. На фоні дії ерготамі-

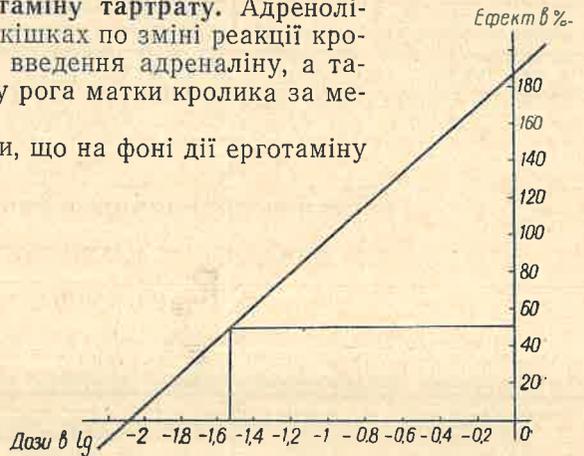


Рис. 1. Вплив ерготаміну тартрату на тону мускулатури матки кролика in situ.

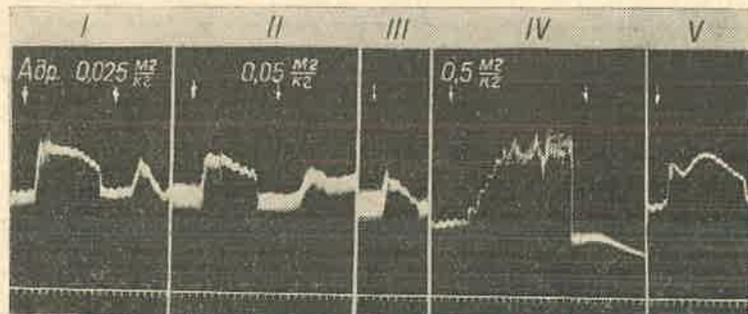


Рис. 2. Вплив адреналіну на кров'яний тиск на фоні дії ерготаміну тартрату.

Зверху вниз: рівень кров'яного тиску, відмітка часу.  
Зліва направо: I ↑ адреналін, ↓ ерготаміну тартрат 0,025 мг/кг; II ↑ адреналін через 15 хвилин після введення ерготаміну тартрату, ↓ ерготаміну тартрат в дозі 0,05 мг/кг; III ↑ адреналін через 15 хвилин після введення ерготаміну тартрату; IV ↑ ерготаміну тартрат в дозі 0,5 мг/кг, ↓ адреналін через 15 хвилин після введення ерготаміну тартрату; V ↑ адреналін через 3 години після введення ерготаміну тартрату в дозі 0,5 мг/кг.

ну тартрату в концентрації 1 : 500 тис. реакція ізольованого відрізка рога матки кролика на адреналін дає більш слабе підвищення тону мускулатури матки, ніж до введення препарату. А при дії ерготаміну тартрату в концентрації 1 : 250 тис. відмічається повне перевернення реакції ізольованого відрізка рога матки кролика на адреналін.

**Вплив ерготаміну тартрату на кров'яний тиск.** Вивчення проводили в гострих дослідіх на кішках вагою від 2,5—3 кг (нембуталовий нар-

коз 30 мг/кг). Ерготаміну тартрат в дозах 0,012—0,75 мг/кг вводили внутрішньовенно. Проведені дослідні показали, що ерготаміну тартрат в дозі 0,012 мг/кг викликає у кішок в момент введення короткочасне підвищення кров'яного тиску. Гіпертензивний ефект зберігається не більш 0,5—1 хвилини. Так, в середньому максимальний кров'яний тиск підвищується на 11 мм рт. ст. (8,4%), мінімальний—на 10 мм рт. ст. (8,1%). Амплітуда пульсової хвилі та ритм серцевих скорочень істотно не змінюються. Через одну хвилину кров'яний тиск

знижується, через 5—10 хвилин рівень кров'яного тиску стає нижче вихідного. Спостережуваний гіпотензивний ефект був виражений більше за рахунок зниження мінімального кров'яного тиску. Максимальний кров'яний тиск у порівнянні з вихідним знижується на 6 мм рт. ст. (4,6%), мінімальний — на 12 мм рт. ст. (9,7%). При цьому амплітуда пульсової хвилі збільшується на 64,3%, серцевий ритм зменшується на 20,3%. Спостережуваний ефект зберігається не більше 15—20 хвилин.

При застосуванні більших доз препарату (0,025—0,5 мг/кг) відмічається така ж двофазна реакція кров'яного тиску, як і при введенні його в попередній дозі, з тією різницею, що зазначені зміни відповідно із збільшенням дози були виражені в більшій мірі та більш тривало. Крім того, в деяких дослідних збільшення амплітуди пульсової хвилі, а також зменшення частоти серцевого ритму відзначається вже в першій період дії препарату. Під впливом ерготаміну тартрату в дозі 0,5 мг/кг під час першої фази дії препарату максимальний тиск підвищується на 70 мм рт. ст. (47,2%), мінімальний — на 49 мм рт. ст. (33,7%), а під час розвитку гіпотензивного ефекту максимальний тиск знижується на 24 мм рт. ст. (10,8%), мінімальний — на 34 мм рт. ст. (15,9%). Амплітуда пульсової хвилі підвищується в 4—6 раз, частота серцевого ритму зменшується на 61%. Спостережуваний ефект зберігається протягом 3—5 годин. Після цього кров'яний тиск поступово підвищується, частота серцевого ритму збільшується, амплітуда пульсової хвилі зменшується; через 4—6 годин після введення ерготаміну тартрату зазначені показники відповідають вихідним величинам.

**Вплив ерготаміну тартрату на серцеву діяльність.** Дослідні проводили на кроликах *in situ*. Препарат досліджували в дозах 0,012—1 мг/кг. Ерготаміну тартрат в дозах 0,012—0,025 мг/кг істотних змін в серцевій діяльності не викликав. В дозах 0,05—0,25 мг/кг препарат збільшував амплітуду серцевих скорочень (12—31%) та зменшував частоту серцевого ритму (18—20%). При застосуванні препарату ще в більших дозах (0,5—1 мг/кг) відзначалось незначне зменшення амплітуди серцевих скорочень (на 10%) та зменшення частоти серцевого ритму на стільки ж процентів (20%), що і при дії його в попередніх дозах.

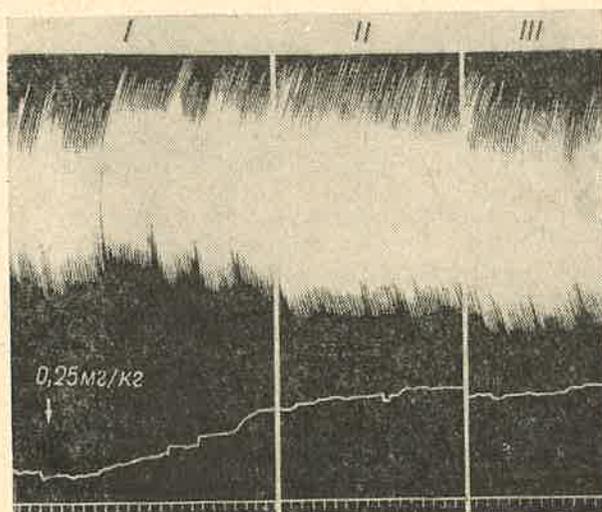


Рис. 3. Вплив ерготаміну тартрату в дозі 0,25 мг/кг на серцеву діяльність та мускулатуру рога матки кролика *in situ*.

Зверху вниз: амплітуда серцевих скорочень, тонус мускулатури рога матки, відмітка часу.  
Зліва направо: I — вихідні дані + ерготаміну тартрат в дозі 0,25 мг/кг; II та III — через 30 та 120 хвилин після введення препарату.

**Токсичність** ерготаміну вивчали на мишах при внутрішньочеревно-му введенні. Препарат досліджували в дозах 60—100 мг/кг. Результати дослідів дозволили визначити, що ерготаміну тартрат в дозі 100 мг/кг викликає стопроцентну загибель тварин протягом перших двох діб. LD<sub>50</sub> (за Першиним) для мишей дорівнює 75 мг/кг.

**Обговорення результатів досліджень.** Одержані нами дані погоджуються з результатами багатьох дослідників: Кофлера, Бругера, Ротліна, Малорні, Орзеківського, Марзекні, Оулснера, які вивчали дію закордонного ерготаміну тартрату на мускулатуру матки кролика, морської свинки, кішки та собаки. Ерготаміну тартрату, як показали досліди на кішках та на ізольованому розі матки кролика (за методом Брум-Кларка), має виражену адренолітичну дію, що також погоджується з даними Гірмека, Сзанека, Ланга, Хазарда, Біувалета, Фромела, Бека та Кусчинського, Ворхера, Ротліна, Ліпая, Мітчела, Поттера.

Досліджуваний нами ерготаміну тартрат незалежно від дози викликає двофазну дію на кров'яний тиск кішки. Перша короткочасна фаза (1—2 хвилини) характеризується гіпертензивним ефектом, друга — зниженням кров'яного тиску, збільшенням амплітуди пульсової хвилі та зменшенням частоти серцевого ритму. Тривалість та міра виразності гіпотензивного ефекту залежить від дози препарату. Перша фаза дії препарату (підвищення кров'яного тиску) обумовлена судинозвужуючим впливом ерготаміну тартрату на кровеносні судини. Після цього спостерігається адренолітична та симпатолітична дія, в результаті чого розвивається гіпотензивний ефект та пресорна реакція на адреналін стає перевернутою. Спостережуване зменшення частоти серцевого ритму під впливом ерготаміну тартрату зв'язане з дією препарату на центри блукаючого нерва.

Ерготаміну тартрат має порівняно невелику токсичність. LD<sub>50</sub> для мишей дорівнює 75 мг/кг.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Л. Кофлер, Фармацевтичний журнал, 3, 41 (1938).— 2. Р. А. Хаупина, Руководство по фармакологии под редакцией Н. В. Лазарева, ч. 1, 1961, 254.— 3. I. Brüger, Arch. int. Pharmacodyn. Therap., 59, 438 (1938).— 4. E. Frommel, J. T. Beck, P. Gold, M. Fabre and F. Vallette, Helv. Physiol. Acta, 6, 807 (1948).— 5. L. Gyermek, L. Sztanyik and E. Lang, Acta Physiol. Akad. Sci. Hung., 1, 63 (1950).— 6. R. Hazard, M. Beauvallet and R. Giudicelli, Compt. rend. soc. biol., 142, 885 (1948).— 7. G. Kuschinsky and H. Vorherr, Arzneimittelforsch., 8, 484 (1958).— 8. F. Lippay, G. G. Mitchell and B. J. Potter, The Australian Journal of experimental biology and Medical Science, 28, 517 (1950).— 9. G. Malorny, G. Orzechowsky, Naunun-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 196, 253 (1940).— 10. L. Marzocni, Цит. по Chemical Abstracts, 1953, 6050 f.— 11. R. M. Moore, W. P. Cannon, Amer. J. Physiol., 94, 201 (1930).— 12. W. Oelssner, Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 225, 123 (1955).— 13. E. Rothlin, Klin. Wschr., 4, 1437 (1925).— 14. E. Rothlin, Arch. Gynakol., 166, 88 (1939).

Надійшла 12.IV 1965 р.

#### К ФАРМАКОЛОГИИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЭРГОТАМИНА ТАРТРАТА

М. А. АНГАРСКАЯ, П. Г. БЕЗРУК, Е. О. ЗБОРОВСКАЯ

#### РЕЗЮМЕ

В работе представлены фармакологические свойства отечественного эрготамин тартрата. В результате проведенных исследований установлено, что эрготамин тартрат повышает тонус мускулатуры рога матки кролика *in situ*, изолированного рога матки морской свинки и обладает выраженным адренолитическим действием. Эрготамин тартрат оказывает двухфазное действие на кровяное давление кошки: первая фаза — кратковременное повышение кровяного давления, вторая — снижение кровяного давления. Эрготамин тартрат вызывает увеличение амплитуды сердечных сокращений, замедление сердечного ритма и обладает сравнительно небольшой токсичностью.

## МЕТАБОЛІЗМ КАТЕХОЛАМІНІВ ЯК ОБ'ЄКТ ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

С. Б. ФРАНЦУЗОВА

(Кафедра фармакології Київського медичного інституту, зав. кафедрою проф. О. І. Черкес)

В останні роки для лікування гіпертонічної хвороби та інших захворювань, пов'язаних з підвищенням вегетативного тону, застосовують нову групу речовин, так звані «симпатолітики», які поряд з відомими вже блокаторами адренореактивних структур (алкалоїди маткових ріжків, бензолін, дибенамін та ін.) усувають вплив подразнення симпатичних волокон. Ці засоби впливають на процеси метаболізму катехоламінів, змінюючи функції симпатичного відділу нервової системи і водночас порушуючи складний процес симпатичної нервової передачі. Найбільше біологічне значення серед катехоламінів мають три сполуки: адреналін, норадреналін і дофамін.

Здатність до біосинтезу катехоламінів властива хромафінній тканині (мозкова речовина надниркових залоз, органи Цуккеркандля — параганглії), постгангліонарним симпатичним нейронам і деяким частинам центральної нервової системи (адренергічні центральні нейрони). За сучасними уявленнями адреналін і норадреналін синтезуються з більш простих ароматичних амінокислот — фенілаланіну або тирозину (7, 23, 26).

Більша частина адреналіну утворюється в хромафінних клітинах мозкової речовини надниркових залоз; норадреналін, який синтезується в наднирковій залозі, становить не більше  $\frac{1}{4}$  усього норадреналіну, утвореного в організмі. У тканині симпатичних нервових волокон і в центральній нервовій системі синтез катехоламінів (20), очевидно, закінчується утворенням норадреналіну і дофаміну. 50% катехоламінів у симпатичних нервових закінченнях представлені норадреналіном, решту 50% становить дофамін (18, 31).

Катехоламіни депонуються у хромафінних гранулах надниркових залоз і в специфічних гранулах, розташованих у ділянці закінчень постгангліонарних симпатичних волокон, де вони утворюють нерозчинний комплекс з АТФ, білками і ліпідами (12).

Аналізуючи вплив лікарських речовин на депо катехоламінів, деякі дослідники (12, 27, 33 та ін.) прийшли до висновку, що у закінченнях адренергічних нервів існує, принаймні, два депо або нагромадження катехоламінів: перше «рухоме», лабільне депо, звідки норадреналін виходить під впливом нервових імпульсів і непрямих симпатоміметиків (тираміну), і друге — стабільне, резервне депо «зв'язаного» аміну, доступне вивільнювальному впливу резерпіну. Ці нагромадження, між якими підтримується постійна рівновага, відокремлені ліпоїдною мембраною від частини клітини, в якій знаходиться інактиватор моноамінів — моноаміноксидаза (МАО), а також від адренергічних реактивних структур, впливаючи на які вони здійснюють свою фармакодинамічну дію.

Механізм, за допомогою якого катехоламіни фіксуються у гранулах депо, повністю не з'ясований. Роботами Броді (12) показано, що істотну роль у процесі депонування відіграє так звана «активна транспортна система» (АТС), яка приносить утворені поза депо катехоламіни до гранул депо. Її можна розглядати як своєрідний біологічний «насос», дія якого, будучи рівноваженою пасивною дифузиею норадреналіну крізь мембрану, сприяє тому, що вміст депонованого аміну перебуває у динамічній рівновазі. Депонування, як і біосинтез катехоламінів, здійснюється за рахунок енергії макроергічних фосфорних сполук.

Роботами М'ясникова (4), Рааба (29) підкреслюється значення підвищення тонузу симпато-адреналової системи, як однієї з периферичних ланок у патогенезі гіпертонічної хвороби, стенокардії, інфаркту міокарда. З точки зору медикаментозної терапії цих захворювань найбільший інтерес становлять речовини, здатні викликати фармакологічну симпатектомію шляхом блокади симпатичних периферичних нейронів. За сучасними уявленнями (1, 4, 9, 12, 30, 32) речовини, які сприяють порушенню проведення або реалізації нервового збудження в адренергічному постгангліонарному синапсі, можна поділити на такі групи: 1) ті, що пригнічують синтез адренергічних медіаторів (альдомет, ксилохолін або ТМ-10); 2) впливають на депонування катехоламінів — спустошують запаси медіатора у закінченнях симпатичних нервів (резерпін та його аналоги, гуанетидин (октадин)); 3) порушують вивільнення медіатора під впливом нервових імпульсів — бретилій (орнід); 4) пригнічують чутливість до медіаторів з боку адренореактивних структур (адреналітики); 5) впливають на інактивацію медіатора в адренергічному синапсі (інгібітори моноаміноксидази і катехол-орто-метилтрансферази — КОМТ).

Відомо, що в процесі декарбоксилування дофа в дофамін ферментативну роль відіграє 1-дофа декарбоксилаза. Існує кореляція між активністю цього ферменту і вмістом норадреналіну в симпатичних нервах і мозку. Багато фармакологічних речовин здатні гальмувати 1-дофа декарбоксилазу. Найбільш вивчений з цієї точки зору аналог дофа- $\alpha$ -метил-3-4-діокси-фенілаланін (альдомет). Встановлено, що дія альдомету позбавлена вибірності, тому що він гальмує декарбоксілювання дофа в дофамін, тирозину в тирамін, триптофану в триптамін і 5-окситриптофану в серотонін.

Після введення в організм альдомет гальмує відому кількість 1-дофа декарбоксилази і цим самим створює певний прорив у синтезі норадреналіну. У зв'язку з цим зменшується вміст норадреналіну в органах, а також вміст норадреналіну і серотоніну в мозку (25 та ін.).

Гіпотензивний ефект альдомету раніше пов'язували з порушенням синтезу норадреналіну і дальшим його зниженням в органах. У наступному було встановлено, що гіпотензивний ефект зберігається, а запаси норадреналіну продовжують зменшуватися ще протягом кількох днів після відновлення здатності до ресинтезу норадреналіну, у зв'язку з чим висловили, а потім експериментально довели припущення, що альдомет пригнічує здатність тканин до депонування медіатора (25). Не виключена можливість, що втручання альдомету (зважаючи на його структурну близькість до дофа) у біосинтез катехоламінів приводить до заміни у тканинах ендогенних дофаміну і норадреналіну —  $\alpha$ - $\text{CH}_3$  дофаміном і  $\alpha$ - $\text{CH}_3$  норадреналіном (30).

Серед речовин, які активно впливають на депонування катехоламінів, провідне місце належить резерпіну і гуанетидину. Роботами численних авторів (8, 14, 27, 32) доведено, що резерпін знижує або точніше «виснажує» запаси катехоламінів у мозку, надиркових залозах, серці, аорті та інших тканинах, які одержують симпатичну іннервацію. Резерпін спричинює транквілізуючий вплив на центральну нервову систему. Седативний вплив резерпіну пов'язаний з його здатністю спустошувати запаси норадреналіну і серотоніну у центральній нервовій системі. Не впливаючи на біосинтез моноамінів, резерпін вивільнює зв'язані і перешкоджає зв'язуванню новоутворених моноамінів. Провідну роль у розвитку седативного впливу резерпіну відіграє вивільнення серотоніну (6). Щодо впливу резерпіну на запаси катехоламінів у ділянці периферичних симпатичних нейронів, то всі експериментальні дані підтверджують гіпотезу про те, що резерпін вивільнює катехоламіни з депо, блокуючи активну транспортну систему.

Внаслідок цього спостерігається некомпенсована пасивна дифузія аміну з його внутрішньоклітинних скупчень. За класифікацією Броді і Бівена (12) резерпін вивільнює аміни на МАО, про що свідчить збільшення продуктів дезамінування у сечі і перфузаті ізольованих органів (12). Отже, під впливом резерпіну відбувається перетворення норадреналіну і серотоніну із зв'язаної форми у вільну та їх негайна інактивація. Цей ефект і є, очевидно, причиною гіпотензивної дії резерпіну.

Тривале застосування резерпіну може призвести до кумуляції і розвитку депресії. Тому увагу привертають речовини, які діють лише в ділянці периферичних симпатичних нейронів і не мають центрального ефекту.

У 1959 р. були опубліковані відомості про сильний і тривалий вплив гуанетидину (28). У СРСР одержано і вивчено препарат октадин, який цілком відповідає гуанетидину (2). Гіпотензивній дії гуанетидину при його внутрішньовенному введенні передують пресорна реакція тривалістю близько години; ця реакція супроводжується рядом симпатоміметичних ефектів. Перерізання спинного мозку, блокада гангліїв і адреналектомія не впливають на пресорний ефект. Наступна гіпотензивна фаза досягає максимуму через добу і триває 8—13 днів.

Для з'ясування механізму дії гуанетидину велике значення має вивчення його впливу на обмін катехоламінів. У першій симпатоміметичній фазі ефекти, викликані гуанетидином, усуваються регітином (блокатор адренореактивних структур), резерпіном (виснаження депо катехоламінів) і повторним введенням самого гуанетидину (21). За даними Вайлі (34), інгібітор катехол-орто-метилтрансферази — пірогалол, який подовжує вплив катехоламінів, збільшує у три рази пресорну дію гуанетидину.

Отже, можна гадати, що пресорний вплив гуанетидину та його симпатоміметичні прояви зумовлені: 1) виділенням норадреналіну з депо; 2) підвищенням чутливості адренореактивних структур до катехоламінів. Гіпотензивна фаза у впливі гуанетидину характеризується усуненням ефектів збудження симпатичної нервової системи. Причина цього — виснаження тканинних запасів катехоламінів.

За даними ряду дослідників (15, 16 та ін.) гуанетидин зменшує тканинні запаси катехоламінів у кішок, собак, кроликів і щурів у серці, селезінці і артеріях, але не впливає на вміст катехоламінів у мозку і надниркових залозах.

Основні відмінності гуанетидину від резерпіну полягають у тому, що: 1) гуанетидин не проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр, не виснажує запасів серотоніну (в мозку) і не має седативного впливу; 2) гуанетидин не виснажує депо катехоламінів у надниркових залозах; 3) на відміну від резерпіну гуанетидин, за класифікацією Броді і Бівена (12), вивільнює катехоламіни з депо у кров'яне русло, де вони зазнають інактивуєчого впливу КОМТ, про що свідчить збільшення кількості основ — метанефрину і норметанефрину — у перфузаті ізольованих органів, які зазнали дії гуанетидину (12).

Отже, можна гадати, що антиадренергічний вплив гуанетидину відбувається в результаті зменшення запасів катехоламінів в органах і тканинах, зокрема, в ділянці закінчень симпатичних нервів.

До речовин, здатних впливати на вивільнення норадреналіну, належить бретилій. В СРСР синтезовано і вивчено аналогічний бретилію препарат — орнід (5). Боуре і Грін (11), а також Екслі показали, що бретилій специфічно блокує реакцію — відповідь ефекторного органу на подразнення симпатичного нерва і що ця блокада є результатом пригнічення вивільнення медіатора з подразнених нервів. Бретилій, так само, як гуанетидин і резерпін, не зменшує впливу катехоламінів, що свідчить про відсутність у нього пригнічуючого впливу на

адренореактивні структури. Боуре та ін. (10) вдалося з допомогою бретилія  $C^{14}$  показати, що ця речовина вибірно нагромаджується в симпатичних гангліях і закінченнях адренергічних волокон, чим, очевидно, пояснюється її блокуючий вплив.

За даними Хертінга та ін. (24) бретилій блокує як поглинання, так і вивільнення міченого норадреналіну, тоді як гуанетидин гальмує лише захоплення  $H^3$ -НА. Здатністю бретилія гальмувати обидва процеси (поглинання і вивільнення норадреналіну з «депо») почасти можна пояснити численні дані про те, що бретилій не змінює або навіть дещо збільшує вміст катехоламінів в органах і тканинах (8, 11). Лише при тривалому (протягом шести місяців) застосуванні бретилію (50 мг/кг) спостерігається зниження тканинних запасів катехоламінів у серці, селезінці і симпатичних гангліях і не змінюється в надниркових залозах. Проте це зниження розглядається не як причина адренергічної блокади, а як її результат, подібно до того, як це спостерігається при денервації (22). Важливою властивістю бретилію є його здатність ослаблювати або гальмувати виснажливий вплив резерпіну і гуанетидину на тканинне депо катехоламінів (12). Як показали Гесса та ін. (19), така «антигуанетидинова» активність властива також і інгібіторам моноаміноксидази (причому в дозах, які не впливають на активність ферменту). Це дозволило авторам висловити припущення, що інгібітори MAO мають бретиліюподібний вплив, тобто запобігають виділенню норадреналіну на реактивні зони.

Проте Берн і Ренд (13) пропонують інше пояснення механізму впливу бретилію. За їх уявленнями усі симпатичні волокна є холінергічними, тобто нервовий імпульс викликає вивільнення на їх закінченнях ацетилхоліну, який в свою чергу впливає на запаси норадреналіну і вивільнює його з гранул. Берн і Ренд вважають, що бретилій блокує здатність ацетилхоліну вивільнювати медіатор НА і цим пояснюють його симпатолітичний вплив.

Коста та ін. (17) намагаються пояснити з точки зору теорії Берна і механізм впливу гуанетидину, як речовини, що імітує дію ацетилхоліну в адренергічних нервах і тим самим викликає пролонговане вивільнення норадреналіну.

Крім розглянутих можливостей, втручання в обмін катехоламінів може здійснюватися групою речовин, які блокують ферменти, що беруть участь в їх інактивації. З цієї точки зору найбільш перспективною є група інгібіторів моноаміноксидази (MAO) — препаратів, які мають переважно два типи впливу: антидепресивний і гіпотензивний. У результаті гальмування руйнування моноамінів у головному мозку відбувається їх нагромадження, яке проявляється процесом збудження центральної нервової системи, що використовується у психіатричній практиці. Досі ще не з'ясовано питання про те, нагромадження якого з амінів — серотоніну або норадреналіну — є основним фактором, що приводить до розвитку збудження. Більшість дослідників вважають, що якщо седативний вплив резерпіну розвивається переважно за рахунок вивільнення серотоніну, то процес збудження, очевидно, пов'язаний з нагромадженням катехоламінів.

Механізм гіпотензивного впливу інгібіторів MAO не з'ясований. Ми вже згадували про можливу наявність у речовин цієї групи бритаєлоподібного впливу. Не виключена можливість, що нагромаджені моноаміни переходять в якусь неактивну зв'язану форму, в силу чого вони не виявляють свого пресорного впливу.

Тепер твердо встановлено, що механізм дії багатьох лікарських речовин певною мірою визначається втручанням у процеси депонування і вивільнення катехоламінів. До таких речовин належать амфетамін, ефедрин, тирамін, гістамін, нікотин, хлорацизин, морфін, холін тощо.

Клінічне застосування при гіпертонічному захворюванні знайшли такі вітчизняні і закордонні препарати:

**Альдомет (Aldomet).**  $\alpha$ -Метилдофа (1- $\alpha$ -метил 3,4-діоксифенілаланін). Призначається всередину по 1—1,5 г на добу (в 3—4 прийоми).

**Резерпін (Reserpinum).** Синоніми: Serpasil, Reserpid та ін. Випускається в таблетках по 0,00025 і 0,0001 г. Призначається всередину по 0,0001 і 0,00025 г 2—3 рази в день. Оптимальна доза встановлюється індивідуально. Курс лікування 3—6 тижнів, після цього доза знижується і лікування продовжують малими, підтримуючими дозами 0,0001—0,0002 г на добу.

**Октадин (Octadinum).** Сульфат-1-(N-аза-циклооктил)-етил-2-гуанідину. Синоніми: Guanethidinum, Ismelin. Випускається в таблетках по 0,01 і 0,025 г. Дози підбираються індивідуально. Лікування починають з призначення малої дози (0,01 г 1 раз в день; на протязі кількох днів дозу поступово збільшують до 0,025—0,05—0,075 г в день (по 0,025 г 1—2—3 рази в день), далі призначають по 0,075—0,1 г (іноді до 0,15 г) в день. Після закінчення курсу лікування тривалий час застосовують малі, підтримуючі дози.

**Орнід (Ornidum).** N-орто-бромбензил-N-етил-N, N-диметиламонію бромід. Аналогічні пара-толуолсульфонати (тозилати) під назвами Breylium tosylate, Darenthin є за кордоном. Орнід випускається в таблетках по 0,05 г і в ампулах у вигляді 5% розчину. Призначається всередину і парентерально. При прийманні всередину спочатку призначають 0,05 г 2—3 рази в день, поступово збільшуючи дозу до 0,3—0,6 г (в 3—4 прийоми). Внутрішньом'язово і підшкірно вводять по 0,5—1 мл 5% розчину 2—3 рази в день. Для купірування гіпертонічних кризів 2 мл 5% розчину препарату вводять внутрішньом'язово.

**Іпразид (Iprazidum).** 2-ізопропіл-1-ізонікотиноілгідазин. Синоніми: Iprazid, Marsilid. Випускається в порошках і таблетках по 0,01, 0,025, 0,05 г. Призначається всередину по 0,025—0,05 г 3—4 рази на день. Після закінчення курсу лікування рекомендується підтримуюча доза 0,025—0,05 г на добу.

Успіхи і досягнення в галузі з'ясування механізмів біосинтезу і обміну катехоламінів відкривають шляхи спрямованого впливу фармакологічних агентів на процес депонування, вивільнення і інактивації катехоламінів, які можуть лежати в основі фармакодинамічного діяння ряду лікарських речовин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. И. Ш. Забиров, Р. А. Хаунина, Фармакология средств, блокирующих адренергическую медиацию, Фрунзе, 1964.—2. Н. М. Костыгов, Фармакология и токсикология, XXVI, 28 (1963).—3. Э. Ш. Матлина, В. В. Меньшиков, Успехи современной биол., 58, вып. 3, 6, 321 (1964).—4. А. Л. Мясников, Гипертоническая болезнь, М., 1960.—5. Е. С. Розовская, И. Б. Симон, В. П. Введенский, В. М. Соболева, Труды Украинского института экспериментальной эндокринологии, 1964, 19, 404.—6. Г. В. Столяров, Лекарственные психозы и психотомиметические средства, М., 1964, 373.—7. А. М. Утевский, Биохимия адреналина, изд-во УИЭМ, 1939.—8. Ф. П. Тринус, Автореферат докторской диссертации, Киев, 1965.—9. К. М. Халимова, Итоги науки — фармакология и токсикология, 68 (1964).—10. A. L. A. Boura, F. C. Copp, W. G. Duncumbe, A. F. Green and A. Mc. Coubrey, Brit. J. Pharmacol., 15, 2, 265 (1960).—11. A. L. Boura a. A. F. Green, Brit. J. Pharmacol., 14, 4, 536 (1959).—12. B. Brodie a. M. A. Beaven, Medic. Experimentalis, 8, 4—6, 320 (1963).—13. J. H. Burn a. M. J. Rand, In Advances in Pharmacology, 1, 1 (1962).—14. A. Carlsson, E. Rosengren, A. Bertler a. J. Nilsson, In Psychotropic Drugs, Amsterdam, 1957, 353.—15. R. Cass, T. L. B. Spriggs, Brit. J. Pharmacol., 17, 15, 442 (1961).—16. R. Cass, R. Kuntzman, B. B. Brodie, Proceed. of the Soc. for Exper. Biol. a. medicine, 103, 4, 871 (1960).—17. E. Costa, R. Kuntzman, G. L. Gessa a. B. Brodie, Life Sci., 1, 75 (1962).—18. U. S. Euler, Pharmacol. Reviews, 3, 247 (1951).—19. G. L. Gessa, E. Cuenca, E. Costa, Ann. N. J. Acad. Sci., 107, 3, 935 (1963).—20. Mc. C. Goodall, N. Kirshner, Circulation, 17, 336 (1958).—21. C. N. Gillis

a. C. W. Nash, J. Pharmacol. a. exper. therap., 134, 1, 1 (1961).—22. A. F. Green, In Adrenergic mechanisms (A Ciba Found. Symposium), 1960, 148.—23. P. Hagen, Pharm. Reviews, 11, 2, part 2, 361 (1959).—24. G. Hertting, I. A. Axelrod, P. W. Patrick, Brit. J. Pharmacol., 18, 1, 161 (1962).—25. S. M. Hess, R. H. Connamacher, M. Ozaki, S. Udenfriend, J. Pharm. Exp. Therap., 134, 129 (1961).—26. N. Kirshner, Pharmacol. Reviews, 11, 2, part 2, 350 (1959).—27. J. Kopin, Pharmacol. Reviews, 16, 2, 179 (1964).—28. J. H. Page, H. Dustan, J. Amer. Med. Assoc., 70, 1265 (1959).—29. W. Raab, Amer. J. Cardiol., 9, 4, 576 (1963).—30. A. F. Schaeferdyver, Actualites pramac., Paris, 1963, 226.—31. H. J. Schumann, Arch. exper. Path. Pharmacol., 227, 566 (1956).—32. P. A. Shore, Pharmacol. Reviews, 14, 4, 531 (1962).—33. U. Trandelenburg, J. Pharmacol. a. exper. therap., 134, 1, 8 (1961).—34. D. W. Wylie, Nature, 189, 4763, 1490 (1961).

Надійшла 29.III 1965 р.

## МЕТАБОЛИЗМ КАТЕХОЛАМИНОВ КАК ОБЪЕКТ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

С. Б. ФРАНЦУЗОВА

### РЕЗЮМЕ

Метаболизм катехоламинов — адреналина и норадреналина — является объектом воздействия новой группы лекарственных веществ — симпатолитиков, устраняющих эффекты раздражения симпатических волокон, но не блокирующих адренореактивные структуры.

Антиадренэргическое действие этих веществ определяется их вмешательством в процессы биосинтеза (альдокет, ТМ-10), депонирования (резерпин, гуанетидин), высвобождения (бретилий) и инактивации катехоламинов (ингибиторы моноаминоксидазы). Анализируется механизм действия каждого из указанных соединений. Симпатолитические вещества применяются для лечения гипертонической болезни.

## РОЗВИТОК ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ В УКРАЇНСЬКІЙ РСР

М. Г. ЄНА

(Держплан УРСР)

### ПОВІДОМЛЕННЯ V

Після вступу Росії в світову війну 1914—1918 рр. припинився імпорт медикаментів з Німеччини. Хіміко-фармацевтична промисловість союзних держав — Франції, Англії та США — була в той час не на належному рівні: ряд виробництв, зокрема саліцилатів, алкалоїдів, органічних сполук миш'яку та деяких інших препаратів, був відсутнім. Крім того, імпортування медикаментів з цих, а також інших країн (Японії, Швейцарії) ускладнювалося віддаленістю та воєнними діями. Внаслідок цього медикаментозне постачання в Росії погіршало і вже на початку 1915 р. відчувалася гостра нестача ліків. Це послужило поштовхом до проведення в життя ряду заходів по розвитку вітчизняної хіміко-фармацевтичної промисловості. Почали створюватися заводи і виробництва медикаментів, які до війни не випускалися; було розширено список засобів, що дозволялося виготовляти на промислових підприємствах (2); для сприяння розвитку промисловості в Петрограді створили міжвідомчий комітет. Поряд з цим активізували роботу існуючі підприємства. Вони збільшили обсяги виробництва галенових препаратів і готових лікарських засобів, особливо ін'єкційних розчинів в ампулах та інших дозованих ліків для потреб фронту. На деяких з них почали організовувати виробництво синтетичних препаратів (3, 4).

Значну допомогу по забезпеченню армії медикаментами надавали громадські організації: Російське товариство Червоного хреста, союзи земств і міст та ін. Колективи вчених і викладачів вищих учбових закладів Києва, Харкова, Катеринослава, Одеси внесли великий вклад в цю

справу розробкою технології та організацією хіміко-фармацевтичних виробництв.

У Києві ініціатором створення виробництва синтетичних медикаментів виступило Фізико-хімічне товариство при Київському університеті. Приводом для цього послужило те, що в серпні 1914 р. в київській госпіталі почали поступати поранені, для лікування яких не було самих необхідних медикаментів. Внаслідок напруженої роботи вже на початку вересня 1914 р. члени товариства в лабораторіях Університету, Політехнічного інституту, Вищих жіночих курсів і Всеросійського товариства цукрозаводчиків почали освоювати виробництво синтетичних препаратів. З вересня 1914 р. по травень 1915 р. під керівництвом професорів С. М. Реформатського, О. В. Сперанського, І. В. Єгорова, С. О. Фокіна, Д. К. Добросердова, Т. І. Лоначевського-Петруняки, К. А. Красуського, В. О. Плотникова та інших була розроблена технологія і одержані перші серії новокаїну, хлороформу та ефіру для наркозу, хлоретилу, кофеїну, перекису водню, натрію саліцилату, фенілсаліцилату, саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, ксероформу, бензонафтолу, гексаметилентетраміну, антифебрину, тіоколу, саліпірину, антипірину, апоморфіну, резорцину, ртуті та натрію бензоату, вісмуту нітрату основного, амідопірину, калію та натрію броміду та інших препаратів.

Особливу увагу було звернуто на виробництво наркозного хлороформу, без якого не можна було проводити хірургічних операцій. Під керівництвом інженерів І. Є. Душського та А. Л. Пятакова був розроблений проект, за яким на кошти громадських організацій в 1915 р. в Києві на Деміївці був змонтований хлороформовий завод потужністю 25 т на рік — перший завод синтетичних лікарських засобів на Україні. Спочатку на ньому одержували лише хлороформ-сирець, а очистку до наркозного провадили в лабораторії технічної хімії Київського університету, працівники якої розробили метод його очистки. З вересня 1914 р. по травень 1915 р. на заводі було вироблено 930 кг хлороформу для наркозу (5). 30 вересня 1915 р. Фізико-хімічне товариство, не маючи коштів на утримання заводу, передало його новоорганізованому Київському обласному военно-промислому комітету, який значно розширив виробництво хлороформу (6). За період з вересня 1915 р. по січень 1917 р. заводом вироблено 13 т цього препарату (7).

Певну увагу члени товариства приділяли влаштуванню рентгенкабінетів. З цією метою була створена спеціальна комісія під керівництвом І. І. Косоногова, один з членів якої — М. І. Періє розробив технологію посилюючих екранів (8); виробництво їх згодом організували в університеті.

Медикаменти, що випускалися Фізико-хімічним товариством, захищали медичну громадськість країни і в травні 1915 р. їх було експоновано в Москві на Виставці незалежності Росії від закордону в області практичної медицини (9).

Успіх Фізико-хімічного товариства у виробництві медикаментів навів його членів на думку про створення великого підприємства. За їх ініціативою було створено «Російське хімічне акціонерне товариство», яке мало свій статут. Спочатку товариство розташувало виробництво в Києві, а потім — в селищі Бучі, недалеко від Києва, створило хімфармзавод. На перших порах було організовано в напівзаводських умовах досвідне виробництво саліцилових та інших препаратів, а в 1917 р. завод перейшов на промислову технологію і заводську апаратуру (10). Складався він з трьох відділень: саліцилового, баритового та оцтового — загальною потужністю 130 т на рік (11).

У цей період Київський облвоенпромкомітет при Київському політехнічному інституті під керівництвом професора М. О. Прилежаєва створив фармацевтичну лабораторію, яка займалася розробкою технології саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, натрію саліцилату, фе-

нілсаліцилату, бензонафтолу ксероформу та інших медикаментів і хімічних напівпродуктів. За перший рік існування лабораторія відпустила лікувальним закладам ацетилсаліцилової кислоти — 61 кг, фенілсаліцилату — 52 кг, натрію саліцилату — 20 кг, бензонафтолу — 3,5 кг, ксероформу — 10 кг, новокаїну — 1,5 кг, ефіру для наркозу — 26 кг, хлоретилу — 5 кг, гексаметилентетраміну — 6 кг, натрію броміду — 1 кг. В лютому 1917 р. лабораторія перейшла на півзаводську технологію одержання саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, фенілсаліцилату, натрію саліцилату, ксероформу, бензонафтолу (7).

В травні 1916 р. Комітет разом з Земсоюзом приступив до будівництва в м. Києві (ст. Святошино) заводу по виробництву синтетичних препаратів загальною потужністю 380 т на рік, але будівництво не було здійснене у зв'язку з фінансовими труднощами та іншими обставинами (7). Крім того, в Києві при Центральному аптечному складі в лютому 1916 р. Союз міст створив хіміко-фармацевтичну лабораторію, яка випускала галенові препарати, ін'єкційні розчини в ампулах, кристалічну соду, медичні мила, парафінований папір, бинти (12). Пізніше союз відкрив завод соди, медичних і туалетних мил, а хіміко-фармацевтичну лабораторію розділив на хімічну та галенову (13).

Виробництво перев'язочних матеріалів у Києві було організовано при деяких аптечних складах. Так, в червні 1915 р. при Центральному аптечному складі Земсоюз відкрив лабораторію по виготовленню перев'язочного матеріалу, в якій спочатку працювало 10, а в 1917 р. — 80—90 робітників. У 1916 р. потужність лабораторії становила 3 млн. бинтів, 7 млн. компресів і понад 300 тис. індивідуальних перев'язочних пакетів (14). У цей період в Києві працювала бинторізьальна майстерня Російського товариства Червоного хреста із штатом 8 робітників (15).

Під час війни припинився також імпорт йоду та йодидів з Німеччини. Російські і українські вчені розпочали роботу по вишукуванню місцевої сировини, багатой на йод, та по розробці технології цих препаратів. Дані роботи були зосереджені, в основному, в Катеринославському гірничому інституті. Тут згадали роботи Зернова за 1909 р., який, вивчаючи флору та фауну Чорного моря, відкрив на відстані 100 верст на південь від Одеси великі запаси йодовмісних водоростей — філофори. Сімферопольський лікар Дубовський порівнянням аналізів встановив, що філофора містить до 0,44%, а попіл з неї — 3,8% йоду (16). В 1914 р. лаборант інституту Е. Штабер дослідив йодовмісні водорості Азовського та Чорного морів (17). Роботи Дубовського в цьому інституті повторив Л. В. Писаржевський з Н. Д. Аверкієвим, які потім розробили метод виділення йоду з йодидів попелу, а також сконструювали апарат для цього процесу. В березні 1915 р. була проведена перша експедиція за філофорою в Чорне море (16, 18), а в квітні 1915 р. Л. В. Писаржевський і Н. Д. Аверкієв організували на околиці Катеринослава «Досвідну станцію по дослідженню та добуванню російського йоду з морських водоростей». Спочатку філофору транспортували в м. Катеринослав у висушеному вигляді, а з 1916 р. її почали доставляти у вигляді попелу. Там в напівзаводських умовах з квітня 1915 р. розпочалось виробництво йоду. За 1915—1918 рр. було випущено 1000 кг кристалічного йоду, а із залишків сублімації йоду — 2500 кг розчину йоду та 50 кг різних йодних препаратів (йодоформ, йодин, йодглідин). Потужність станції була розрахована на переробку 50 т попелу, або одержання 50 кг йоду на добу. Під час громадянської війни станція була зруйнована (16, 18—21).

У цей період було приділено увагу створенню виробництва бромів і бромідів. У 1916 р. І. П. Балашов побудував у Криму в районі Сакського озера завод по виробництву бромбензилу, на якому було організовано одержання бромів з озерної рапи. Після випуску 23 т бромів за-

вод в 1917 р. було тимчасово закрито. По суті Сакський хімічний завод поклав початок виробництву броду в нашій країні (22).

У Харкові у вищих учбових закладах також було організовано виробництво деяких лікарських засобів. Наприклад, у Харківському політехнічному інституті під керівництвом А. І. Гундера виготовлялися хлоретил, натрію хлорид, амонію сульфат, в Харківському університеті під керівництвом К. А. Красуського та П. С. Піщимука — ацетилсаліцилова кислота, фенілсаліцилат, натрію саліцилат (23). Харківське медичне товариство в Хіміко-мікроскопічному інституті під керівництвом С. А. Согомонова в 1916 р. вперше в Росії організувало виробництво фітину і лецитину. Потім Харківське медичне товариство об'єднало ці розрізнені виробництва і в кінці 1916 р. на їх базі створило Хіміко-фармацевтичний інститут, яким керував К. А. Красуський. Масштаби виробництва були незначними. Так, в 1917 р. випущено фенілсаліцилату — 90 кг, ацетилсаліцилової кислоти — 40 кг, хлоретилу — 150 кг, фітину — 90 кг. Під час громадянської війни через відсутність сировини інститут припинив випуск медикаментів і продовжував виробляти лише фітин, для виготовлення якого потрібна порівняно проста сировина (23).

Фармацевтична лабораторія Харківського університету (створена в грудні 1812 р.) також налагодила випуск ряду синтетичних препаратів. Так, за 1915 р. вона випустила ацетилсаліцилової кислоти — 1,7 кг, гексаметилентетраміну — 4,5 кг, натрію саліцилату — 9 кг, дерматолу — 1 кг, ксероформу — 2,25 кг, танігену — 0,5 кг, натрію бензоату — 10,5 кг, бромкамфори — 0,25 кг, літію броміду — 0,5 кг, вісмуту нітрату основного — 3,5 кг, морфіну — 35 г. Співробітник лабораторії М. П. Красовський в 1914 р. запропонував новий метод виробництва гігроскопічної вати, а пізніше — препарат аніларсин (24).

Крім того, в Харкові працювала хіміко-фармацевтична лабораторія Земсоюзу (орг. в 1915 р.), що випускала хлоретил, гексаметилентетрамін, натрію саліцилат та ін. (25).

Більш швидкими темпами розвивалося виробництво медикаментів і в Одесі. Крім розширення галенових виробництв, тут було створено підприємства по випуску синтетичних препаратів. У 1914 р. виникла хіміко-фармацевтична лабораторія «Ренесанс», яка на перших порах виробляла галенові препарати, медичні мила та санітарно-гігієнічні вироби (26). У 1915 р. А. М. Лілієнблом організував виробництво ацетилсаліцилової кислоти, оцтового ангідриду, оцтового ефіру (27). В 1916 р. Управління верховного начальника санітарної та евакуаційної частини створило в Одесі хлороформовий завод, який 31 жовтня 1917 р. перейшов у відання Міністерства фінансів, а в 1918 р. через відсутність сировини припинив роботу (28). В 1917 р. тут же в Одесі виникла лабораторія «Ескулап», що випускала борну кислоту, амідохлорид ртуті, кальцію фосфат, галенові препарати (29). Крім того, в місті працювали хіміко-фармацевтична лабораторія Земсоюзу (30), ряд лабораторій, що випускали органотерапевтичні препарати, зуболікарські матеріали, синтетичні та інші лікарські засоби (26—29).

«Российское акционерное общество химической промышленности 1914 г.» на заводі в Рубіжній (Донбас) організувало виробництво саліцилової кислоти та її препаратів. На терапевтичному з'їзді в Москві 16—19 грудня 1917 р. вони експонувалися на виставці (31).

Поряд з ліками промислового виробництва в цей період застосовувалися і ліки, які виготовляли кустарі. Так, біля Булганакських сопок в Криму (5—6 км від м. Керчі), які викидають грязь з великим вмістом бури, кустарі виробляли борну кислоту (32).

Розвитку вітчизняного виробництва медикаментів допомагали, крім вищезазначених, і багато інших закладів, зокрема Товариство сприяння розвитку хімічної промисловості та торгівлі (орг. в 1913 р.), Комітет по захисту промислової власності, Комісія по перегляду митних

тарифів при Міністерстві промисловості та торгівлі, Комісія по здешевленню медикаментів, Комітет військово-технічної допомоги та ін. Департамент землеробства провів роботу по організації збирання, заготівлі та культивуванню лікарських рослин. Це дало можливість збільшити випуск фітохімічних препаратів. Якщо в 1913 р. в країні було перероблено 1835 т лікарських рослин, то в 1914 р. ця цифра збільшилася до 6782 т (33). Академія наук організувала експедиції по вишукуванню мінеральної сировини (34).

Отже, перша імперіалістична війна дала поштовх до розвитку хіміко-фармацевтичної промисловості, яка вже в 1916 р. випускала близько 40 медикаментів, а також галенові препарати та мінеральні речовини (35). Проте, незважаючи на певні досягнення по створенню вітчизняної хіміко-фармацевтичної промисловості, країна не змогла подолати медикаментозного голоду. Хоч число створених підприємств було значним, але в більшості вони були малопотужні і нежиттєздатні. Це пояснюється не лише загальною техніко-економічною відсталістю Росії, а й тим, що ця робота провадилася не на організаційно-планових засадах (36).

Щоб внести в розвиток промисловості елементи плановості та системи, в жовтні 1916 р. громадськими організаціями був підготовлений з'їзд по боротьбі з медикаментозним голодом, але прем'єр-міністр Штюрмер заборонив його проведення під тим приводом, що на ньому можуть бути не бажані царському урядові політичні виступи (37). Такий з'їзд відбувся пізніше, 10—16 серпня 1917 р. в м. Казані. На ньому було обговорено питання про розвиток хіміко-фармацевтичної промисловості та вироблено відповідні рекомендації (38). Але по суті з'їзд нічого істотного не вніс в розвиток виробництва медикаментів і воно продовжувало носити напівкустарний безплановий характер. До моменту Великої Жовтневої соціалістичної революції на Україні діяло близько 120 невеликих за обсягом роботи хіміко-фармацевтичних підприємств по виготовленню лікарських препаратів (38) і 17 — по виготовленню ефірних олій (40).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ф. А. Феррейн, Хим. фарм. пром. России и ее отношение к перераб. растений, М., 1923.— 2. Циркуляр Міністерства внутрішніх справ від 23.X 1914 р.— 3. Фарм. практик, 1, 20; 2, 48; 4, 114 (1915).— 4. Н. Н. Монтеверде, Развитие и совр. состояние пром. сбора и культ. лек. раст. в Полтавской губ., П., 1916.— 5. ЦДІА УРСР, ф. 719, с. 399, л. 214—244.— 6. Известия Киев. облвоенпрокомитета, 1916, 1—2, 5—11.— 7. ЦДІА УРСР, ф. 715, с. 244, л. 1—28.— 8. Извест. Киев. рентген. комиссии, 1915, 4, 126.— 9. Д. Щербачев, Фарм. практик, 15, 501 (1915).— 10. Київ. ОДА, ф. 607, с. 29.— 11. Там же, ф. 233, с. 138, л. 1—44; с. 139, л. 1—85.— 12. ЦДІА УРСР, ф. 721, о. 3, с. 10, л. 3.— 13. Там же, ф. 721, с. 29, л. 33—34.— 14. Там же, ф. 715, с. 405, л. 4—14.— 15. Там же, ф. 719, о. 1, с. 252.— 16. Фарм. практик, 8, 244 (1915).— 17. Там же, 41, 112 (1914).— 18. Там же, 11, 335 (1915).— 19. Н. Д. Аверкиев, Фармацевтический журнал, 4, 176 (1928).— 20. Он же, Хим. фарм. вестник, 3—4 (1926); 2, 10 (1926).— 21. Он же, там же, 8, 10; 10, 9 (1928).— 22. Труды Всер. фарм. сов., М., 1927.— 23. Укр. хим. журн., 1, часть тех., 11 (1925).— 24. Фармацевтический журнал, 1, 71 (1964).— 25. ЦДІА УРСР, ф. 717, с. 102, л. 31—33.— 26. Одеськ. ОДА, ф. Р-1220, с. 2947, л. 110—123.— 27. Там же, ф. Р-1220, с. 2982, л. 1—16.— 28. Там же, ф. Р-1220, с. 2968, л. 13—17.— 29. Там же, ф. Р-1220, с. 2982, л. 1—16.— 30. Южный медроботник, 2, 35 (1923).— 31. Фарм. практик, 1, 20 (1917).— 32. Вест. фарм., 5, 250 (1930).— 33. Е. Ю. Шасс, Ф. А. Сациперов, Лек. и лек. тех. сырье, М., 1927.— 34. Фарм. практик, 3, 84 (1915).— 35. Фарм. обозрение, 2, 10 (1916).— 36. Л. Ф. Фокин, Обзор хим. пром. в России, П., 1920—1921.— 37. ЦДІА УРСР, ф. 715, с. 3480, л. 2.— 38. Фарм. практик, 17—20, 394 (1917).— 39. И. Д. Хорош, Первые годы разв. сов. здрав. на Украине, К., 1963.— 40. Фармацевтический журнал, 4, 69. (1965).

Надійшла 11.X 1965 р.

## ВИВЧЕННЯ АПТЕКАМИ ПОПИТУ НА МЕДИКАМЕНТИ

Л. Т. ЗАГОРОВСЬКА, Л. Г. ШМАРУК

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАПУ МОЗ УРСР)

Відповідно до постанови ЦК КПРС і Ради Міністрів СРСР «Про заходи по дальшому поліпшенню медичного обслуговування і охорони здоров'я населення СРСР» в нашій країні з року в рік збільшується виробництво ліків, предметів догляду за хворими, лікувальної апаратури. У зв'язку з цим постає питання про необхідність найбільш раціонального використання наявного асортименту медичних виробів, забезпечення безперервного відпуску ліків з аптечної мережі населенню та лікувальним закладам і, разом з тим, створення у мережі запасу медичних виробів у межах встановленого нормативу. Щоб розв'язати це питання, необхідно перш за все правильно визначати потребу у медикаментах, для чого слід глибоко вивчати динаміку медичних виробів і попит на кожний окремий медикамент. Для того, щоб цю роботу можна було проводити в кожній аптеці навіть при невеликому штаті, необхідно знайти таку методику вивчення динаміки медикаментів, яка була б простою за виконанням і не потребувала б спеціальних обчислювальних приладів.

У торгівлі медичними виробами і товарами народного споживання багато спільного, хоч кожній притаманні свої особливості. Тому ми вирішили ознайомитися з деякими методиками вивчення динаміки товарів народного споживання, що застосовуються в торговельній мережі, з метою використання їх в практиці роботи аптек.

В основному у роздрібній торговельній мережі ведеться кількісно-сортний облік руху товарів, за яким у книзі або на картці обліку руху товару на початок звітного періоду згідно з інвентаризаційною відомістю проставляється перехідний лишок товарів облікованої групи кількісно по кожній назві. Прибуток виставляється у міру надходження з відміткою дати, номера прибуткового документа і кількості одержаного товару. На кінець звітного періоду згідно з інвентаризаційною відомістю виводиться лишок. Формула балансового розрахунку

$$Л_1 + П - Л_2 = В, \text{ де}$$

$Л_1 - Л_2$  — лишок на початок та кінець звітного періоду,

$П$  — прибуток,

$В$  — витрата,

дає можливість визначити фактичний продаж товару по кожній назві за міжінвентаризаційний період. Такий розрахунок, як правило, проводиться двічі на рік — за кожне півріччя.

Останні кілька років у роздрібній торговельній мережі було запроваджено вибірковий кількісно-сортний облік руху товарів окремих асортиментних груп. Ми ознайомилися ще з кількома методами вивчення динаміки товарів народного споживання і прийшли до висновку, що найбільш придатним для обліку фактичної реалізації медикаментів аптеками є метод вибіркового кількісно-сортного обліку продажу товарів, запозичений у торгівлі, але не по окремих групах лікарських засобів, а по широкій номенклатурі. Цей метод вивчення динаміки найбільш доступний і не потребує великої затрати часу. Для аптечної мережі він не новий. Вивченням його Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія займалась ще у 1958 р. Тоді ж було розроблено картки обліку руху медикаментів в аптеках, що мали таку форму:

## КАРТКА РУХУ МЕДИКАМЕНТІВ

Назва . . . . .

Одиниця виміру . . . . . Роздрібна ціна . . . . . Оптова ціна . . . . .

I. Залишок згідно з інвентаризаційною відомістю (початок періоду)

. . . . . 19 . . р. . . . .

II. Надходження за рік:

| Дата | № рахунку | Кількість | Дата | № рахунку | Кількість |
|------|-----------|-----------|------|-----------|-----------|
|      |           |           |      |           |           |

Усього:

Усього:

III. Залишок згідно з інвентаризаційною відомістю (кінець періоду)

на . . . . . 19 . . р. . . . .

IV. Витрата на рік . . . . . і витрата на день . . . . .

V. Норматив товарних запасів для аптеки . . . . . днів.

VI. Норматив для даного препарату . . . . . днів, що становить . . . . . (кількість).

На картці були дані короткі вказівки про обчислення фактичної реалізації на рік та день і встановлення нормативу для кожного препарату. Наказом Головного аптечного управління МОЗ УРСР № 286 від 16.XI 1959 р. аптекоуправлінням було запропоновано впровадити в аптеках облік витрати медикаментів по таких картках.

Дані з картки руху медикаментів дають можливість визначити по кожній аптеці витрату того або іншого медикаменту за рік та в середньому за день, а також норматив кількісно і в днях. Відсутність в аптеках матеріалів про фактичний відпуск медикаментів позбавляє можливості організувати постачання аптек необхідною кількістю ліків, найбільш раціонально використати асигнування, передбачені на придбання медичних виробів. У зв'язку з цим навіть при наявності в розпорядженні аптекоуправління достатньої кількості медикаментів у мережі можуть мати місце перебої у забезпеченні одними ліками і наднормативні лишки по інших. Так, наприклад, при вибірковій перевірці стану забезпечення медикаментами аптек Хмельницької області у лютому 1964 р. в ряді аптек відмовляли в деяких медикаментах, що у достатній кількості були на аптечному складі, у тому числі: мазь Бом-Бенге, камфарний спирт в аптеці № 101 с. Городок; граміцидин, дифенін в аптеці № 7 м. Шепетовки; бекарбон, бло драже, бороментол, вазелін, перманганат калію і інші в аптечному пункті с. Повний Олексинець. Разом з тим запас окремих медикаментів в деяких аптеках області в 10—30 разів перевищував встановлений норматив. За станом на жовтень місяць 1964 р. у дунаєвецькій аптеці при нормативі 90 днів запаси нижченаведених медикаментів становили: дибазолу — на 30 місяців, папаверину — на 36, бромізовалу — на 38, хлоралгідрату — на 100 місяців; у кам'янець-подільській аптеці № 5 — уросульфану на 22 місяці, калію броміду — на 20 місяців і т. д.

Такий стан із забезпеченням аптек медичними виробами негативно впливає на якість медикаментозного забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів, тому що в першому випадку призводить до безпідставних відмов у відпуску хворим необхідних медикаментів, у другому — до штучного заморожування асигнувань шляхом створення непотрібних кількарічних запасів окремих медикаментів.

Наведені факти не поодинокі. Вони також мають місце в аптеках інших областей республіки і свідчать про недоліки у вивченні аптеками попиту на медикаменти.

Вимога, поставлена перед аптечними працівниками про поліпшення медикаментозного обслуговування населення та лікувально-профілактичних закладів, потребує перебудувати систему постачання аптек медикаментами. В основу планових вимог, що подаються аптеками торгово-виробничим відділам аптекоуправлінь на одержання медичних виробів, повинні бути покладені не довільні цифри, а обгрунтовані заявки, складені на підставі вивчення попиту по основній номенклатурі медикаментів, які поставляються промисловістю у достатній кількості. Для цього в аптеках необхідно запровадити облік руху медикаментів по формі, передбаченій наказом Головного аптечного управління № 286 від 16.XI 1959 р., поклавши в основу обліку номенклатуру, за якою враховуються в аптеках перехідні лишки медикаментів на початок кожного наступного року. Потреба на медикаменти, які надходять в аптечну мережу в обмеженій кількості, може бути визначена шляхом обліку відпуску одержаних препаратів та відмов у відпуску їх хворим.

Вивчення аптеками попиту на медикаменти має велике значення для поліпшення медикаментозного обслуговування населення. Обгрунтоване знання потреби у препаратах допоможе уникнути створення в аптечній мережі значних наднормативних лишок медикаментів, забезпечити аптеки необхідними запасами їх відповідно до встановлених нормативів та попиту населення, уникнути безпідставних відмов або обмежень у відпуску ліків, які надходять у достатній кількості.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Н. Тительбаум, Советская торговля, 11, с. 6 (1963).
2. М. Белоусов, П. Камышов, там же, 3, с. 29 (1964).
3. Н. Морозов, там же, 7, с. 3 (1964).
4. А. Цейтлин, там же, 3, с. 32 (1964).
5. Л. Генкина, там же, 3, с. 26 (1964).
6. Н. Бородин, Бухгалтерский учет, 1, с. 41 (1964).

Надійшла 26.I 1965 р.

# О Б М І Н Д О С В І Д О М

## ВСЕ НОВЕ, ПЕРЕДОВЕ — В АПТЕКИ!

І. М. КАРПОВА, Т. К. ШУРАЄВА  
(Аптека № 278 м. Києва)

Наукова організація праці в аптеках передбачає безмежне удосконалення виробництва, застосування в роботі механізації та автоматизації виробничих процесів. Підвищенню продуктивності праці сприяють не лише винаходи, що дають великий економічний ефект, а й впровадження в роботу так званої «малої механізації». Нескладне пристосування, раціональна організація робочого місця, його оснащення — все це значно прискорює ту або іншу виробничу операцію. Саме тому елементи малої механізації слід повсякденно впроваджувати в практику роботи аптечних установ.

За останні роки багато що зроблено по удосконаленню виготовлення ліків в аптеках. Медичною промисловістю випущено чимало нової апаратури спеціально для аптечних установ. При бажанні для здійснення виробничих процесів по виготовленню ліків можна з успіхом застосовувати прилади і механізми, що випускаються іншими галузями промисловості. Наприклад, звичайна овочерізка чудово подрібнює масло какао, парафін; млинок для кави розтирає в порошок листя наперстянки, станок для закручування мисливських патронів при незначній модернізації закупорює пеніцилінові флакони тощо.

В ряді аптек за пропозицією науковців кафедри технології Ленінградського фармацевтичного інституту успішно використовується звичайна кухонна машина з внесеними в неї незначними конструктивними змінами. Машина виконує ряд операцій: подрібнює, розтирає, змішує, що особливо зручно при виготовленні мазей. Таких прикладів можна навести безліч.

Говорячи про досвід роботи нашої аптеки по удосконаленню виробництва ліків і обслуговуванню населення і лікарських закладів, ми не будемо детально зупинятися на обладнанні і принципі дії малої механізації, яка вже висвітлювалась на сторінках фармацевтичних журналів. Відмітимо лише, що в нашій аптеці застосовуються:

1. Всі види пристосувань для фільтрування розчинів з використанням вакуума.

2. Установка для фасовки рідин з капіляром-дозатором (з досвіду роботи аптек Ленінграда).

3. Пристосування для розфасовки рідин обсягом до 200 мл із застосуванням спеціального триходового крана (з досвіду роботи Московської НДАС, рис. 1).

4. Перекачування великих кількостей рідин (нашатирного спирту, формаліну та ін.) і наповнення ними робочих штанглезів з використанням методу нагнітання повітря (підвищеного тиску).

5. Різні види балоноперевертувачів, марлемоталки, найпростіші конструкції настільного транспортера для подачі виготовлених асистентом ліків до робочого місця контролера та інше.

Всі ці нескладні пристосування поряд із спеціальною апаратурою, що випускає медична промисловість (бюреткова система з діафрагменними кранами, розливні машинки, інфундирний апарат з магнітною мішалкою), міцно увійшли в повсякденну роботу нашого колективу і, безумовно, знайшли загальне визнання.

На наш погляд, аптечним працівникам корисно буде дізнатися і про ті конструктивні зміни, що внесені в ряді аптек м. Києва в аптечне обладнання. Це питання ми вирішили висвітлити більш докладно, так як воно майже не описане на сторінках фармацевтичної преси, а значення його для роботи аптек велике. Кожний аптечний працівник знає, як добре йде робота, коли робочі місця і всі приміщення аптек оснащені найновішим зручним для користування і гарним на вигляд обладнанням.

Перед тим, як відкрити в Києві нові аптеки, аптекоуправління провело певну підготовчу роботу. Перш за все були розроблені загальні положення щодо обладнання аптек. Так, керуючим кожної аптеки було визначено точну кількість полиць, ящиків, вертушок для розміщення товару в пристінних шафах і вітринах торгового залу у відповідності з асортиментом, емкостями і розмірами окремих предметів (конвалюот, трубок, банок, склянок, предметів догляду за хворими, сангігієни, лікарської рослинної сировини тощо), а також запаси аптечних товарів у відділах (в залежності від обсягу роботи аптеки). Крім того, було вирішено, що в пристінних шафах і вітринах для кожного виду товару слід виділити окрему секцію, наприклад, секцію трав, секцію медикаментів, що відпускаються без рецепта лікарів, секцію предметів догляду за хворими тощо. Верхню, заклеєну частину цих шаф з перфорованою задньою стінкою, на якій асиметрично кріпляться скляні полицки, було запропоновано використовувати для виставки препаратів. У пристінній

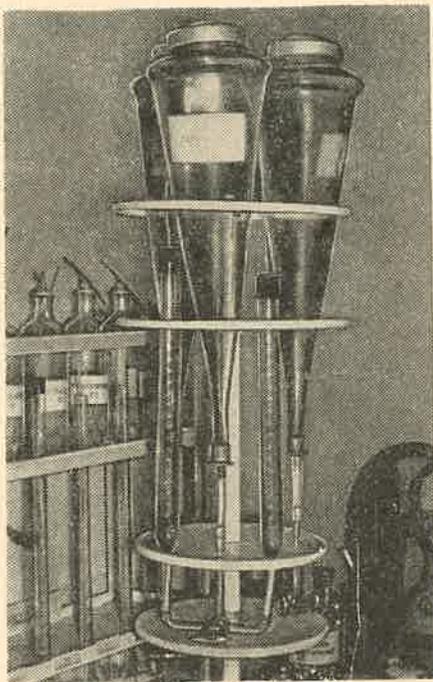


Рис. 1.

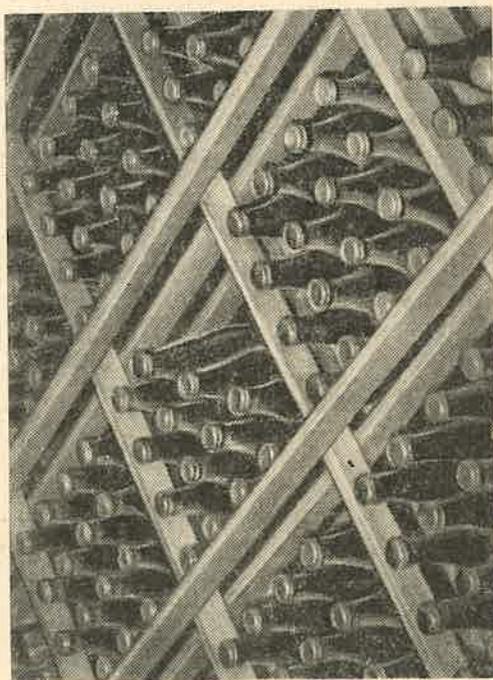


Рис. 2.

шафі була також передбачена скляна вітрина для показу досить великих предметів: милиць, палиць, грілок та ін.

У результаті такої копіткої попередньої роботи інтер'єр і обладнання всіх нововідкритих аптек в м. Києві витримані в єдиному сучасному стилі. Великі позитивні результати цієї роботи виявилися і в тому, що кожний вид товару в аптеці зосереджений на певному місці, що допомагає прискорити роботу по обслуговуванню відвідувачів.

Як і в ряді інших аптек, в нашій аптеці зручно і гарно оформлений відділ мінеральних вод. Пляшки з водою в лежачому стані розміщуються в неглибокій шафі, що складається з різноманітних гнізд-полиць (рис. 2). Такий метод зберігання запобігає псуванню мінеральної води і дуже зручний для роботи.

За конструкцією ЦАНДІ виробничі майстерні Київського обласного аптекоуправління виготовили для аптек добротні, красиві і зручні секційні асистентські столи. На жаль, проблема зливу води авторами розв'язана дуже примітивно (підвісна каністра з лійкою).

В містах та районах, де існує водопровід і каналізація, влаштування зливу може бути більш раціональним. Наш експеримент цілком це підтверджує. Поряд з асистентським столом ми встановили зуболікарську плювальницю із слиновідсосом, випущену медичною промисловістю, до якої підвели каналізацію та водопровід (рис. 3). Цей нескладний агрегат здійснює кілька операцій: 1) злив, 2) подачу води з водопроводу, 3) фільтрування за допомогою вакуума (слиновідсос заснований на тому ж принципі). Джерелом утворення вакуума є водострумний насос, вмонтований у верхній частині апарата. Для проведення фільтрування з допомогою вакуума нами внесено в апарат незначні конструктивні зміни: на підставку, призначену для склянки, встановлюється колба Бунзена на 250—500 мл з бюхнерівською фарфоровою лійкою в гумовій пробці, що герметично закриває колбу. Колба з'єднана довгим гумовим шлангом з водострумним насосом, щоб при потребі її можна було перенести на стіл. При фільтруванні дно лійки закривається фільтрувальним папером. Установка займає дуже мало місця, зручна, продуктивна, завдяки чому її можна рекомендувати для застосування в аптеках, що мають технічні умови для її підключення.

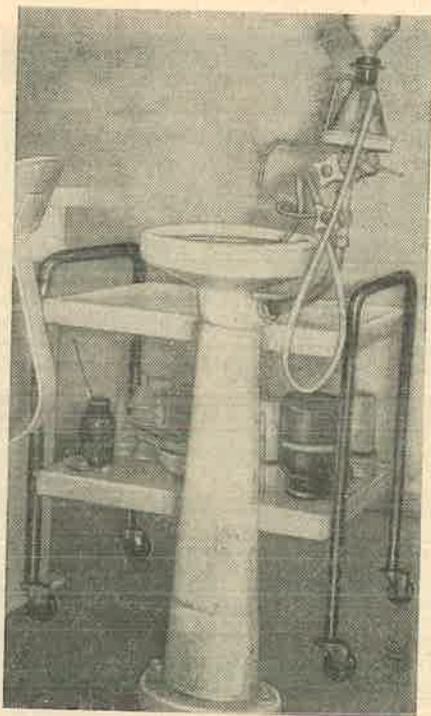


Рис. 3.

Більшість аптечних установ надає медикаментозну допомогу не тільки населенню, а й широкій мережі лікувальних закладів. Як правило, виготовлення ліків для лікарень і комплектування їх замовлень здійснюється в асистентській, дефектарній та інших приміщеннях. Причому на підбір товарів по замовленнях витрачається багато праці і часу, враховуючи розкиданість місць зберігання медикаментів. Тому, плануючи розміщення окремих служб, ми вважали за доцільне (якщо, безумовно, дозволяє площа) виділити спеціальну кімнату, в якій були б зосереджені аптечні товари в самому широкому асортименті (медикаментозна група, перев'язочна, предмети догляду за хвори-

ми, зберігання медінструментарію та ін.). Крім того, для замовлень кожного лікувального закладу в нас виділені постійні місця. При обладнанні такої універсальної кімнати слід раціонально використати кожен метр площі. Запропонована нами конструкція шафи, що призначається для зберігання і відпуску виготовлених для лікувальних закладів замовлень, цілком відповідає цим вимогам і також може бути рекомендована аптекам, в роботі яких велику питому вагу займає оптовий товарооборот.

Ця шафа встановлюється замість стінки, що відділяє кімнату, де підбираються замовлення по вимозі, від другої кімнати або коридора, де медперсонал лікувального закладу одержує їх. Довжина шафи по місцю (3—4 метри), глибина — 60 см. Центральна частина на 50 см від підлоги до 2 метрів по висоті складається з трьох рядів наскрізних гнізд (6—10 в ряду), причому кожне з обох боків закривається дверцятами. Дверцята з боку відвідувачів притягаються довгими внутрішніми гачками, які відкидаються лише при видачі виготовленого замовлення, що зберігається в тому або іншому гнізді. Кожні дверцята мають свій порядковий номер, однаковий з обох боків.

Для зв'язку працівника аптеки з медпрацівником лікувального закладу в середньому ряду замість двох гнізд зроблено стіл-вікно, де оформлюються документи. Частина шафи, від підлоги до першого ряду гнізд (50 см по висоті) і від останнього ряду гнізд до стелі (на рівні 2 метрів від підлоги) з боку приміщення для відвідувачів суцільно зашита. На рівні 50 см від підлоги тут доцільно поставити лавку для пакування замовлень. Ця ж частина шафи з другого боку складається з окремих відділень з полицями або вертушками, що закриваються дверцятами. Вони призначаються для зберігання фасованих медикаментів, патентованих лікарських форм, ампул — усього, що необхідно для укомплектування замовлення лікувального закладу (рис. 4).

Дуже зручна для зберігання великої кількості медикаментів і шафа нижченаведеної конструкції. Довжина шафи 3—4 метри, висота її «робочої» частини не більше 2 метрів. Над нею на відстані не менше ніж 50 см від верха можна розташувати доповнюючі секції. Глибина шафи — 90—100 см. На відстані 30—35 см від задньої стінки шафа з середини розділена вертикальною перегородкою на всю довжину. На такій же відстані від першої перегородки розташовується друга, причому нижні частини перегородок мають закруглення і виходять до фасадної стінки шафи (в нижній її частині). Таким чином, на 60—70 см глибина шафи (від задньої стінки) зайнята двома паралельними бункерами, які в

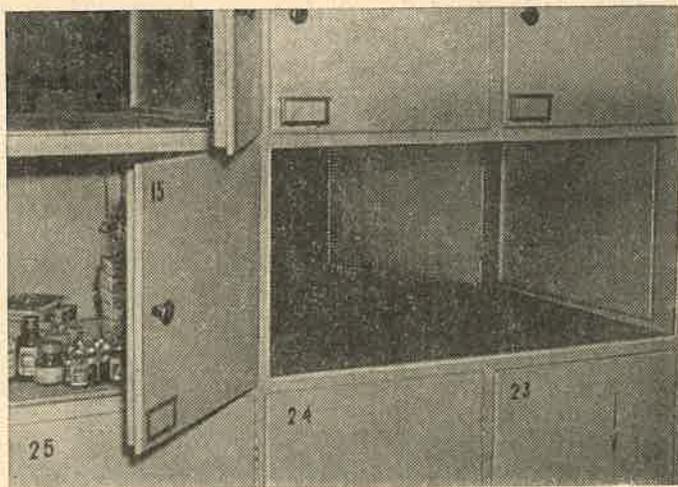


Рис. 4.

свою чергу поділені вертикальними перегородками, що йдуть до закруглень, на відстані 55—60 см одна від одної. Замість суцільного верхнього перекриття шафи, кожний з отворів 2 рядів бункерів закривається відкидними дверцятами, через які здійснюється завантаження вертикального бункера стерильною перев'язкою. Два ряди отворів бункерів в нижній частині шафи (40—50 см від підлоги), що виходять на фасадну сторону, також закриваються відкидними дверцятами. Звідси працівником і беруться бинти, які по вертикальній площі й закругленню в нижній частині в силу ваги сповзають до дверцят. У передній, фасадній частині над вихідними дверцятами бункерів розміщується кілька рядів невеликих ящиків глибиною до 30 см, які призначаються для зберігання медичного інструментарію, предметів догляду за хворими тощо. Низ шафи, що складається з глибоких висувних ящиків, ніш, полиць, може бути використаний для зберігання нестерильних бинтів, гумових виробів, вати тощо. В залежності від довжини стіни розміри шафи можуть мінятися, доповнюватися секціями іншої конструкції, де є місце для установки марлемоталки, милиць і інших товарів. У такій кімнаті бажано передбачити вікно для передачі виготовленої в іншому приміщенні стаціонарної рецептури.

У ряді аптек зберігання фасовки лікарських рослин не завжди відповідає вимогам. Розмір приміщення дозволив нам при проектуванні передбачити спеціальну кімнату для зберігання трав. Конструкція запропонованих шаф для її обладнання дуже нескладна, але зручна і раціональна. Розмір шафи — по приміщенню. Глибина 60 см. У верхньому перекритті її бажано прокласти повітровід невеликого перерізу, що підключається до загальної вентиляції. При відсутності вентиляції повітровід може бути замінений сіткою. По фасадній частині шафа розділена невеличкими дверцятами. В середині шафи нема ні вертикальних, ні горизонтальних перегородок. Висувні лотки встановлюють на направляючих. Основа і задня стінка цих лотків складається з рейок. Бокові стінки — прямокутні трикутники. Розміщення лотків в ряду і розташування рядів має зазор до 10 см (рис. 5).

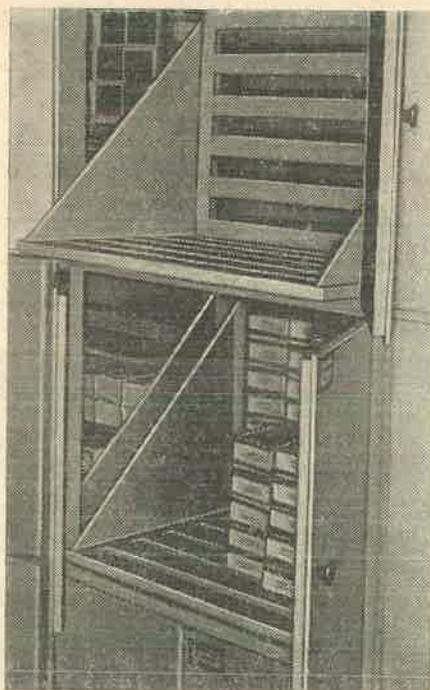


Рис. 5.

Направляючі мають обмежувач, завдяки якому лотки, що ковзають по них, не можуть упертися в задню стінку шафи і залишають зазор до 10 см. Таким чином, в шафі відбувається рівномірна циркуляція повітря. Крім того, висувні полиці-лотки дуже зручні в експлуатації. Шафа може бути встановлена в будь-якій матеріальній кімнаті.

Для зручного і більш акуратного зберігання конваліот ми внесли незначні конструктивні зміни в існуючі матеріальні шафи з полицями, доповнивши їх спеціальними вкладишами. Конструкція вкладишів така: в передній частині фанерної основи (шириною 10 см і довжиною по глибині шафи) кріпиться відкидний ящик-коробка. Висота його — відстань між полицями, ширина — 20 см, глибина — 10 см, причому для того, щоб ящик при нахилі вперед проходив без перешкод, задня стінка його нижче передньої.

Ящик прикріплюється до основи на петельці у фасадній його частині. Зверху він має висувну кришку. Вкладиш встановлюється на полиці. Передня коробка відкидається і на фанерну основу кладуться упаковки з конвалютами. Сам ящик-коробка заповнюється розсипними конвалютами, які в міру потреби вибираються з нього. На полицях встановлюються цілі ряди таких вкладишів, що забезпечують зручне зберігання й користування конвалютами.

З великими труднощами зв'язане в аптеках відмірювання клейони підкладної. Цю проблему розв'язує у нас універсальний стіл-різак, на якому монтується стойка для рулону клейони, метрова міра, притискний важіль з борозною для різання і з'ємний бункер для відмірювання клейони.

В одній журнальній статті не можна дати докладний опис всіх пристосовань і влаштувань, що зарекомендували себе в роботі з самого позитивного боку. Але з наведених прикладів ясно видно, які широкі перспективи відкриваються перед працівниками аптек в питаннях застосування малої механізації, удосконалення існуючого і створення нових конструкцій обладнання.

## ПРО ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОЇ МЕХАНІЗАЦІЇ В АПТЕКАХ КРАЇН НАРОДНОЇ ДЕМОКРАТІЇ

Ю. С. ШУМАКОВ

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАПУ МОЗ УРСР)

Своєчасне і якісне подання медикаментозної допомоги населенню залежить значною мірою від підвищення продуктивності праці аптечних працівників, що в свою чергу невід'ємно пов'язано з активним впровадженням в практику роботи аптек елементів малої механізації.

Саме тому досвід використання малої механізації при виготовленні ліків повинен систематично вивчатися аптечними працівниками. Нижче ми описуємо ряд приладів, що застосовуються при різноманітних процесах виготовлення ліків в аптеках країн народної демократії\*.

### Прилад для пакування порошків

Як відомо, при виготовленні порошків близько 35% часу витрачається на їх загортання. В аптеках Болгарської Народної Республіки для загортання порошків застосовують спеціальний прилад, простий за конструкцією, який дозволяє майже в п'ять разів підвищити продуктивність праці.

Прилад складається з трансформатора, що понижує напругу електроструму (1), і двох невеликих зроблених з ізоляційного матеріалу пластинок (рис. 1). Нижня чотирикутна пластинка (2), яка одночасно відіграє роль ізоляційної станини, розмічена на квадрати. Верхня пластинка (3) також розділена на квадрати, що відповідають квадратам нижньої пластинки; межами цих квадратів є вмонтована у верхню пластинку електронагрівна спіраль (5).

Перед початком роботи на нижню пластинку кладеться поліетиленова плівка завтовшки 0,03 мм. На її поверхню по квадратах розсипають дозовані порошки, зверху накладають поліетиленову плівку такого ж розміру. На верхній і нижній пластинках знаходиться по металевій клемі. Один кінець електропроводу від клемі трансформатора з пониже-

\* При написанні статті використані журнали: Фармація № 2 за 1964 р., Farmacja Stosowana за 1960 р., Farmacia Polska № 3 за 1963 р., Die Pharmazie № 5 за 1956 р.

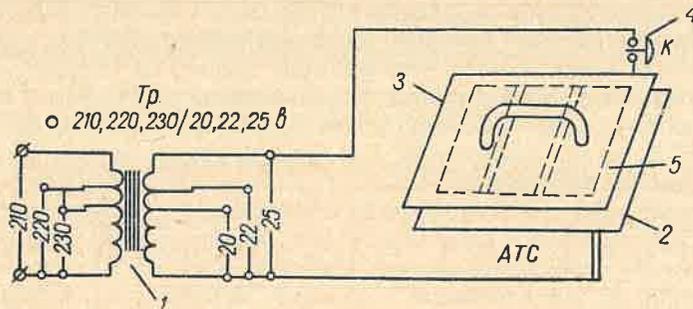


Рис. 1. Схема приладу для пакування порошоків.

ною напругою підключається до клеми нижньої пластинки (4), другий — до електроспіралі верхньої пластинки, яка закінчується клемою, розміщеною симетрично клемі нижньої пластинки. Включивши прилад в електромережу, пластинки злегка (приблизно на 5 сек.) стискають, у результаті чого обидві клеми вмикають електронагрівну спіраль, яка сплавляє поліетиленову плівку в квадрати з порошками.

### Дротяні штативи для підтримування лійок над склянками

При фільтруванні або переливанні рідких лікарських форм асистенти аптек для підтримування лійок над склянками використовують громіздкі незручні для роботи лабораторні штативи. При відсутності штативів для того, щоб між лійкою і шийкою склянки утворилася щілина, між ними вміщують згорнутий папір або зігнуту скляну паличку. Нерідко це призводить до перекосу лійки, що збільшує час, який йде на фільтрування, і знижує якість фільтрату. Найбільш раціонально в таких випадках використовувати лійки із «струмочками» на зовнішній поверхні. Замість них в аптеках Польської Народної Республіки з успіхом користуються малогабаритними зручними настільними і надплянковими дротяними штативами, виготовлення яких не викликає труднощів.

### Автоматичне доливання розчину у лійку при фільтруванні

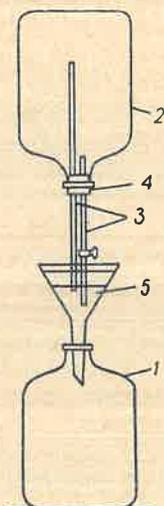


Рис. 2. Пристрій для автоматичного доливання рідини під час фільтрування.

Щоб не витратити час на доливання розчину в лійку під час фільтрування, в Польській Народній Республіці застосовують просте і доступне для виготовлення в аптечних умовах обладнання (рис. 2), яке складається з 2 склянок відповідної місткості. Одна склянка (2) призначається для розчину, який слід профільтрувати. Її герметично закупорюють корком (4) з двома отворами, в які вставлені скляні трубки (3). Другий балон (1) є приймачем. Над ним знаходиться скляна лійка (5) з паперовим фільтром. Для монтажу цього пристрою можуть бути використані два дротяні штативи або звичайний лабораторний штатив.

Під час фільтрування розчин у лійці буде весь час на одному рівні, завдяки чому працівник може виконувати іншу роботу.

### Швидкісне фільтрування великої кількості розчину

В аптечній практиці нашої країни і за кордоном все частіше застосовуються методи фільтрування з використанням різних видів нагнітально-відсмоктуючих повіт-

ря обладнань з електричним або механічним приводом. З цією метою у фільтрувальних системах використовуються водоструминні насоси, нагнітальні шари, фарфорові лійки з отворами на дні або з фільтрами пористого скла (№ 3, 4), звичайні скляні лійки з ватно-марлевими тампонами тощо. Рідини фільтруються у конусоподібну скляну колбу з відведеною для відсмоктування повітря трубою.

Принцип роботи більшості таких обладнань полягає в тому, що в колбах створюється вакуум, внаслідок чого прискорюється процес фільтрування.

Швидкісне фільтрування великої кількості розчинів з наступною розфасовкою практикується на протязі кількох років в аптеці однієї з клінічних лікарень Болгарської Народної Республіки. За допомогою певного обладнання (рис. 3) тут спочатку провадять фільтрування, а потім фасовку профільтрованого розчину. Розчин, який підлягає фільтруванню, приготавляють в склянці 1. Після проведення контролю якості розчину в нього опускають лійку із скляним фільтром, з'єднану з допомогою трубки 2, що проходить через кришку склянки 7, з посудиною 3, закріплену на штативі.

Одночасно цю посудину з'єднують з водоструминним насосом, який через трубку 4 відкачує повітря, створюючи вакуум. У результаті розчин із склянки 1 через скляний фільтр потрапляє в посудину 3, на зовнішньому боці якої зроблені мітки, що показують об'єм рідини. Після закінчення фільтрування розчину водоструминний насос вимикають. Фасування розчину в склянки проводиться через кран 6.

Стерилізацію розчинів з термонестійких медикаментів в аптеках лікарень Польської Народної Республіки проводять за допомогою апірогенного фільтрування. Просте і доступне обладнання (рис. 4), що використовується при цьому, можна застосувати для фільтрування розчину в асептичних умовах.

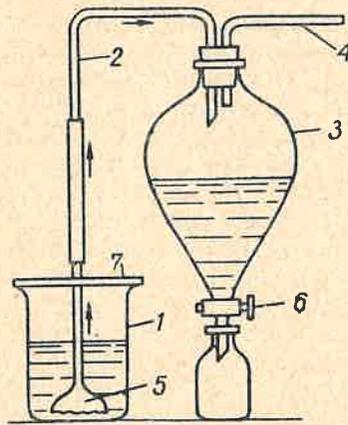


Рис. 3. Обладнання для швидкісного фільтрування з наступною розфасовкою розчину.

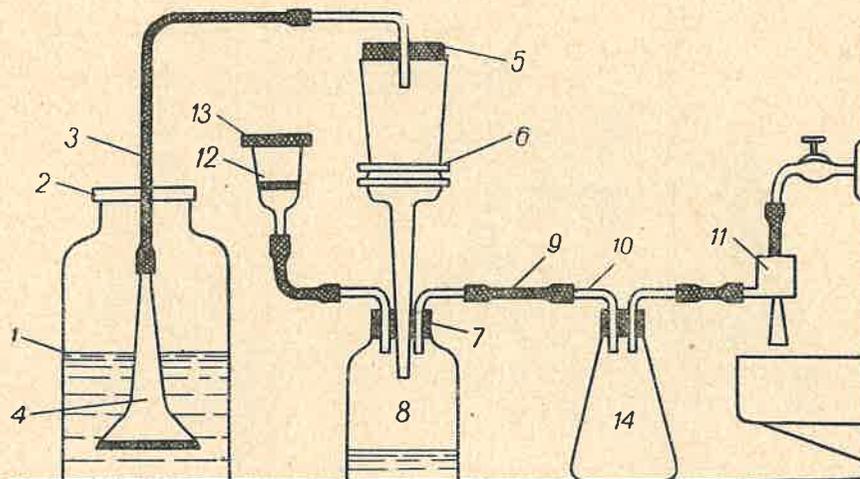


Рис. 4. Обладнання для апірогенного фільтрування.

Розчин, який потрібно профільтрувати, вміщують у посудину (1) з пластмасовою кришкою (2), яка захищає його від атмосферних забруднень. Посередині кришки є отвір, через який проходить гумова трубка (3). До трубки в посудині прикріплена лійка з марлевою серветкою і ватним тампоном (4). За допомогою гумової пробки (5) трубка (3) з'єднана фільтром Зейца (6), вставленим у гумову пробку (7), добре пригнану до шийки скляного приймача для профільтрованого розчину (8). Крім фільтра Зейца, в пробку вмонтовані дві скляні трубки. Одна з них за допомогою гумової (9) та скляної (10) трубок з'єднана через колбу (14) з водоструминним насосом (11); друга — за допомогою гумової трубки — з лійкою Шотта (12), закритою гумовою кришкою (13) та закріпленою на штативі. Фільтрування здійснюється внаслідок створення вакуума в посудині-приймачі (8) за допомогою водоструминного насоса. Колба (14) встановлюється для застереження від попадання водопровідної води з водоструминного насоса у приймач.

Таке фільтрування забезпечує чистоту розчину і виключає можливість забруднення його механічними домішками (лійка з ватно-марлевым тампоном) і бактеріального забруднення. Після відфільтрування потрібної кількості ін'єкційного розчину виникає необхідність зрівняти тиск повітря в посудині, в якій провадили фільтрування, з атмосферним. З цією метою гумову пробку з лійки Шотта повільно знімають, внаслідок чого тиск всередині посудини і поза нею стає рівним, тобто фільтр Шотта виконує функцію фільтра повітря. Після цього виймають пробку з склянки приймача і шийку її закупорюють заздалегідь простерилізованою іншою пробкою. Перед роботою всі деталі приладу стерилізують. Цей метод є раціональним також і тим, що розчин від початку виготовлення до закінчення фільтрування відокремлений від зовнішнього повітря, що, як відомо, є однією з найважливіших умов виготовлення ін'єкційних розчинів асептичним методом.

В аптеках лікарень Німецької Демократичної Республіки для швидкісного фільтрування великої кількості ін'єкційних розчинів використовують обладнання, яке розміщується в боксі. Балон із свіжоперегнаною дистильованою водою та компресорно-вакуумна установка встановлюються поза боксом (рис. 5).

Обладнання для швидкісного фільтрування монтується так: два скляні широкогорлі балони (8) з міткою об'єму місткістю 2—3 л з відвідними боковими трубками (3) закриваються гумовими пробками з харчової гуми з двома отворами, в які вмонтовано одну скляну трубку

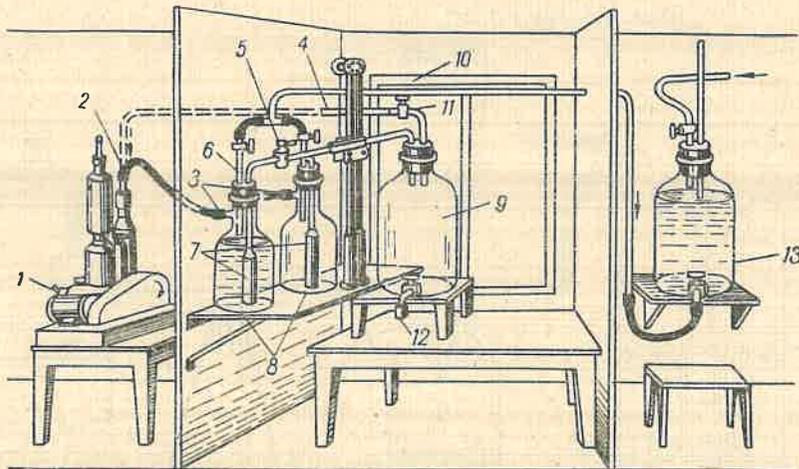


Рис. 5. Система швидкісного фільтрування великої кількості розчинів.

з краном (6) і другу без крана. Бокові трубки кожного балона з'єднуються з компресорно-вакуумною установкою (1), за допомогою трубки (2), через яку здійснюється відсмоктування повітря. Обидві трубки з кранами з'єднуються між собою і з балоном з дистильованою водою (13). До трубок без кранів монтують в балонах антибактеріальні фільтри Шамберлена або лійки з пористим скляним фільтром (7). Ці трубки з'єднуються між собою скляною зігнутою трубкою з краном (5) у середній частині і через отвір пробки — з балоном місткістю 4—6 л для приймання профільтрованої рідини (9), який в свою чергу через другий отвір в пробці з'єднується трубкою (4) з краном (11) з компресорно-вакуумною установкою. Балон для приймання профільтрованої рідини має кран (12).

Зважену суху речовину, яка підлягає розчиненню, засипають в обидва широкогорлі балони, після чого відкривають скляні крани (6) (кран 5 закритий) і включають компресорно-вакуумну установку. Повітря з балонів відсмоктується, і дистильована вода починає поступати з балона (13) через трубку (10) і крани (6) у балони до необхідного об'єму.

Після повного розчинення речовини компресорно-вакуумну установку відключають і беруть пробу для контролю якості виготовленого розчину. Кран 5 відкривають (крани 6 закривають) і повторно включають компресорно-вакуумну установку. Рідина з балонів фільтрується через антибактеріальні фільтри Шамберлена у балон (9). Після закінчення фільтрування розчин фасують у стерильні склянки для відпуску.

## ПРИГОТУВАННЯ ІН'ЕКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ В АПТЕЦІ

В. О. МИХАЛЮК

(Керуючий аптекою № 69 м. Ярмолинці Хмельницької області)

Незважаючи на значний розвиток промислового виробництва стерильних розчинів в ампулах, велику кількість їх ще доводиться виготовляти в аптечних установках, особливо в аптеках лікувальних закладів і в аптеках, що обслуговують районні лікарні. Лікувальні заклади в своїй практичній діяльності застосовують значну кількість різних ін'єкційних розчинів, які виготовляються в аптеках в різноманітному неоднаково закупореному посуді: у пляшках з притертими пробками, у колбах з ватно-марлевими тампонами, з пергаментною прокладкою і без неї тощо. Для закупорки також застосовуються бархатні корки з пергаментною підкладкою. Усі пляшки із стерильними розчинами незалежно від способу закупорки об'язуються пергаментним папером або целюфаном. Проте такий спосіб закупорювання ін'єкційних розчинів не забезпечує тривалого зберігання виготовлених ліків, не надає їм належного товарного вигляду і вимагає великої затрати часу.

Працівники нашої аптеки вирішили запровадити закупорювання флаконів із стерильними розчинами за допомогою ручної машинки.

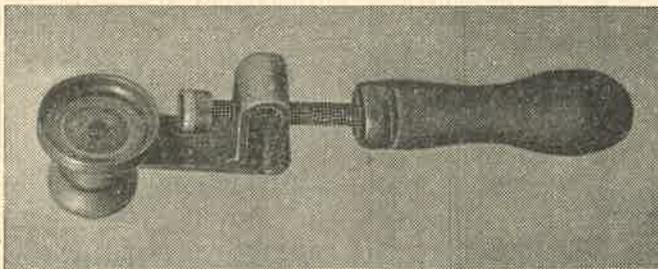


Рис. 1.



Рис. 2.

З цією метою нами були придбані стандартні флакони місткістю 500, 250, 100, 50 мл, гумові пробки, металеві ковпачки, а також виготовлена ручна машинка для завальцьовування флаконів (рис. 1).

Застосування в практиці роботи аптеки завальцьовування флаконів із стерильними розчинами металевими ковпачками з попередньою закупоркою їх гумовими пробками забезпечує високу якість лікарських форм, виготовлених в аптеці, навіть при їх тривалому зберіганні. До того ж цей метод закупорки сприяє тому, що нині стерильні ліки нашого виготовлення оформлені значно краще (рис. 2). Розфасовка ж ін'єкційних розчинів у флакони різної місткості зробила їх зручними для використання.

## ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОЧОГО МІСЦЯ АСИСТЕНТА

А. М. ЛИВУН

(Аптека № 25, м. Чернігів)

Невід'ємною частиною радянської охорони здоров'я є аптечна справа. Виготовляючи різноманітні ліки, які мають велике, а іноді й вирішальне значення в попередженні захворювань і лікуванні хворих, фармацевти тим самим беруть активну участь у профілактичній і лікувальній роботі органів охорони здоров'я. Складна і відповідальна робота вимагає від них не тільки спеціальної теоретичної і практичної підготовки, але й усвідомлення величезної відповідальності за доручену їм справу.

Велике значення для високоякісного і швидкого обслуговування населення має правильна організація праці в аптеці. У цій статті, виходячи із власного досвіду, ми і хочемо розповісти, як впливає на обслуговування населення організація роботи асистента.

В нашій аптеці на зміні працюють 2, а в години пік 3 асистенти і 1 підсобник. Для асистентської у нас виділена спеціальна кімната, в якій встановлені два асистентські столи: один — для виготовлення сухих лікарських форм (порошків, мазей, свічок, пілюль), другий — для виготовлення рідин (мікстур, крапель тощо). Як правило, асистент приходить в аптеку за 10—15 хвилин до початку зміни. За цей час він перевіряє санітарний стан робочого місця, точність терезочків, справність бюреткової системи, наявність посуду і лише після цього приступає до роботи. Посуд в асистентську подається простерилізованим і закритим задалегідь підібраними пробками.

На асистентському столі, призначеному для виготовлення мазевих і порошкових лікарських форм, встановлені 2 вертушки, на яких розміщені медикаменти, що найбільш часто застосовуються. Штанглази з медикаментами на вертушках розміщені по рецептурі, тобто по прописях, що найбільш часто зустрічаються в практиці роботи. Стіл має ящики для зберігання посуду, коробочок для порошоків, підсобного матеріалу, ступок.

Стіл для виготовлення рідких лікарських форм обладнаний бюретковою системою на 24 бюретки і 10 піпеток. Бюреткова система в нашій аптеці встановлена вже давно. Спочатку було 8 бюреток, тепер їх 24. Бюреткова система дає нам високу точність при виготовленні рідких лікарських форм, так як розчини для бюреток виготовляються у великих кількостях, що зменшує можливість відхилення, які залежать від точності терезів і мірного посуду. Розчини до заповнення ними бюреткової системи піддаються хімічному контролю, а також фільтруються. До того ж бюреткова система при виготовленні рідких лікарських форм значно підвищує продуктивність праці. Наприклад, якщо готувати такі мікстури для дітей, що часто трапляються в повсякденній практиці, зокрема, з амідопірином, гексаметилентетраміном, глюкозою, або ж броміди з 40% розчином глюкози чи з кодеїном ваговим способом, то за годину можна виготовити до 10 лікарських форм. За допомогою ж бюреткової системи за такий же період часу їх виготовляють майже в 2 рази більше. Таким чином, користування бюретковою системою дозволяє нам з одного боку прискорити виготовлення ліків і тим самим і обслуговування населення, а з другого боку — виготовляти ліки високої якості. Крім цього, наявність бюреткової системи визволяє від необхідності застосовувати в роботі велику кількість циліндрів, мензурок, ліжок та іншого посуду, а також від миття цього посуду.

Для зручності в роботі асистента бюретки в системі розташовані по рецептурі. Ми, наприклад, додержуємося такої послідовності: спочатку йдуть розчини гексаметилентетраміну, натрію саліцилату, амідопірину, далі — кофеїну бензоату натрію, натрію гідрокарбонату, натрію бензоату, калію, натрію, бромідів, амонію, кодеїну і т. д.

Для прискорення виготовлення ліків і зручності в роботі в аптеці широко застосовуються концентрати і напівфабрикати. Так, у нас в аптеці виготовляється понад 30 назв концентрованих розчинів в кількостях, потрібних для роботи приблизно на 2—3 дні. Готують їх на свіжоперекип'яченій дистильованій воді, причому бюреткова система заповнюється потрібними розчинами завжди своєчасно. Наявність у фасованому вигляді внутрішньоаптечної складної заготовки і концентратів значно підвищує продуктивність праці асистента.

Велике значення для роботи асистента має подача дистильованої води безпосередньо на його робоче місце. Вода по трубках подається в закритий тубус, розміщений на асистентському столі, завдяки чому усувається можливість забруднення її мікрофлорою повітря. Крім цього, санітарці не потрібно наливати воду в тубус, а визволений за цей рахунок час вона може використати для будь-якої іншої роботи.

Для виготовлення ін'єкційних розчинів в аптеці є окрема кімната. Розчини для ін'єкцій готують на свіжоперекип'яченій дистильованій воді. В нашій аптеці в основному виготовляються ін'єкційні розчини, замовлені в невеликих кількостях: від 5 г до 100 г. Готові стерильні лікарські форми закупорюють гумовими пробками і завальцьовують металевими ковпачками за допомогою спеціальної ручної машинки. Такий метод закупорювання поліпшує зовнішній вигляд виготовлених ліків, а також підвищує їх якість.

Для полегшення праці асистента між асистентською і мийною проведено електричний дзвоник. Завдяки цьому при потребі асистент, не відриваючись від роботи, натискає на кнопку дзвоника і одержує від

санітарки необхідний посуд. У недалекому майбутньому ми маємо намір встановити в аптеці мікрофонний зв'язок між рецептурним відділом з одного боку і матеріальною, підвалом, асистентською і мийною з другого.

У результаті такої організації продуктивність праці асистента набагато підвищилась. Якщо раніше за зміну асистент приготував 40—42 сухі і 60—70 рідких лікарських форм, то нині сухих ліків виготовляється до 60, а рідких — до 120. Строки виготовлення ліків для дорослих — півтори години, для дітей — півгодини-година.

Для регулювання й обліку роботи асистентів ведеться погодинний графік роботи, що дає можливість рецептару стежити за виготовленням ліків.

## КОЖНИЙ ЦЕНТРАЛЬНИЙ РАЙОННИЙ АПТЕЦІ — АВТОМАШИНУ

А. Ю. ГУЦ

*(Керуючий центральної районної аптеки № 71 Миргородського району  
Полтавської області)*

Близько двох років минуло з часу організації центральної аптеки № 71 Миргородського району Полтавської області, яка керує роботою 14 аптечних установ IV, V, VI категорій і 58 аптечних пунктів. Штат центральної аптеки — 35 чоловік, річний товарооборот — близько 150 тис. крб.

Центральна аптека повинна розв'язувати цілий ряд найрізноманітніших питань по організації роботи аптечних установ району. Одним з основних завдань центральної аптеки є здійснення постачання сільських аптек медикаментами. Так, завдяки тому, що в Миргороді є залізниця, центральна аптека одержує кисень у балонах з обласного аптечного складу для всіх прикріплених до неї аптек. Центральна аптека впроваджує в практику роботи аптечних установ району нові форми обслуговування населення, зокрема, тільки районною аптекою за 9 місяців 1965 року доставлено додому хворим 230 лікарських форм; така ж кількість ліків доставлена і сільськими аптеками. Вона виписує і доставляє кам'яне вугілля, дрова і брикет для опалення сільських аптек, будівельні матеріали для їх ремонту, організовує заготівлю лікарської рослинної сировини в районі. Наприклад, у 1965 році аптеками Миргородського району посаджено 150 дерев липи і близько 200 кущів шипшини та заготовлено понад 1000 кг різних лікарських рослин, причому 50% їх зібрали аптечні працівники. Крім цього, центральна аптека проводить перерозподіл медикаментів між аптеками району, стежить за тим, щоб в кожній сільській аптеці й аптечному пункті був асортиментний мінімум медикаментів, займається розширенням аптечної мережі.

Розв'язання всіх цих питань утруднюється відсутністю транспорту в аптеці.

Для того щоб всі аптеки району безперебійно забезпечували населення необхідними медикаментами, вони повинні два рази на місяць, а подекуди і частіше, відвідувати центральний аптечний склад і одержувати там певні препарати. Але для доставки ліків із складу в аптеки району центральна районна аптека не має транспорту. Транспорту нема і для доставки ліків з аптек в аптечні пункти. Щодня середній медичний персонал одержує ліки і в аптеках, і на складі, а доставка їх як слід не організована. Розраховувати на попутний транспорт не завжди можливо. Наприклад, під час весняно-польових робіт або збирання врожаю не так-то легко знайти попутну машину. Саме через відсутність транспорту трапляються випадки, що в ці найбільш відповідальні періоди в аптеках або аптечних пунктах не вистачає тих або інших ліків, своїх же

замовлень на складі або в аптеках вони одержати не можуть — нема чим вивезти. Це негативно відбивається і на роботі аптек, і на роботі складу (зривається графік видачі медикаментів). Таким чином, відсутність транспорту гальмує перш за все роботу центральних аптек, а разом з тим і роботу всієї аптечної мережі району. Автотранспорт потрібен і для вчасного вивезення зібраної лікарської сировини, і для доставки палива, будівельних матеріалів тощо.

Районування аптечної мережі і створення центральних аптек — це новий щабель в організації фармацевтичної справи і, якщо Головне аптечне управління схвалило цей захід, то слід доводити справу до кінця, а не зупинятися на півдорозі. Для нормальної роботи центральних аптек повинні бути створені відповідні умови і розв'язане одне із самих пекучих питань в їх роботі — забезпечення їх автотранспортом. Рішення цього питання багато в чому поліпшило б роботу аптечної мережі.

На нашу думку, районним аптекам, у першу чергу тим, до яких прикріплено понад 10 сільських аптек і велика кількість аптечних пунктів, слід виділити вантажну автомашину, а не легкову марки «Запорожець». Виходячи з власного досвіду й обсягу роботи, ми з упевненістю можемо сказати, що цей автомобіль буде повністю завантажений роботою.

## ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ СЛОВ'ЯНСЬКОГО РАЙОНУ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ЇХ ЗАГОТІВЛІ

М. П. КОВАЛЕНКО

*(Керуючий аптеки № 210 с. Миколаївки Слов'янського району Донецької області)*

Незважаючи на те, що за останній час досягнуто значних успіхів у синтезі і виробництві синтетичних медичних препаратів, лікарські рослини не тільки не втрачають свого значення, а продовжують залишатися одним з найважливіших джерел сировини для хіміко-фармацевтичної промисловості. Ряд лікарських рослин після незначної переробки поступає в аптеки для продажу населенню.

На жаль, нерідко в аптеках відсутні ті лікарські трави, плоди і квіти, які можна заготовляти на місцях у достатніх кількостях. Це пояснюється перш за все недостатнім знанням місць зростання лікарських рослин, їх запасів, а також недостатньо доброю організацією їх заготівлі.

Слов'янський район дуже багатий на лікарські рослини. Протягом кількох років ми вивчали дикорослу флору нашого району, зокрема, виявляли наявність лікарських рослин, уточнювали місця їх зростання, а також визначали запаси найважливіших лікарських рослин і удосконалювали методи організації їх збирання й заготівлі. У результаті прийшли до висновку, що особливо багато лікарських рослин зростає в долині річки Північний Донець, де багато мішаних лісів. Дослідження території лісного масиву, починаючи від Райгородка до Кривих Луків за течією Північного Дінця в напрямі Червоного Лимана, показали, що на цій території є багато конвалії, якою при своєчасній і правильній організації збирання можна задовольнити потреби всієї аптечної мережі Донецької області. Тут же ростуть такі лікарські трави, як чистотіл, валеріана лікарська, кропива дводомна, купина аптечна, фіалка триколірна та ін. У лісах багато сосен, берез, масиви яких розташовані навколо Слов'яногорська, Червоного Лимана, Брусина і Райгородка, а також вільхи, дубу, липи, крушини ламкої, жостеру проносного, глоду, бузини чорної та інших цінних порід дерев, частини яких широко застосовуються в медицині. У невеликих лісах і на галявинах зустрічається багато звіробою, материнки. На вологих місцях між озерами, яких тут дуже багато, а також по берегах річок ростуть родовик, водяний перець, су-

хоцвіт драговинний, золототисячник та інші лікарські рослини; на сухих піщаних місцях, особливо в районах Брусина і Слов'яногорська, — безсмертник, чебрець, омела.

У районі сіл Миколаївки, Райстародубівки і Пискунівки по схилах балок і на пустирищах росте багато шипшини звичайної. Аналізи Артемівської контрольно-аналітичної лабораторії показали, що плоди шипшини по всіх показниках відповідають ТТУ № 2630/59 (див. табл.)

| Показники                             | Повинно бути за ТТУ (в %) | Виявлено (в %) |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------|
| Вологість . . . . .                   | не більше 15              | 10,6           |
| Загальна кислотність . .              | не менше 3                | 6,4            |
| Вміст аскорбінової кислоти            | не менше 0,3              | 0,3            |
| Загальна зольність . . . .            | не більше 3               | 2,99           |
| Вміст мінеральних домішок             | не більше 0,5             | немає          |
| Вміст органічних домішок .            | не більше 0,5             | »              |
| Кількість затемнених плодів . . . . . | не більше 0,5             | »              |

Збирання і заготівля шипшини здійснюється в основному аптекою № 210, розташованою в районі зростання цієї лікарської рослини. Зокрема, ми щорічно забезпечуємо плодами шипшини Артемівський аптечний склад, а частково й аптечний склад Донецька. В 1964 році аптека заготовила і здала на склади області 5 т плодів шипшини з 8 т, заготовлених по всьому Слов'янському району.

Робота по збиранню шипшини в нашому районі розпочинається в кінці серпня і продовжується протягом вересня. В цей час плоди шипшини вже достигли, містять максимальну кількість вітаміну С і не розчавлюються при збиранні, завдяки чому для доставки їх від місця збирання до місця сушіння не потрібна спеціальна тара.

Щоб залучити до збирання лікарської рослинної сировини більше дорослого населення та учнів, ми протягом року й особливо перед початком і під час збирання й заготівлі лікарських рослин проводимо відповідну агітаційну та роз'яснювальну роботу. У період збирання лікарських рослин ми виступаємо перед населенням з інформаціями в будинку культури перед початком кіносеансів або в клубі. Неодноразово працівники нашої і центральної аптеки № 80 виступали на сторінках районної газети, де роз'яснювали значення лікарських рослин, що зростають в нашому районі, для лікування тих або інших захворювань, зазначали, в який час їх треба збирати, ознайомлювали з правилами сушіння і зберігання, а також повідомляли про заготівельні ціни.

У результаті всіх цих заходів у нас виявилися постійні збирачі, з якими ми проводимо інструктивні бесіди, даємо їм зразки лікарської рослинної сировини, яку слід заготовляти, а також поради, в яких місцях слід збирати ті або інші рослини. Робити це нам дав можливість багаторічний досвід роботи по заготівлі лікарських рослин, а також вивчення ареалу їх поширення. Кращі збирачі лікарських рослин В. Н. Біленець, П. Н. Олефіренко, С. М. Зубченко, М. М. Величко лише в 1964 році здали по 200—300 кг плодів шипшини.

Активну участь у збиранні лікарських рослин беруть пенсіонери. Значну допомогу в заготівлі лікарської рослинної сировини нам подають школи. Саме тому залученню школярів до цієї важливої справи ми приділяємо велику увагу. Перед початком збирання лікарських рослин ми виступаємо на загальношкільних зборах, постійно в період заготівлі підтримуємо зв'язок із старшими піонерватажками. В школах нашого району організовано змагання між піонерськими ланками на кількість зібраної лікарської сировини, а в кінці збирання ми разом з піонерами підводимо підсумки, виносимо ланкам подяки і записуємо їх в піонерські «Книги обліку корисних справ». У своїй роботі зі школяра-

ми ми завжди знаходимо підтримку з боку вчителів і адміністрації шкіл.

Постійний зв'язок ми підтримуємо і з станцією юних натуралістів. Юнати допомагають нам вивчати поширення й номенклатуру лікарських рослин Слов'янського району. Ними зроблений чудовий гербарій лікарських рослин Слов'янського району.

Велику роботу по збиранню і заготівлі лікарської рослинної сировини провадять сільські аптечні пункти, прикріплені до нашої аптеки. Майже всі вони розташовані в місцях, де росте багато шипшини, і могли б заготовляти її у великих кількостях, але, на жаль, відсутність транспорту для вивезення зібраної сировини не дає можливості розгорнути цю роботу у великих масштабах.

До збирання лікарської рослинної сировини широко залучаються й аптечні працівники. Восени Артемівським відділенням аптекоуправління і центральною районною аптекою № 80 був організований масовий недільник по збиранню лікарських рослин, в якому взяли участь працівники апарату аптекоуправління й аптечні працівники Слов'янського району. Систематична організація таких недільників також приносить велику користь і допомагає успішно виконати план заготівлі лікарської рослинної сировини.

Перспектива заготівлі дикорослих лікарських рослин у Слов'янському районі велика. Саме тому ми і прагнемо налагодити роботу по збиранню лікарських рослин так, щоб населення району завжди могло одержати з аптеки будь-яку лікарську рослинну сировину, що заготовляється в нашій місцевості.

#### ПОМІЧЕНІ ПОМИЛКИ

У журнал № 6 за 1965 рік на стор. 68 (23 рядок зверху) вкралася помилка. Надруковано: ...а також аптек № 34 м. Вижниць (керуюча Н. Г. Николаенко)... Повинно бути: ...а також аптек № 34 м. Вижниць (керуюча А. І. Степановичева), № 22 м. Глибоке (керуюча Н. Г. Николаенко) і т. д.

## ПРО ПІДГОТОВКУ ПРОВІЗОРІВ ЗАОЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ З ОРГАНІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СПРАВИ

М. М. ЛИТВИНЕНКО  
(Харківський фармацевтичний інститут)

Підготовка провізорів має дуже велике значення. Організація лікарського обслуговування потребує від них глибоких знань у галузі організації та економіки фармацевтичної справи.

Найявні програми для стаціонарних фармацевтичних інститутів в основному задовольняють цим вимогам. Програми заочного навчання в цілому також забезпечують підготовку провізорів. Проте в справі навчання студентів-заочників організації фармацевтичної справи ще є ряд труднощів і недоліків, які слід усунути, щоб заочне навчання провізорів було високоякісним.

З огляду на те, що наші студенти працюють в аптеках, для них не передбачено виробничої практики. Це цілком задовольняє всі кафедри, крім кафедри організації фармацевтичної справи, бо абсолютна більшість студентів (асистенти аптек, ручнисти, працівники аптечних пунктів, складів та інших фармацевтичних підприємств) незнайома з роботою рецептара, контролера, дефектара, керуючого госпрозрахункової аптеки. Студенти ж, що працюють в аптеках закритої мережі, в основному не знають основних положень планування, обліку та звітності госпрозрахункової аптеки.

Диплом провізора дає право працювати в будь-якій фармацевтичній установі, виходячи з чого знання студентів в усіх галузях мають відповідати загальним вимогам програми. Тому одного місяця, що дається на сесію, не досить, щоб навчити студента плануванню й обліку господарської діяльності фармацевтичних підприємств. Контрольні ж роботи, виконані студентами в процесі навчального року, як правило, однотипні й дуже формальні. Багато з них відбивають офіційні документи аптек, але подаються часто неправильно, без їх аналізу.

Цього року, приймаючи екзамени, ми переглядали контрольні роботи студентів і просили їх пояснити окремі питання й помилки в них. Виявилось, що студенти не могли цього зробити задовільно. Помилки, допущені в ряді робіт, показували, що в аптеках, де виконувалися ці роботи, облік поставлено нечітко. З відповідей багатьох студентів-заочників, що працюють у госпрозрахункових аптеках, не кажучи вже про працівників військових відомств, закритої мережі тощо, було видно, що вони не ознайомлені з наказами МОЗ СРСР і МОЗ УРСР річної давнини, а деякі студенти не обізнані навіть з наказами № 308 від 11 липня 1961 р. і № 210 від 7 травня 1963 р.

Зустрівшись з такими хибами у підготовці студентів, ми насамперед вирішили змінити метод виконання контрольних робіт. Надалі ка-

федра передбачає давати контрольні роботи не за вільним вибором, а за рекомендацією кафедри з повідомленням про це студентів.

Усі виконані роботи ми залишатимемо на кафедрі і перед екзаменом видаватимемо студентам, щоб вони ознайомлювалися з помилками і могли пояснити їх, а після екзамену здаватимемо їх на зберігання до архіву інституту. Це дасть можливість кафедрі краще контролювати самостійне виконання робіт і, крім того, розподіляти теми з організації, планування та обліку між студентами закритої мережі, військових відомств та ін., які ухиляються від виконання робіт з питань обліку і звітності аптек тощо.

Можливо, що для того, щоб краще навчити студентів-заочників організації аптечної справи, було б раціонально, щоб замість письмових контрольних робіт, вони проробляли за підручниками й наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР та міністерств республік основні розділи з організації, планування й обліку господарської діяльності у фармацевтичних підприємствах. Зустрічаючись одночасно з цими питаннями на практиці, вони б добре засвоїли їх. Викладачі ж інститутів під час сесії набули б можливості, використовуючи час, виділений для перевірки контрольних робіт, глибоко ознайомитися із знаннями студентів, що допомогло б їм раціонально побудувати теоретичні й практичні заняття. Курсові роботи, на нашу думку, слід залишити, але зміст їх необхідно поглибити.

Поліпшення підготовки студентів-заочників потрібно провадити двома шляхами: по-перше, підвищенням вимогливості до них, по-друге, наданням допомоги з боку всієї фармацевтичної громадськості.

На жаль, під час бесіди чимало студентів скаржилося, що керуючі й рахівники аптек не дають їм належної консультації з тих або інших питань. Очевидно, ці працівники не розуміють великого значення підготовки фармацевтичних кадрів для дальшого розвитку аптечної справи.

Певну увагу питанню якості готування кадрів у вузах України повинно приділяти ГАПУ МОЗ УРСР. На нашу думку, доцільно, щоб студентів-заочників IV курсу (асистентів) керуючі аптек протягом року обов'язково ознайомлювали з роботою рецептара-контролера, дефектара і з питаннями планування, обліку та звітності. Для цього студентів IV курсу слід переводити хоча б на десять днів на кожну з названих посад, звичайно, без додаткової оплати. Це займе один місяць на рік, але дасть велику користь для підготовки провізорів.

Студенти, які працюють на складах, в управліннях, в аптеках закритої мережі та в інших відомствах, також повинні у неробочий час ознайомитися з особливостями роботи госпрозрахункових аптек. З цією метою вони можуть з дозволу керуючого обласного відділення аптекоуправління попрацювати у вільний час стажистами у госпрозрахункових аптеках, хоч би на протязі 10—15 днів.

Не повинно стояти осторонь від цих питань також і Наукове фармацевтичне товариство. У Харківському відділенні НФТ ми вирішили взяти під контроль усіх студентів-заочників області і організувати для них консультації при контрольно-аналітичній лабораторії, при школах передового досвіду і фармацевтичних гуртках в аптеках. Було б дуже корисним, якби на зборах фармацевтичних гуртків в аптеках студенти-заочники доповідали про суть нових наказів, а може, і зачитували б свої контрольні роботи.

Нам хотілось би, щоб у відповідь на цю статтю керівники аптекоуправлінь та студенти висловили б свої побажання й зауваження про поліпшення підготовки з організації фармацевтичної справи на заочному факультеті, бо, незважаючи на припинення прийому, заочні факультети фармацевтичних інститутів ще чотири роки випускатимуть спеціалістів.

# ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

МОЗ СРСР 19 квітня 1965 р. видана інструкція за № 10-62/14-57 про порядок відпуску медикаментів для амбулаторного лікування інвалідів Великої Вітчизняної війни. Згідно з цією інструкцією:

1. Медикаментами із знижкою 80% при амбулаторному лікуванні забезпечуються інваліди Великої Вітчизняної війни всіх груп.

Хворим на туберкульоз, шизофренію, епілепсію, діабет, лепрою, пухирчатку, системний (гострий) вовчак, дизентерію відпуск медикаментів здійснюється безкоштовно в спеціальних закладах.

2. Медикаменти виписуються на рецептурних бланках встановленого зразка із зазначенням номера пенсійного посвідчення та історії хвороби. Копія рецепта підлягає занесенню в історію хвороби або амбулаторну картку.

3. Виписувати рецепти на необхідні для амбулаторного лікування медикаменти із знижкою 80% мають право всі лікарі лікувальних закладів. Кожний рецепт обов'язково підписується лікарем та заступником головного лікаря по лікувальній частині (у великих медичних закладах — заввідділенням).

4. Аптеки відпускають ліки лише по рецептах, виданих лікувальними закладами даного району, міста, області.

5. При одержанні в аптеках ліків по рецептах установленого зразка інваліди сплачують в касу аптеки 20% їх вартості. Рецепти реєструються в окремій відомості і передаються в бухгалтерію аптеки, а хворим виписується їх копія.

6. Якщо в таких рецептах виписані медикаменти, що підлягають кількісному вибірково обліку, з них теж знімають копію для постійного зберігання.

7. Лікувальні заклади, що виписали рецепти, не менше одного разу в місяць сплачують аптекам (або іншій організації, якій доручено вести розрахунки) 80% вартості відпущених інвалідам ліків.

8. Бланками рецептів лікувальні заклади забезпечуються органами охорони здоров'я. На бланках обов'язково повинні бути зазначені реквізити лікувального закладу, в якому виписаний рецепт.

За встановленим порядком МОЗ УРСР аптека передає лікувальним закладам рахунки на суму відпущених ліків, до яких додаються реєстр рецептів, дані про їх вартість і самі рецепти. Уповноважений медичного закладу розписується в одержанні рахунку, реєстра та рецептів.

Копія реєстра і рахунку з відповідними підписами залишається в аптеці.

\* \* \*

МОЗ СРСР своїм листом від 20 жовтня 1965 р. № 21-13-50 повідомило, що *перев'язочні матеріали на пільгових умовах (із знижкою 80%) відпускаються з аптек тільки хірургічним хворим — інвалідам Великої Вітчизняної війни.*

Окуляри для корекції зору до медикаментів не відносяться і відпускаються за повну вартість.

# КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

---

---

Г. П. Півненко, Р. К. Чаговець, І. М. Перцев. **Практикум з аптечної технології ліків**. Видавництво «Здоров'я», Київ, 1964 р., 247 сторінок, тираж 2240 примірників

За останні роки фармацевтична література поповнилася новими виданнями з окремих спеціальних дисциплін. «Практикум з аптечної технології ліків» рекомендується як навчальний посібник для практичних занять студентам фармацевтичних інститутів і фармацевтичних факультетів медичних інститутів очного та заочного навчання.

Потрібно зазначити, що колектив авторів має багатий досвід наукової, педагогічної та практичної діяльності в області викладання курсу аптечної технології ліків і тому Г. П. Півненко, Р. К. Чаговець і І. М. Перцев справилися з узятим на себе завданням — складанням посібника для практичних занять з аптечної технології ліків.

Книга складається з 17 розділів, в яких охоплюються всі основні види виготовлення лікарських форм, що мають застосування в медичній практиці. На початку кожного розділу подається короткий вступ, в якому узагальнюються найважливіші положення щодо даної теми, і список літератури — підручників, які рекомендують автори. Далі наводиться необхідне для виконання студентами даного завдання обладнання, прилади і медикаменти, після чого описуються характерні модельні приклади, на яких в достатній мірі показані технологічні прийоми, що використовуються при всіх подібних випадках. Закінчується кожний розділ прописами рецептів, за якими студенти самостійно повинні готувати ліки, а також контрольними запитаннями для самоперевірки.

У кінці книги наводяться довідкові матеріали, необхідні студентам для самостійного виконання практичних занять.

До виходу в світ зазначеного посібника студенти користувалися «Практикумом з технології ліків» Ю. А. Хаскіна, який було випущено незначним тиражем (1100 екземплярів) і який вже частково застарів.

Вихід у світ в 1961 році Державної фармакопеї СРСР IX видання вніс ряд нових положень та змін як в номенклатуру фармацевтичних препаратів, так і в технологію виготовлення ліків та методи аналізу. Тому особливо бажаним було видання нового посібника для практичних занять з технології ліків для студентів фармацевтичних вузів. І таким посібником став рецензований практикум, який доповнить скромну фармацевтичну літературу.

Відрадним є факт, що автори суворо додержуються нової термінології фармацевтичних препаратів, а також сучасної класифікації лікарських форм за дисперсністю. Так, порошки, як і лікарські збори та складні чаї (розділи 2, 3), віднесені до ліків без дисперсійного середовища. Далі розглядаються ліки з рідким дисперсійним середовищем; рідкі ліки мішаного типу; ліки з пружно-в'язким дисперсійним середовищем; ліки у вигляді спумоїдних дисперсних систем; ліки, що включають різні дисперсні системи.

Однак, як і всі видання, рецензована книга має деякі недоліки. До їх числа слід віднести те, що в посібнику наведено досить обмежену кількість (в середньому по 6) прикладів рецептів для самостійного виконання студентами. Крім цього, в книзі відсутній алфавітний предметний покажчик, без якого користуватися нею не зовсім зручно.

При викладенні матеріалу автори допустили ряд неточних виразів і помилок. Наприклад, на стор. 76 написано «кладуть 1 г йодиду калію», на стор. 178 для порошоків з пеніциліном рекомендується брати кальцієву сіль, хоч остання не випускається промисловістю, а на стор. 193 автори пишуть, що «нітрат натрію несумісний з резорцином, амідопірином, саліцилатом натрію, морфіном, таніном та іншими речовинами». Насправді вказані несумісності дає не нітрат, а нітрит натрію.

Проте помічені недоліки не зменшують цінності «Практикуму з аптечної технології ліків». Книга Г. П. Півненка, Р. К. Чаговець і І. М. Перцева відповідає сучасному рівню наукових знань і, безумовно, принесе велику користь студентам фармацевтичних вузів.

*Кандидат фармацевтичних наук  
доцент Р. М. ПІНЯЖКО*

## З М І С Т

Стор.

### ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

|   |    |
|---|----|
| Зубенко В. Г., Гижа С. М. Синтез похідних азолідину з можливою гіпоглікемічною дією . . . . .                                       | 3  |
| Копійчук І. І. Синтез та властивості роданінів, одержаних з валіну . . . . .  | 7  |
| Зіменківський Б. С. Ціанетилування дитіокарбамінатів аліфатичного ряду  | 10 |
| Штейнгарт М. В., Носовицька С. А. Органічні молекулярні сполуки фенобарбіталу . . . . .   | 13 |
| Жогло Ф. А. Одержання і властивості деяких жирозукрів — допоміжних речовин для технології ліків . . . . .                           | 18 |
| Каган Ф. Є., Ковет Т. О. Йодхлорометричний метод кількісного визначення феніліну . . . . .  | 23 |
| Гусяков В. П., Міськів Г. М. Вивчення розчинності лікарських сполук в змішаних розчинниках . . . . .                                | 28 |
| Рапапорт Л. І., Верзіна Г. В. Кількісне визначення похідних піримідину титруванням у неводних середовищах. Повідомлення I . . . . . | 33 |
| Воробйов М. Є., Дзюба Н. П. Кількісне визначення корельборину в коренях та кореневищах чемерника чорноуватого . . . . .             | 37 |
| Кокшарова Н. В. Застосування хроматографії в тонкому шарі для судово-хімічного доказу барбіталу та фенобарбіталу . . . . .          | 40 |
| Пашенко М. М., Півненко Г. П., Литвиненко В. І. Фітохімічне дослідження трави нетреби голчастої . . . . .                           | 44 |
| Сотникова О. М., Чаговець Р. К. Фітохімічне вивчення трави молочаю болотного. Повідомлення II . . . . .                             | 49 |
| Тихонов О. І. Флавоноїди ряски малої. Повідомлення III . . . . .  | 52 |
| Павлій О. І., Макарова Г. В., Борисюк Ю. Г. Вивчення флавоноїдів горобини плакучої. Повідомлення I . . . . .                        | 55 |
| Ангарська М. А., Безрук П. Г., Зборовська Е. О. До фармакології вітчизняного ерготаміну тартрату . . . . .                          | 59 |
| Французова С. Б. Метаболізм катехоламінів як об'єкт впливу лікарських речовин . . . . .   | 63 |
| Єна М. Г. Розвиток хіміко-фармацевтичної промисловості в Українській РСР. Повідомлення V . . . . .                                  | 68 |
| Загоровська Л. Т., Шмарук Л. Г. Вивчення аптеками попиту на медикаменти . . . . .   | 73 |

### ОБМІН ДОСВІДОМ

|  |    |
|--|----|
| Карпова І. М., Шураєва Т. К. Все нове, передове — в аптеки! . . . . .                          | 76 |
| Шумаков Ю. С. Про застосування малої механізації в аптеках країн народної демократії . . . . . | 81 |
| Михалюк В. О. Приготування ін'єкційних розчинів в аптеці . . . . .                             | 85 |
| Ливун А. М. Організація робочого місця асистента . . . . .                                     | 86 |
| Гуц А. Ю. Кожній центральній районній аптеці — автомашину . . . . .                            | 88 |
| Коваленко М. П. Лікарські рослини Слов'янського району та організація їх заготівлі . . . . .   | 89 |

### КАДРИ

|  |    |
|--|----|
| Литвиненко М. М. Про підготовку провізорів заочного факультету з організації фармацевтичної справи . . . . . | 92 |
|--|----|

### ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

#### КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

|  |    |
|--|----|
| Піняжко Р. М. Рецензія на книжку Г. П. Півненка, Р. К. Чаговець, І. М. Перцева «Практикум з аптечної технології ліків» . . . . . | 95 |
|--|----|

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції необхідно додержуватись таких правил:

1. Підготовлений рукопис у розмірі 8—10 сторінок автор надсилає до редакції у двох примірниках, надрукованих на машинці через 2 інтервали з одного боку стандартного аркуша.

Стаття повинна обов'язково мати візу наукового керівника та письмовий дозвіл керівника закладу або установи на право друкування в журналі, скріплений гербовою печаткою. В кінці статті повинен бути власноручний підпис автора, дата надсилання, повністю прізвище, ім'я та по батькові, рік народження і домашня адреса.

2. До статті необхідно додати підписане автором повідомлення про те, що стаття не надіслана і не буде надсилатися в інший друкований орган, *акт експертної комісії наукового закладу*, довідку, планова вона чи непланова, що необхідно для нарахування гонорару, а також коротке резюме і реферат у 2-х примірниках російською мовою.

Матеріали, що вже друкувались або знаходяться в редакціях інших журналів, надсилати не дозволяється.

3. Статті повинні старанно перевірятися авторами: в роботах наукового характеру слід наводити статистичну обробку одержаних результатів; хімічні формули, таблиці, цитати візуються автором на полях. Скорочення окремих слів і назв в тексті статті не допускаються.

4. До статті слід додавати тільки конче необхідний для ілюстрації тексту графічний матеріал. Рисунки повинні бути чіткими, на зворотній сторінці рисунка слід зазначити його порядковий номер, прізвище автора, а також верх і низ. Рисунки до статті повинні бути вкладені в окремий конверт у двох примірниках. На конверті зазначається прізвище автора і назва статті. Вклеювати рисунки в текст не дозволяється. Якщо графічний матеріал не відповідає цим вимогам, він редакцією не приймається.

Підписи до рисунків треба додавати на окремому аркуші із зазначенням назви статті і прізвища автора.

Таблиці повинні бути складені наочно, а їх заголовки точно відповідати змісту граф.

Місце, де в тексті повинен бути рисунок або таблиця, слід відмічати квадратом на лівому полі. В квадраті проставляється номер рисунка (таблиці).

5. В кінці статті наводиться список літератури, який складається з двох частин: 1) літературних джерел на російській або українській мовах (в алфавітному порядку); 2) літературних джерел на іноземних мовах (також в алфавітному порядку).

Посилання на використану літературу в тексті статті наводять порядковими номерами робіт, під якими вони вміщені в списку літератури. Неопубліковані роботи у бібліографію включати не дозволяється.

У списку літератури зазначають, для:

а) книжок — ініціали та прізвище автора, назва книжки, видавництво, рік видання, сторінка;

б) журналів — ініціали, прізвище, назва журналу, видавництво, том (підкреслити), сторінка, рік (в дужках).

Іноземна література подається в оригінальній транскрипції.

6. *Всі латинські назви*, а також назви, які наводяться на іноземній мові, та іноземна література, повинні бути надруковані на машинці з латинським шрифтом. Літери грецького алфавіту необхідно чітко виписувати тушшю.

7. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Статті, які не відповідатимуть цим вимогам, прийматися не будуть.

7-47 Рагон

40 коп.

74522

КИЇВСЬКА ОБЛАСНА ДРУКАРНЯ