

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2

1966

ВИДАВНИЦТВО
„ЗДОРОВ'Я”

МІНІСТЕРСТВО ОХОРONИ ЗДОРОВ'Я

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

*I. M. ГУБСЬКИЙ (редактор),
M. M. БУШКОВА, G. A. ВАЙСМАН (заст. редактора),
T. V. ЗИНЧЕНКО, G. P. ПІВНЕНКО, P. B. РОДІОНОВ
(заст. редактора), M. M. ТУРКЕВИЧ, R. C. ШПАК
(відповідальний секретар)*

РІК ВИДАННЯ — 21-й

№ 2

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1966

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

АНГАРСЬКА М. А. (Харків)
БАРТОЛОМІЄВ Ю. В. (Дніпропет-
ровськ)
БОРИСЮК Ю. Г. (Харків)
ДЬЯЧЕНКО Т. Л. (Київ)
ЄНА М. Г. (Київ)
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк)
КАГАН Ф. Є. (Київ)
КЕЙБАЛ Т. С. (Київ)
КОРЖ Е. Г. (Київ)

КРАМАРЕНКО В. П. (Львів)
КРИВЕНЧУК П. Є. (Запоріжжя)
КРУЦЕНКО І. П. (Київ)
МІНЮВИЧ І. О. (Клів)
ПУШКУЦА К. Д. (Київ)
РОДІНА М. С. (Київ)
ТКАЧУК М. І. (Київ)
ЧЕРКЕС О. І. (Київ)
ШЕВЧУК О. І. (Київ)

«Фармацевтический журнал»

(на украинском языке)

Літредактор Т. К. Семенюк

Техн. редактор Г. С. Дерев'янко

Здано до набору 9/II 1966 р. Підписано до друку 8/IV 1966 р. Формат паперу
70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,22. Обліково-видавничих
арк. 9,32. Тираж 10611. БФ 05265. Зам. К-23. Ціна 40 коп.

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

Київська обласна друкарня, вул. Леніна, 19.

БІЛЬШЕ УВАГИ АСОРТИМЕНТНОМУ МІНІМУМУ ЛІКІВ

За останні роки значно зросла номенклатура медикаментів і їх лікарських форм, що застосовуються в медичній практиці. В 1965 році вона становила близько 3 тисяч назв, тобто в 2 рази більше, ніж в 1950 році.

З такої великої номенклатури лікарських препаратів одні застосовуються частіше, бо їх вживають для лікування багатьох захворювань, інші — рідше, так як терапевтична дія їх обмежена і призначають такі ліки для лікування якихось певних хвороб, наприклад, туберкульозу, пухлинних захворювань, діабету і т. д. Саме тому при визначені потреби в тих або інших препаратах необхідно брати до уваги рівень їх застосування в медичній практиці. Цього ж принципу слід додержуватись і при визначенні обов'язкової наявності медикаментів в аптеках, аптечних пунктах і магазинах. В постійному запасі аптек повинні бути всі лікарські засоби, що більш-менш широко застосовуються в медичній практиці, особливо медикаменти так званої першої необхідності, а також препарати для надання невідкладної медичної допомоги.

Визначити, яку саме номенклатуру ліків потрібно мати в усіх аптеках, неможливо. Це залежить від кількості населення, що обслуговується даною аптечкою, обсягу її роботи, лікувальних закладів, які вона обслуговує, і спеціалізації лікарів, що в них працюють, краєвої патології та ін. Що ж до аптечних складів, то вони повинні мати в запасі всі медикаменти і лікарські форми, які виробляються промисловими підприємствами Радянського Союзу. Не можна погоджуватися з тим, що при відсутності в даний час попиту на той або інший препарат його може не бути в запасі на аптечному складі. Така точка зору приносить тільки шкоду.

Працівники аптечних складів й аптек завжди повинні пам'ятати, що відсутність того або іншого лікарського засобу може виключити можливість надання медичної допомоги хворому. Наприклад, протягом ряду років у Черкаській області не було попиту на протизмінну сироватку. Цим і пояснюють те, що її не було в запасі на аптечному складі. Але минулого літа дана сироватка була конче потрібна для надання медичної допомоги хворій, яку укусила змія. Виправляючи помилку, аптечне управління змушене було в нічний час розшукувати транспорт і посылати свого представника до Києва, щоб одержати кілька доз препарату. Жінка була врятована, але, якби така сироватка була в Черкасах, надати їй допомогу можна було значно швидше і з меншою витратою коштів.

Для того щоб в аптеках завжди був необхідний асортимент медикаментів у достатніх кількостях, для них встановлений норматив цих запасів у сумі карбованців і в днях. В середньому по республіці цей норматив становить 160 днів, хоч для деяких аптечних управлінь він встановлений в 163, для інших — в 150, 140 днів. Коливання даного нормативу залежать перш за все від розміщення аптечної мережі, її віддаленості від аптечних складів і т. д. Крім цього, для підтримання запасу необхідних медикаментів в номенклатурі наказом по Міністерству охорони здоров'я Української РСР від 5 липня 1963 р. № 365 встановлений перелік асортиментного мінімуму медикаментів, що постійно повинні бути в аптеках, аптечних пунктах й аптекарських магазинах, а наказом по Міністерству охорони здоров'я Союзу РСР від 16 квітня 1965 р. № 250 — перелік медичного інструментарію, який слід продавати в аптеках. У відповідності до наказу по Міністерству охорони здоров'я Української РСР поважною причиною відсутності в аптечних установах медикаментів асортиментного мінімуму слід вважати лише такі випадки, коли ці препарати виробляються промисловістю у недостатніх кількостях.

Отже, для безперебійного постачання населення потрібними ліками кожний працівник аптечної установи повинен постійно стежити за тим, щоб в аптекі, аптечному пункті, магазині, складі завжди були препарати асортиментного мінімуму. Наказ, яким визначено асортиментний мінімум, повинен стати настільним документом для кожного керуючого аптечної установи. Перед тим, як вписувати медикаменти з аптечного складу, керуючому потрібно обов'язково перевірити наявність ліків в аптекі по асортиментному мінімуму.

На превеликий жаль, у нас є ще керуючі аптеки, які не приділяють цьому важливому питанню належної уваги. Так, при перевірці роботи аптечних установ Запорізької області було встановлено, що керуюча аптека № 25 т. Костандакі М. М. загубила наказ по Міністерству охорони здоров'я з асортиментним мінімумом медикаментів. Здавалося, що після цього т. Костандакі повинна була негайно відновити цей важливий документ, без якого жоден керуючий не може стежити за наявністю в аптекі встановленої номенклатури ліків. Однак і при повторній перевірці аптеки наказу МОЗ УРСР № 365 з переліком асортиментного мінімуму медикаментів, які повинні бути в усіх аптечних установах, тут не виявилося.

Перевірка аптек Запорізької області показала, що в ряді установ не було препаратів, які наведені в списку асортиментного мінімуму і в достатніх кількостях є на аптечних складах. Так, з 382 назв медикаментів, включених до списку асортиментного мінімуму, у веселівській районній аптекі (керуюча Р. Г. Холодна) не було 80, у пологівській (керуючий А. Е. Дженков) — 61, кам'янсько-дніпровській (керуюча В. В. Левкоєва) — 72, якимівській (керуючий Л. І. Зозуля) — 58 назв ліків. У сільській аптекі № 72 Запорізької області (керуюча М. І. Кравченко) не було 118 назв з цього мінімуму, в аптекі № 29 (керуюча К. К. Шумило) — 108, № 42 (керуюча Т. В. Сигалова) — 112 назв ліків. Зокрема, в аптеках відмовляли в інсульні, коларголі, олії дурману, банках кровососних, липкій стрічці, промедолі, терпінгідраті, ерготалі, колодії, спирті, лізолі, синестролі та інших препаратах.

Цілком вірно зробило керівництво аптечного управління Запорізького відділу охорони здоров'я, коли в результаті перевірки накреслило ряд заходів, спрямованих на ліквідацію таких явищ, і разом з тим наклали стягнення на тих керуючих аптек, які погано займалися важливим питанням забезпечення аптечних установ необхідними медикаментами.

Однак наявність в тій або іншій аптечній установі встановленого наказом асортиментного мінімуму ліків ще не свідчить про можли-

вість повного забезпечення населення. Тому номенклатуру лікарських засобів в аптекі не слід обмежувати встановленим асортиментним мінімумом, а, навпаки, з кожним днем її потрібно дедалі розширювати. В першу чергу про це повинні потурбуватися керуючі аптечних установ, які підтримують тісний діловий контакт з лікарями. З метою розширення номенклатури ліків вони повинні старанно вивчати рецептуру лікарів, систематично інформувати їх про нові препарати тощо.

Перед лікарями, особливо терапевтами, також доцільно поставити питання про використання для лікування хворих всієї номенклатури лікарських засобів, а не найбільш поширеної її частини. Адже ще трапляються випадки, коли окремі медичні працівники у своїй практиці постійно користуються 10—15 препаратами. З такими лікарями слід проводити відповідні бесіди про більш широке використання номенклатури ліків.

Відомо, що окремі препарати виробляються в нас ще в недостатніх кількостях. Щоб поліпшити забезпечення населення ліками, проектом Директив ХХІІІ з'їзду КПРС по п'ятирічному плану розвитку народного господарства СРСР на 1966—1970 роки передбачено збільшити виробництво готових ліків і розширити їх асортимент. У цьому напрямку вже багато зроблено. Так, в 1966 році в аптечну мережу надійде значно більше ліків, що випускаються в обмежених кількостях, зокрема алохолу, хологону, валокардину, кокарбоксилази, натурального шлункового соку, гідрокортизону, вітамінів, кровозамінників та багатьох інших. Проте ми ще відчуватимемо нестачу деяких ліків, однак при умілому використанні всієї широкої номенклатури медикаментів тимчасово відсутні препарати можна замінити на ті, що є в достатніх кількостях, не занижуючи при цьому терапевтичного ефекту лікування хворих. Так, наприклад, замість плантоглюциду можна рекомендувати розчин новокайну; замість анетину — даукарин; замість настойки й екстракту женьшеню — настойку китайського лимонника, екстракт елеутерокока, екстракт левзеї, пантокрин, настойку заманіхи; замість девінкану, ісмеліну і гендану можна використовувати вінкапан, резерпін, раувазан, рауседиль, раунатин, ізобарин; замість букарбану і оранілу — інсулін, протамін-цинк-інсулін, інсулін-цинкову сусpenзію, інсулін-В, бутамід, цикламід; замість сигмаміцину — ауреомікоїн, олетецин, олеандоміцин, біоміцин тощо.

Комуністична партія і Радянський уряд, приділяючи велику увагу лікарському обслуговуванню населення, поставили перед медичними працівниками Союзу РСР завдання по його поліпшенню. Виходячи з цього завдання, працівники аптечних установ повинні добитися такого стану, щоб в кожній аптекі республіки завжди був широкий асортимент різноманітних лікарських засобів, який би широко використовувався в лікарській практиці і допомагав людству боротися з недугами.

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АЗОЛІДИNU З МОЖЛИВОЮ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ

В. Г. ЗУБЕНКО, Е. Н. КОЛОДІЙ

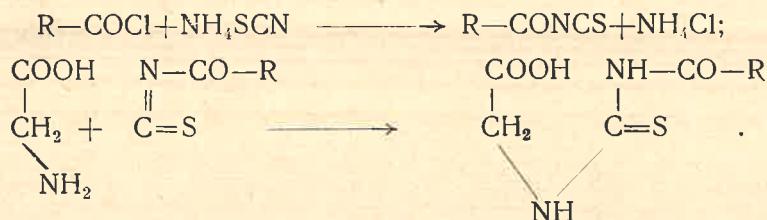
(Кафедра фармацевтичної хімії Львівського медичного інституту, зав. кафедрою проф. М. М. Туркевич)

VI. 3-АЦИЛПОХІДНІ 2-ТІОГІДАНТОІНУ

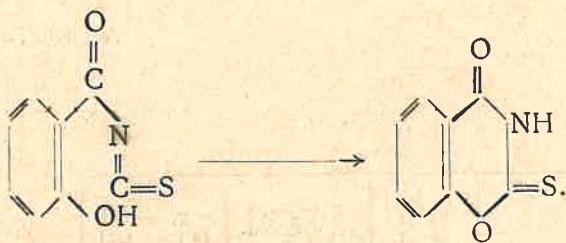
1-Ацилпохідні 2-тіогідантойну виявляють виразну гіпоглікемічну активність (1). З досліджених речовин цього типу найсильнішу гіпоглікемізуючу дію має 1-бензолсульфоніл-2-бутилмеркаптоімідазолон-4. Його активність дорівнює 70 % активності бутаміду.

Продовжуючи пошуки речовин з гіпоглікемізуючою дією серед похідних 2-тіогідантойну, ми вирішили синтезувати і передати на дослідження його 3-ацильні похідні.

Для вирішення поставленого завдання був застосований відомий з літератури метод синтезу 3-алкіл- або арилпохідних 2-тіогідантойну, який базується на конденсації α -амінокислот з ізотіоціанатами (2, 3). Однак у зв'язку з тим, що ацилізотіоціанати, які легко одержати при взаємодії хлорангідридів кислот з роданідами (4), малостійкі речовини, ми вирішили не виділяти їх з реакційної суміші в чистому вигляді, а зразу ж конденсувати з гліоколом. Проведені досліди показали, що реакція проходить легко і з високим виходом, однак виділені речовини виявилися не 3-ацильними 2-тіогідантойну, а ω -ацилтіогідантойновими кислотами. Їх синтез може бути представлений такими хімічними рівняннями:

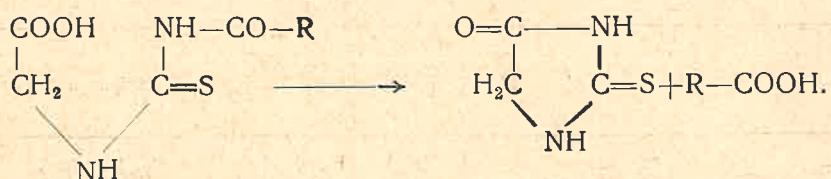


Для синтезу цих кислот ми використали бензоїлхлорид, *m*-нітробензоїлхлорид, *n*-нітробензоїлхлорид, *m*-динітробензоїлхлорид, *o*-хлорбензоїлхлорид та *o*-оксибензоїлхлорид. В останньому випадку реакція пройшла з утворенням не ω -*o*-оксибензоїлтіогідантойнової кислоти, а 2-тіо-4-оксобензоксазину-1,3, продукту внутрішньомолекулярного перегрупування *o*-оксибензоїлізотіоціанату:

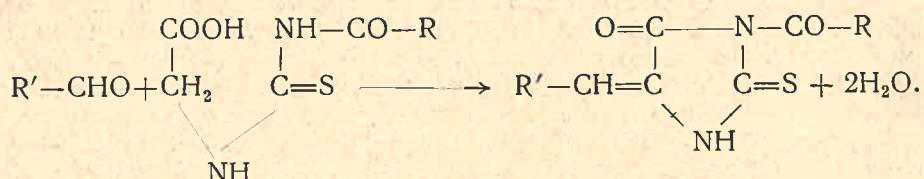


Ідентичну речовину одержав Укаї із співавторами шляхом конденсації саліцилової кислоти з алілізотіонатом (5).

Синтезовані нами таким способом ω -ацилтіогідантоїнові кислоти наведені в таблиці 1. За винятком ω -бензоїлтіогідантоїнової кислоти (6), всі одержані речовини не описані в літературі. Всі вони є кристалічними сполуками, які не розчиняються у воді, мінеральних кислотах, ефірі, хлороформі і бензолі, важко розчиняються в спиртах та ацетатній кислоті, добре — в ацетоні, діоксані та в розведених розчинах лугів. Кип'ятіння цих речовин з концентрованим розчином хлористо-водневої кислоти приводить до відщеплення ацильної групи та утворення 2-тіогідантоїну:

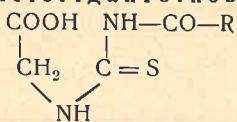


Спроби закрити імідазолідиновий цикл з одержаних ω -тіогідантоїнових кислот кип'ятіння їх з льодяною ацетатною кислотою, а також з сумішшю ацетатної кислоти і ацетангідриду не привели до позитивного результату. Внаслідок кип'ятіння ω -бензоїлтіогідантоїнової кислоти з льодяною ацетатною кислотою протягом п'яти годин ми виділили в незміненому стані вихідний продукт. Якщо реакцію проводити в присутності ацетангідриду, настає осмолення і виділити бажаного продукту не вдається. Закривання тіогідантоїнового кільця проходило лише в тому випадку, коли в реакцію вводили ароматичні альдегіди. Хімізм цієї реакції може бути наведений таким рівнянням:



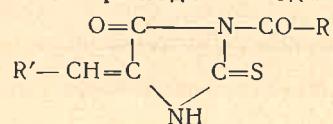
Таким способом ми одержали 12 5-ариліденпохідних 3-ацил-2-тіогідантоїну, з яких тільки 3-бензоїл-5-бензиліден-2-тіогідантоїн описаний в літературі (6). Одержані сполуки, їх температури топлення, елементарний аналіз і вихід у процентах наведені в таблиці 2. Ці речовини не розчиняються у воді, мінеральних кислотах, важко розчиняються в органічних розчинниках, а також в розведених розчинах лугів і в аміаку.

ω - А ц и л т і о г і д а н т о і н о в і



R	Вихід (в %)	Розчинник для кристалі- зації	Т. топл. (в градусах)	Емпірична формула
C ₆ H ₅ —	74,8	CH ₃ OH	197—198	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ N ₂ S
n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	79,0	CH ₃ COOH	208—211	C ₁₀ H ₉ O ₅ N ₃ S
m-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	60,1	CH ₃ COOH	149—152	C ₁₀ H ₉ O ₅ N ₃ S
<i>m</i> -(O ₂ N) ₂ —C ₆ H ₃ —	49,7	CH ₃ COOH	185—187	C ₁₀ H ₈ O ₇ N ₄ S
<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	54,2	CH ₃ OH	183—185	C ₁₀ H ₉ O ₃ N ₂ SCl

3 - А ц и л - 5 - а р и л і д е н п о х і д н і



R	R'	Вихід (в %)	Т. топл. (в градусах)	Емпірична формула
C ₆ H ₅ —	C ₆ H ₅ —	96,8	187—190	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ S
C ₆ H ₅ —	n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	84,9	270—272	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₃ S
C ₆ H ₅ —	n-Cl—C ₆ H ₄ —	80,8	230—232	C ₁₇ H ₁₁ O ₂ N ₂ SCl
n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	C ₆ H ₅ —	56,2	278—282	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₃ S
n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	42,9	>300	C ₁₇ H ₁₀ O ₆ N ₄ S
n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	n-Cl—C ₆ H ₄ —	60,5	>300	C ₁₇ H ₁₀ O ₄ N ₃ SCl
m-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	C ₆ H ₅ —	47,5	240—242	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₃ S
m-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	91,4	>300	C ₁₇ H ₁₀ O ₆ N ₄ S
m-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	n-Cl—C ₆ H ₄ —	94,2	282—284	C ₁₇ H ₁₀ O ₄ N ₃ SCl
<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	C ₆ H ₅ —	58,5	162—163	C ₁₇ H ₁₁ O ₂ N ₂ SCl
<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	n-O ₂ N—C ₆ H ₄ —	77,5	232—235	C ₁₇ H ₁₀ O ₄ N ₃ SCl
<i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	n-Cl—C ₆ H ₄ —	74,0	192—193	C ₁₇ H ₁₀ O ₂ N ₂ SCl

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез ω-бензоїлтіогідантоїнової кислоти. У двошарковій круглодонній колбі на 500 мл із зворотним холодильником і механічною мішалкою розчиняють 17 г (0,22 моля) роданіду амонію в 200 мл безводного ацетону. До одержаного розчину вкраплюють при перемішуванні 28,2 г (0,2 моля) бензоїлхлориду, суміш кип'ятять на водяному огрівнику протягом 10 хвилин, охолоджують до 20—30° і додають порціями при перемішуванні 15 г (0,2 моля) гліоколем суміш кип'ятять на водяному огрівнику протягом двох годин, після чого відганяють ацетон, залишок промивають двічі по 100—150 мл киплячої води і нерозчинний осад відфільтровують та висушують. Вихід неочищеної продукту дорівнює 35,5 г (74,8% від теоретичного). Після перекристалізації з метанолу одержують 22,8 г кристалічної речовини з температурою топлення 197—198°. За даними елементарного аналізу одержана сполука відповідає ω-бензоїлтіогідантоїновій кислоті.

Таблиця 1

КИСЛОТИ

Елементарний аналіз					
знайдено			вираховано		
C	H	N	C	H	N
50,17	4,31	12,03	50,42	4,23	11,76
42,74	3,37	14,90	42,41	3,20	14,84
42,65	3,49	15,17	42,41	3,20	14,84
36,22	2,40	17,15	36,59	2,46	17,07
43,87	3,25	10,48	44,04	3,33	10,27

Таблиця 2

2-тіогідантойну

Елементарний аналіз					
знайдено			вираховано		
C	H	N	C	H	N
65,83	4,10	9,49	66,22	3,92	9,09
57,39	3,35	12,21	57,79	3,14	11,89
59,87	3,41	8,33	59,58	3,24	8,18
58,03	3,27	12,17	57,79	3,14	11,89
51,59	2,67	13,83	51,26	2,53	14,07
52,85	2,67	11,13	52,66	2,60	10,84
57,90	3,17	12,15	57,79	3,14	11,89
51,43	2,65	14,33	51,26	2,53	14,07
52,79	2,78	11,17	52,66	2,60	10,84
59,83	3,26	8,13	59,58	3,24	8,18
52,74	2,75	10,68	52,66	2,60	10,84
54,07	2,78	7,53	54,13	2,67	7,43

Аналогічно ми синтезували ще чотири не описані в літературі ω -ацилтіогідантойнові кислоти, які наведені в таблиці 1.

Кислотний гідроліз ω -бензоїлтіогідантойнової кислоти кип'ятять з 15 мл концентрованого розчину хлористоводневої кислоти протягом двох годин, після чого реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують і висушують. В результаті екстракції осаду ефіром та перекристалізації з води нерозчинного в ефірі продукту одержують 0,8 г кристалічної речовини з температурою топлення 230° (з розкладом), яка відповідає літературним даним для 2-тіогідантойну (6). Після випарення ефірного розчину та перекристалізації залишку з води одержують 0,5 г кристалічного продукту з температурою топлення 122°, яка відповідає температурі топлення бензоатної кислоти.

Синтез 3-ацил-5-а哩денпохідних 2-тіогідантойну. Суміш 2,3 г (0,01 моля) ω -бензоїлтіогідантойнової кислоти і 1,5 г (0,01 моля) *n*-нітробензальдегіду кип'ятять протягом години з 20 мл льодяної ацетатної кислоти в присутності 5 мл ацетангідриду і 2 г ацетату натрію. При кип'ятінні вихідні продукти спочатку розчи-

няються, і через 10—15 хвилин з розчину випадає кристалічний продукт реакції жовтого кольору. Після закінчення кип'ятіння суміш охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують і висушують. Вихід неочищеного продукту дорівнює 3,0 г (84,9 % від теоретичного). Після перекристалізації з ацетатної кислоти одержують 2,2 г кристалічної речовини жовтого кольору з температурою топлення 270—272°. За даними елементарного аналізу одержана цим способом речовина відповідає 3-бензойл-5-п-нітробензиліден-2-тиогідантоїну.

Аналогічно ми одержали ще 11 не описаних в літературі 3-ацил-5-ариліденпохідних 2-тиогідантоїну, які наведені в таблиці 2.

В И С Н О В К И

1. Встановлено, що при конденсації ацилізотіоціанатів з гліоколем утворюються ω -ацилтиогідантоїнові кислоти, а не 3-ацилпохідні 2-тиогідантоїни.

2. При конденсації ω -ацилтиогідантоїнових кислот з ароматичними альдегідами утворюються 3-ацил-5-ариліденпохідні 2-тиогідантоїни.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. О. Я. Середа, Збірник наукових праць Львівського медінституту, 24, 1963, стор. 51.—2. O. Aschan, Beg., 17, 420 (1884).—3. W. Marckwald, M. Neumark, R. Stelzner, Beg., 24, 3278 (1891).—4. D. T. Elmore, J. R. Ogle, J. Chem. Soc., 1958, 1141.—5. T. Uka i, M. Hayashi, J. pharmac. Soc. Japan, 55, 1 (1935); за C., 1935, 1, 3285.—6. H. L. Wheeler, B. H. Nicolet, T. B. Johnson, Am. Chem. Journ., 46, 456 (1911).

Надійшла 9.VIII 1965 р.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛИДИНА С ВОЗМОЖНЫМ ГИПОГЛЮКЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

В. Г. ЗУБЕНКО, Е. Н. КОЛОДИЙ

VI. 3-Ацилпроизводные 2-тиогидантоина

РЕЗЮМЕ

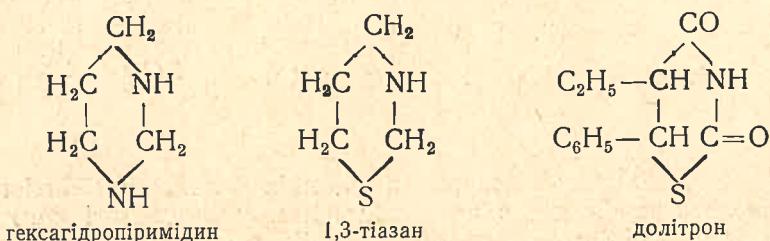
С целью получения веществ с возможной гипогликемизирующей активностью были синтезированы ω -ацилтиогидантоиновые кислоты и 3-ацил-5-арилиденпроизводные 2-тиогидантоина. ω -Ацилтиогидантоиновые кислоты легко получают при взаимодействии глиокола с ацилизотиоцианатами. В результате кипячения их с концентрированным раствором соляной кислоты происходит отщепление ацильной группы и образование 2-тиогидантоина. Ангидризацию ω -ацилтиогидантоиновых кислот с образованием соответствующих 3-ацилпроизводных 2-тиогидантоина не удается осуществить ни при кипячении их с ледяной уксусной кислотой, ни со смесью уксусной кислоты и уксусного ангидрида. Ее можно произвести только при конденсации с ароматическими альдегидами, в результате чего образуются 3-ацил-5-арилиденпроизводные 2-тиогидантоина.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 3-АЛКІЛ-2-ТІОТІАЗАНОНІВ-4

Б. С. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ

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

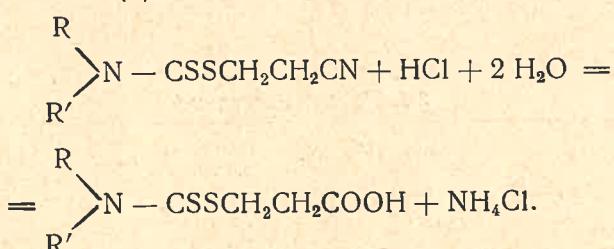
Похідні гексагідропіримідину набули великого значення як снотворні, заспокійливі та протиепілептичні засоби (барбітурові кислоти, гексамідин, гексамід). При заміні одної з груп $-\text{NH}$ в молекулі гексагідропіримідину на атом сірки одержують 1,3-тіазан, похідні якого викликають значний інтерес як можливі фізіологічно активні речовини з аналогічною або антагоністичною дією. Проте похідні 1,3-тіазану ще дуже мало вивчені і тільки недавно в арсенал сучасних лікарських засобів був впроваджений ефективний наркотичний препарат «долітрон», що являє собою 5-етил-6-фенілтіазандіон-2,4.



Зважаючи на те, що введення алкільніх груп в молекули барбітурових кислот (гексобарбітал, гексенал), як і заміна одної з груп $\text{C}=\text{O}$ на групу $\text{C}=\text{S}$ (тіопентал), приводить до посилення активності, ми поставили собі за мету вивчити синтез таких похідних 1,3-тіазану, в молекулах яких були б наявні алкільні та $\text{C}=\text{S}$ групи.

Для синтезу арилпохідних 2-тіотіазанону-4 О. В. Владзімірська та співпрацівники (1, 2) конденсували арилдітіокарбамінати з β -хлорпропіоновою кислотою і одержані N-арил-S-тіокарбамінілтіогідракрилові кислоти піддавали дегідратації. У зв'язку з тим, що при проведенні ціанетилування алкілдітіокарбамінатів нами було одержано (3) ряд не описаних до цього часу в літературі нітрилів N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот, ми спробували використати їх як вихідні речовини для добування 3-алкіл-2-тіотіазанонів-4.

Проведені досліди показали, що згадані нітрили при кип'ятінні з розбавленою хлоридною кислотою дуже легко гідролізуються за методикою Седан-Пенн (4) згідно із схемою

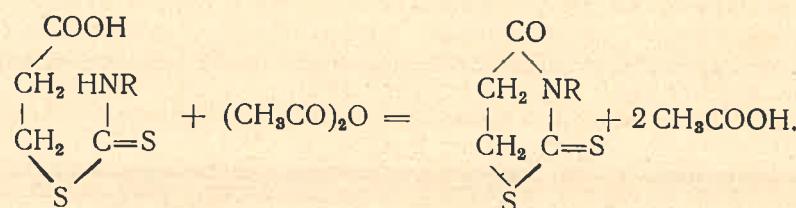


Гідроліз проходить з виходом 45,5—83,5 %, причому ми одержали таким чином 8 різних N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот, наведених в таблиці 1. Це білі кристалічні речовини, розчинні на холоді в розчинах лугів, ефірі, хлороформі, діоксані, ацетоні, спирті та льодяній ацетатній кислоті. Для N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот, як і для їх нітрилів та амідів (3), характерні два максимуми вбирання — при 246—250 μm та 270—280 μm .

Таблиця 1
N-Алкіл-S тіокарбамінілтіогідракрилові кислоти

R	R'	Вихід (в %)	Т. топл. (в градусах)	Емпірична формула	Елементарний аналіз (в %)	
					знайдено	вирахувано
H	—CH ₃	83,5	88	C ₅ H ₈ NO ₂ S ₂	N 7,94 S 35,57	N 7,81 S 35,77
H	—C ₂ H ₅	45,5	99	C ₆ H ₁₁ NO ₂ S ₂	N 6,91 S 33,14	N 7,25 S 33,17
H	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	72,4	79	C ₇ H ₁₃ NO ₂ S ₂	N 7,07 S 30,39	N 6,76 S 30,92
H	ізо-C ₃ H ₇	67,0	63	C ₇ H ₁₃ NO ₂ S ₂	N 7,15 S 31,27	N 6,76 S 30,92
H	ізо-C ₄ H ₉	65,0	72	C ₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂	N 6,50 S 29,47	N 6,33 S 28,98
—CH ₃	—CH ₃	71,5	145	C ₆ H ₁₁ NO ₂ S ₂	N 7,65 S 33,06	N 7,25 S 33,17
—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	51,2	93	C ₈ H ₁₅ NO ₂ S ₂	N 6,52 S 31,83	N 6,33 S 31,70
H	—CH ₂ COOH	67,8	154	C ₈ H ₉ NO ₄ S ₂	N 6,32 S 28,55	N 6,27 S 28,72

З метою дегідратації одержані N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідракрилові кислоти кип'ятили з ацетангідридом, у результаті чого було одержано відповідні 3-алкіл-2-тіотіазанони-4 за схемою



Кампен і Наргунд (5) проводили аналогічну дегідратацію сумішшю ацетангідриду з концентрованою сульфатною кислотою.

Синтезовані нами 3-алкіл-2-тіотіазанони наведені в таблиці 2. Дегідратації диметил- та діетилпохідних S-тіокарбамінілтіогідракрилових кислот ми не проводили у зв'язку з нездатністю згаданих кислот відщеплювати воду з утворенням тіазанового циклу. Крім цього, ізопропілпохідне не дегідратується в наведених нами умовах.

Таблиця 2
3-Алкіл-2-тіотіазанони-4

R	Вихід (в %)	Т. топл. (в градусах)	Емпірична формула	Елементарний аналіз (в %)	
				знайдено	вирахувано
—CH ₃	25,0	81	C ₅ H ₇ NOS ₂	N 8,81 S 39,51	N 8,61 S 39,77
—C ₂ H ₅	81,5	66	C ₆ H ₉ NOS ₂	N 8,34 S 36,28	N 7,99 S 36,57
—CH ₂ CH ₂ CH ₃	65,7	рідина	C ₇ H ₁₁ NOS ₂	N 7,43 S 34,04	N 7,40 S 33,87
ізо-C ₄ H ₉	61,2	»	C ₈ H ₁₃ NOS ₂	N 6,89 S 31,92	N 6,89 S 31,53
—CH ₂ —COOH	36,2	70 (розкл.)	C ₆ H ₇ NO ₃ S ₂	N 7,11 C 35,86	N 6,82 C 35,11
				H 3,60	H 3,43

3-Метил-, 3-карбоксиметил- та 3-етил-2-тіотіазанони-4 — жовті або червоні кристалічні речовини, розчинні в спирті, льодяній ацетатній кислоті, діоксані та ацетоні. 3-н-Пропіл- та 3-ізобутилпохідні 2-тіотіазанону являють собою жовті рідини, що переганяються у вакуумі без розкладу.

При закриванні тіазанонового циклу виникає довгий ланцюг супряження $\text{---}\pi\text{-}\rho\text{-}\pi\text{-}(\text{---}\overset{\text{S}}{\underset{\text{C}}{\text{---}}} \overset{\text{N}}{\underset{\text{C}}{\text{---}}} \text{---})$, у зв'язку з чим настає виразне батохромне зміщення двох максимумів вбирання в області 265—275 м μ та 315—330 м μ .

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідрокрилових кислот. 3—51 ммолів нітрилу N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідрокрилової кислоти кип'ятили протягом 1 год. з 3—60 мл розведеної хлоридної кислоти (1:1). Як правило, при цьому спостерігалось утворення прозорого розчину. Після охолодження випадали кристали, які відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з води. У випадку N-метилпохідного перекристалізація проводилася із суміші бензол—петролейний ефір (1:1).

Синтез 3-алкіл-2-тіотіазанонів-4. 0,1—5,0 г N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідрокрилової кислоти кип'ятили протягом 1 год. з 0,5—12,5 мл ацетангідриду. Випадання кристалів після охолодження продукту реакції спостерігається тільки у випадку етилпохідного. В усіх інших випадках реакційну суміш необхідно випарювати майже досуха. Пропіл- та ізобутилпохідні екстрагували ефіром, екстракт вищували над безводним натрієм сульфатом та після випарення ефіру переганяли при 1 мм рт. ст. Сухий залишок у випадку карбоксиметилпохідного промивали ефіром, а у випадку метилпохідного перекристалізовували з розведеного метанолу.

УФ-спектри вбирання синтезованих речовин вивчали за допомогою спектрофотометра СФ-4, причому досліджувані розчини концентрації 1—3 мг% виготовляли на двічі перегнаному етанолі.

ВИСНОВКИ

1. N-Алкіл-S-тіокарбамінілтіогідрокрилові кислоти можуть бути одержані кип'ятінням відповідних нітрилів з розведеною хлоридною кислотою.
2. При нагріванні N-алкіл-S-тіокарбамінілтіогідрокрилових кислот з ацетангідридом проходить дегідратація з утворенням 3-алкіл-2-тіотіазанонів-4.
3. Закривання тіазанонового циклу приводить до значного батохромного зміщення максимумів вбирання в УФ-області світла, що зв'язується з продовженням кон'югованого ланцюга супряження.

ЛІТЕРАТУРА

1. О. В. Владзімірська, І. І. Самуляк, Фармацевтичний журнал, 3, 52 (1964).—2. Е. В. Владзимирская, Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. доктора фармнаук, Львов, 1965.—3. Б. С. Зіменківський, Фармацевтичний журнал, 1, 10 (1966).—4. J. Seydel-Ruppé, Ann. Chim., 3, 599 (1958).—5. E. Campaigne, P. K. Nargund, J. Med. Chem., 7, 132 (1964).

Надійшла 14.IX 1965 р.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-АЛКИЛ-2-ТИОТИАЗАНОНОВ-4

Б. С. ЗИМЕНКОВСКИЙ

РЕЗЮМЕ

Кипячение нитрилов N-алкил-S-тиокарбаминилтиогидракриловой кислоты с разбавленной соляной кислотой в течение 1 часа приводит к образованию кислот R
 \rightarrow N-CSSCH₂CH₂COOH, которые при дегидратации уксусным ангидридом подвергаются циклизации с образованием 3-алкил-2-тиотиазанонов-4. Закрывание тиазанонового цикла приводит к значительному батохромному смещению максимумов поглощения в УФ-области света, что связывается с удлинением конъюгированной цепи сопряжения.

S-КАРБАМИЛТІОГЛІКОЛЕВІ ПОХІДНІ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ

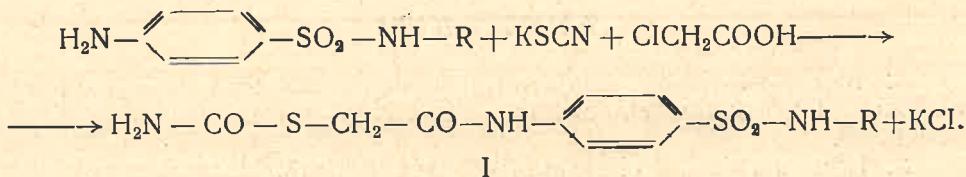
В. І. ЯКУБИЧ

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

Сульфаніlamіdні препарати знайшли широке застосування як ефективні протимікробні (норсульфазол, стрептоцид, сульфадимезин та ін.) і гіпоглікемічні засоби (надизан). Останнім часом вчені почали приділяти цим препаратам більше уваги у зв'язку із синтезом речовин продовженої дії (депо-сульфаніlamіd), до яких належать сульфапіridазин, мадрибон, метоксин тощо (1, 2).

Значний інтерес являє вивчення характерних реакцій та перетворень сульфаніlamіdів.

Зважаючи на наявність вільної амінної групи в молекулах більшості сульфаніlamіdніх препаратів, ми вирішили дослідити їх реакційну здатність з монохлорацетатною кислотою в присутності калію роданіду. Така сумарна взаємодія речовин за реакцією Єгера повинна привести (3, 4) до утворення S-карбамілтіогліколевих похідних:



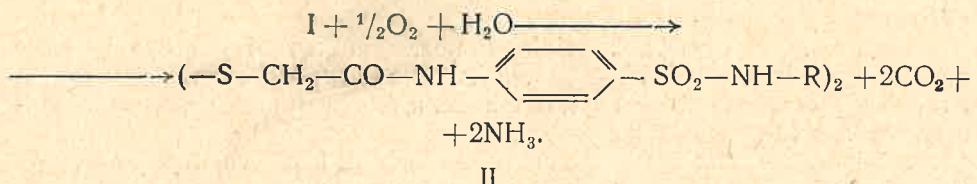
Досліди, проведені нами з білим стрептоцидом, сульгіном, сульфацилом, норсульфазолом та сульфадимезином, показали, що сульфаніlamіd при 1–2, 7-годинному кип'ятінні вихідних речовин в метанолі легко утворюють S-карбамілтіогліколеві похідні (див. табл. 1). Механізм утворення цих речовин складний, причому проміжними продуктами синтезу повинні бути хлорацетилсульфаніlamіd ClCH₂-CO-NH-C₆H₄-SO₂-NH-R, які реагують з калієм роданідом і дають тіоціанацетилсульфаніlamіd NCS-CH₂-CO-NH-C₆H₄-SO₂-NH-R, що легко гідролізується в згадані S-карбамілтіогліколеві похідні.

Одержані похідні сульфаніlamіdів являють собою білі кристалічні речовини, розчинні на холоді в розбавлених розчинах аміаку та гідрокису натрію, що вказує на їх кислотні властивості. Препарати розчиняються при кип'ятінні у воді, спирті, ацетоні та льодяній ацетатній кислоті.

Таблиця 1
Ариліди карбамінілтіогліколевої кислоти (І)

R	Вихід (в %)	Т. топл. (в граду- сах)	Емпірична формула	Аналіз		Максимум вбірання в мк (lgε)
				вирахувано (в %)	знайдено (в %)	
H —	46,2	212	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂	N 14,53 S 22,17	N 14,57 S 22,74	265 (4,17)
Гуаніл —	37,9	138	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄ S ₂	N 21,14 S 19,35	N 21,43 S 19,29	265 (4,34)
Ацетил —	40,7	196	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂	N 12,68 S 19,35	N 12,31 S 19,07	265 (4,28)
Тіазоліл-2 —	63,8	188	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₃	N 15,04 S 25,82	N 15,17 S 25,48	260 (4,28) 290 (4,35)
4,6-Диметил-піри- мідил-2 —	39,3	202	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	N 17,71 S 16,21	N 17,78 S 16,44	265 (4,57)

Для підтвердження структури ми окислювали S-карбамінілтіогліколусульфаніламід кип'ятінням з перекисом водню та одержали з високим виходом дитіодиглікол-*n*-сульфамідоанілід за схемою (R = H)



Проведені нами дальші досліди показали, що дитіодигліколариліди (ІІ) можна лідко одержати вже при тривалому нагріванні (22—35 год.) метанольного розчину сульфаніламідів з калієм роданідом і монохлорацетатною кислотою. Таким чином, ми одержали дитіодигліколариліди з сульгіну, норсульфазолу та сульфадимезину (табл. 2). Проте з сульфацилу ми не змогли одержати відповідного дитіодигліколариліду у зв'язку з розкладом речовини в наведених вище умовах.

Дитіодигліколариліди (ІІ), одержані з сульфаніламідів, являють собою білі кристалічні речовини, розчинні на холоді в розчинах гідроксиду натрію, що вказує на їх кислотні властивості. В протилежність S-карбамінілтіогліколарилідам (І) вони практично нерозчинні у воді та звичайних органічних розчинниках (за винятком незначної розчинності в льодяній ацетатній кислоті).

Таблиця 2
Ариліди дитіодигліколевої кислоти (ІІ)

R	Вихід (в %)	Т. топл. (в граду- сах)	Емпірична формула	Аналіз		Максимум вбірання в мк (lgε)
				вирахувано (в %)	знайдено (в %)	
H —	59,2	240	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₄	N 11,42 S 26,14	N 10,92 S 26,04	260 (4,47)
Гуаніл —	19,2	224	C ₁₈ H ₂₂ N ₈ O ₆ S ₄	N 19,48 C 37,61 H 3,85	N 20,05 C 37,58 H 3,78	275 (4,43)
Тіазоліл-2 —	12,2	282	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₆ S ₆	N 12,79 C 40,22 H 3,06	N 12,37 C 40,33 H 3,20	275 (4,56)
4, 6-Диметил-піри- мідил-2 —	8,0	255	C ₂₈ H ₃₀ N ₈ O ₆ S ₄	N 15,93 S 18,24	N 15,68 S 17,85	245 (4,55) 290 (4,59)

З даних, наведених нами в таблицях, видно, що максимуми вбирання S-карбамілтіогліколевих (І) та дитіодигліколевих (ІІ) похідних сульфаниламідів знаходяться в області 245—290 м μ , причому вони мало відрізняються від таких же максимумів вбирання вихідних сульфаниламідів. Це вказує, що нововведені групи мало впливають на зміщення електронів з сульфамідного хромофору.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез S-карбамілтіогліколевих похідних. По 0,02—0,05 моля сульфаниламідів, монохлорацетатної кислоти та калію роданіду кип'ятять з 30—200 мл метанолу протягом 1—2,7 год. в колбі із зворотним холодильником. Утворений калію хлорид відфільтровують, а фільтр випаровують досуха. Одержані олії швидко закристалізовуються при розтиранні з водою, осад фільтрують та перекристалізовують з льодяної ацетатної кислоти або ацетону.

Синтез дитіодигліколевих похідних. 0,01 моля S-карбамілтіоглікол-*n*-сульфамідоаніліду кип'ятять з 50 мл води, додають 2 мл 34% розчину перекису водню (по 0,5 мл через кожних 10 хв.) і кип'ятять ще 10 хв. Після охолодження осад відфільтровують, промивають водою та очищають промиванням киплячою 30% ацетатною кислотою і ацетоном.

По 0,1 моля сульфаниламідів, монохлорацетатної кислоти і калію роданіду кип'ятять з 275—550 мл метанолу протягом 22—35 годин. Утворений осад відфільтровують на холоді, промивають водою і кристалізують з 30% ацетатної кислоти.

УФ-спектри вбирання вивчали за допомогою спектрофотометра СФ-4 із застосуванням 1—2 мг% спиртових розчинів.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія сульфаниламідів з монохлорацетатною кислотою та калію роданідом в метанолі приводить до утворення S-карбамілтіогліколпохідних. При довгому кип'ятінні реакційної суміші утворюються дитіодигліколпохідні.

2. S-Карбамілтіогліколпохідне білого стрептоциду легко окислюється перекисом водню з утворенням відповідного дитіодигліколпохідного.

ЛІТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, М., 1964.—2. Г. Н. Першина, Мед. пром. СССР, 1, 8 (1964).—3. Н. М. Туркевич, Н. П. Яворский, Укр. хим. журнал, 16, 639 (1951).—4. О. В. Владзімірська, Н. М. Дацко, Фармацевтичний журнал, 4, 38 (1964).

Надійшла 18.X 1965 р.

S-КАРБАМИЛТИОГЛИКОЛЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В. Й. ЯКУБИЧ

РЕЗЮМЕ

При кипчечии сульфаниламидов с монохлоруксусной кислотой и роданидом калия в метаноле в течение 1—2,7 часов образуются S-карбамилтиогликол производные ($H_2N-CO-S-CH_2-CO-NH-\text{[benzene ring]}-SO_2-NH-R$). Более длительное кипячение реакционной смеси (22—35 часов) приводит к образованию дитиодигликол производных ($-S-CH_2-CO-NH-\text{[benzene ring]}-SO_2-NH-R_2$). Дитиодигликол-*n*-сульфамидоанилид был получен окислением S-карбамилтиогликол производного незамещенного сульфаниламида с помощью перекиси водорода в водной среде. Максимумы поглощения полученных веществ находятся в области 245—290 м μ .

СИНТЕЗ, БУДОВА І БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ АМІНОМЕТОКСИПОХІДНИХ НАФТАЛІНУ

В. І. БЛИЗНЮКОВ, В. П. ШТУЧНА
(Харківський і Запорізький фармацевтичні інститути)

Подібно до атома хлору (1) метоксильна група, зв'язана з ароматичним ядром, може впливати на нього як електронодонорний та електроноакцепторний замісник (2). Ця двоїстість у поведінці метоксигрупи добре ілюстрована спектральними дослідженнями на прикладі бігуанідних похідних метоксіамінобензолів (3) і метоксимезоаміноакридинів (4).

Вишукуючи біологічно активні лікарські речовини в ряду метоксіамінонафтальну, ми зважили на ці теоретичні положення, а також звернули увагу на те, що, коли метокси- та аміногрупи знаходяться в різних конденсованих бензольних кільцях нафтальну, між ними можлива взаємодія, як і для метоксимезоаміноакридинів. На цій підставі можна було сподіватися, що метоксіамінонафтальни матимуть протимікробні властивості. Введення бігуанідного залишку в аміногрупу могло підсилити протимікробну активність. Проте вони, як і їх бігуанідні похідні, до цього часу вивчені недостатньо. Тому передусім ми синтезували метоксіамінонафтальни та їх бігуанідні похідні.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Потрібні для синтезу N'-(6-метоксинафтил)- і N'-(7-метоксинафтил)-бігуанідів відповідні амінометоксинафтальни одержували за методиками, описаними для 1-аміно-6- і 1-аміно-7-метоксинафтальнів (5, 6). Бігуанідні похідні синтезували за методикою, також наведеною в літературі (7).

6,28 г хлористоводневої солі відповідного амінометоксинафтальну, 2,52 г дициандіаміду і 30 мл спирту нагрівали на водяному огрівнику протягом 2 годин. Залишок після випарювання рідини обробляли 0,15 н. спиртовим розчином хлориду водню, потім сухим ефіром і розчиняли в мінімальній кількості гарячої води. Водний розчин підлужували 1 н. розчином ідкого натру і виділяли основу бігуанідного похідного, яку перекристалізовували з водного метанолу.

N'-(6-метоксинафтил)-бігуанід являє собою білі пластиночки, які збираються в розетки, з т. топл. 210°. Вихід 2,25 г.

N'-(7-метоксинафтил)-бігуанід являє собою білі блискучі пластиночки з т. топл. 150°. Вихід 1,8 г.

Одержані бігуаніди добре розчинялися у спирті, діоксані; важко — у воді; не розчинялися у хлороформі, гексані.

Вираховано (в %): N 27,20. C₁₃H₁₅ON₅.

Для 1,7-ізомеру знайдено (в %): N 27,35, 27,15.

Для 1,6-ізомеру знайдено (в %): N 27,01, 26,97.

Електронні спектри цих речовин досліджували в нейтральних розчинниках, кислих і лужних розчинах у концентрації від $2 \cdot 10^{-3}$ до $2 \cdot 10^{-5}$ моля (рис. 1—6).

Вивчені нами спектри вбирання 1-аміно-6-метоксинафтальну були складними і для їх з'ясування потрібні були спектри 1-амінонафтальну та 6-метоксинафтальну.

У спектрі 1-амінонафтальну дві смуги $\lambda_{\text{макс}} 320$ і 240 м μ позначаються, як смуги, відповідні $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу. Порівняно з такими смугами аніліну вони батохромно зміщені на 45—50 м μ . Третя смуга $\lambda_{\text{макс}} 212$ м μ не зміщується і звичайно її відносять до $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу.

Такі самі три аміонафталінові смуги вбирання виявлені в спектрі водного розчину 1-аміно-6-метоксинафталіну, проте в діоксановому розчині не видно смуги $\lambda_{\text{макс.}} 248 \text{ м}\mu$, яка накривається інтенсивнішою смugoю $\lambda_{\text{макс.}} 259 \text{ м}\mu$. Її можна віднести до смуг, як у парадизаміщених, з протилежно направляючими функціональними групами (рис. 1, криві 4—6, 8).

Порівнюючи криві 1-аміно-6-метоксинафталіну в діоксані, перевинуємося в тому, що укорочування мінімуму при $\lambda_{\text{макс.}} 265 \text{ м}\mu$ і зрізування довгохвильового максимуму свідчить про появу ще однієї смуги $\lambda_{\text{макс.}} 312 \text{ м}\mu$, як і при двох паралелектроновіддаючих замісниках. Порівняно з *n*-анізидином вона багатохромно зміщена на 10 м μ (рис. 1, криві 4, 6, 7). Теж саме спостерігається на кривій 1-аміно-6-хлорнафталіну в етанолі, для якого доведена взаємозв'язаність електронопряттягувальних і електроновіддаючих властивостей атома хлору (1) (рис. 1, криві 1, 9, 10).

Якщо замінити вуглеводневий розчинник (гексан) на гідроксиловий місний і навіть етанол на воду, в спектрі 1-аміно-6-метоксинафталіну максимуми, приписувані аміонафталіновим смугам вбирання, як і слід було чекати, зміщуються в прямо протилежному напрямі: довгохвильова — в бік коротких хвиль, а короткохвильова — в бік довгих хвиль, аналогічно поведінці відповідних смуг аміобензолу.

Спектографічне дослідження N'-({6-метоксинафтил})-бігуаніду, проведено нами в різних розчинниках, показало, що його спектр схожий із спектрами парадизаміщених бензолу як з протилежно, так і з однаково направляючими функціональними групами. Підсумовуючись, вони накладаються на його нафтилбігуанідний спектр вбирання.

Отже, у бігуанідного похідного створюються ті самі складні взаємовідношення, що й у 1-аміно-6-метоксинафталіну (рис. 2, криві 1—4, 7—10).

Під впливом кислот слабкої концентрації (молярне відношення 1:100) у спектрі 1-аміно-6-метоксинафталіну розвиваються смуги, як у 6-метоксинафталіну. В цьому пересвідчуємося, порівнюючи спектри його і 6-метоксинафталіну в етанолі (рис. 3, криві 2, 4, 5). Така сама спектральна характеристика спостерігалася для 1-аміно-6-метоксинафталіну в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню і в концентрованій сірчаній кислоті (рис. 3, криві 2, 4, 5). Це значить, що в кислих розчинах утворюється сіль

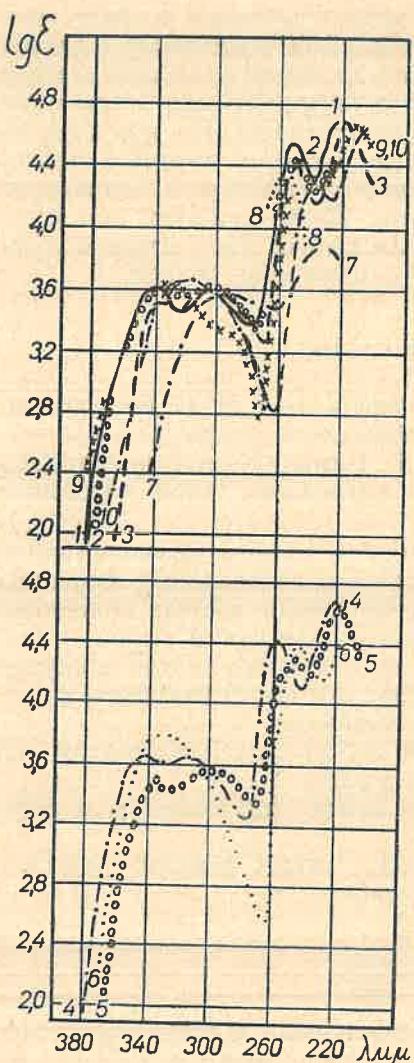


Рис. 1. Спектри вбирання:

1 — 1-аміно-6-метоксинафталін в етанолі,
2 — він же в одномолярному етанольному
розвині етилату натрію, 3 — він же в
гексані, 4 — він же в діоксані, 5 — він
же у воді, 6 — 1-аміонафталін у діоксані,
7 — *n*-анізидин в гексані за (8), 8 — 4-ме-
токсіacetofenon в гексані за (9), 9 — 1-амі-
но-6-хлорнафталін в етанолі, 10 — 1-аміно-
нафталін в етанолі.

по аміногрупі 1-аміно-6-метоксинафталіну і не утворюється оксонієва соль по метоксильній групі. Бігуанідне похідне 1-аміно-6-метоксинафталіну не дає солі по N'-азоту ні в слабкокислих, ні в сильнокислих розчинах. Доказом може бути однотипність у вбиранні світла N'-(6-метоксинафтил)-бігуанідом як у п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, так і при молярному відношенні 1 : 100 (рис. 2, криві 4—6).

У спектрі 1-аміно-7-метоксинафталіну, розчиненого у вуглеводневому розчиннику (гексан), виявлено чотири смуги вбирання, а в гідро-

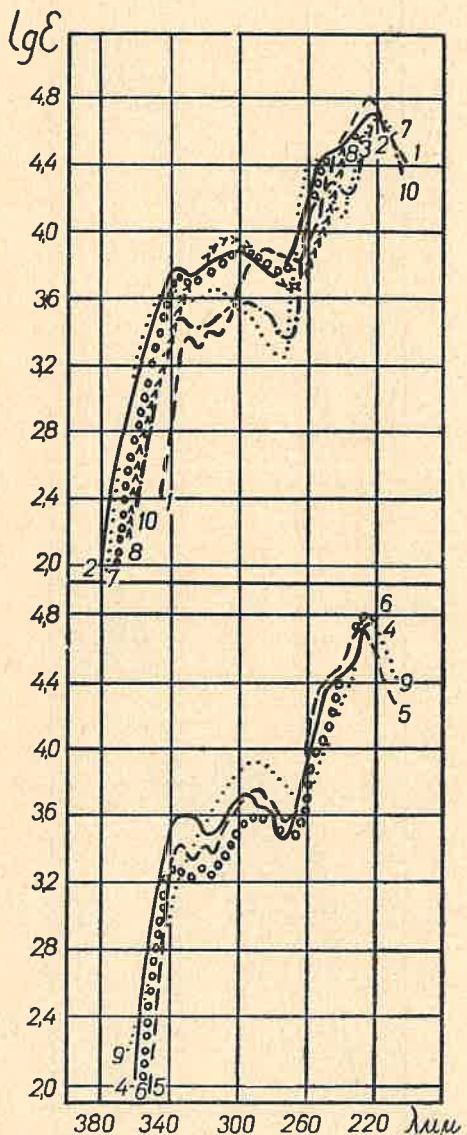


Рис. 2. Спектри вбирання:

1 — N'-(6-метоксинафтил)-бігуанід у воді, 2 — він же в одномолярному етанольному розчині етилату натрію, 3 — він же в діоксані, 4 — він же в етанолі, 5 — він же в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100), 6 — він же в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, 7 — 1-аміно-6-метоксинафталін у діоксані, 8 — 1-нафтілбігуанід в одномолярному етанольному розчині етилату натрію, 9 — він же в етанолі, 10 — 1-аміно-6-метоксинафталін у воді.

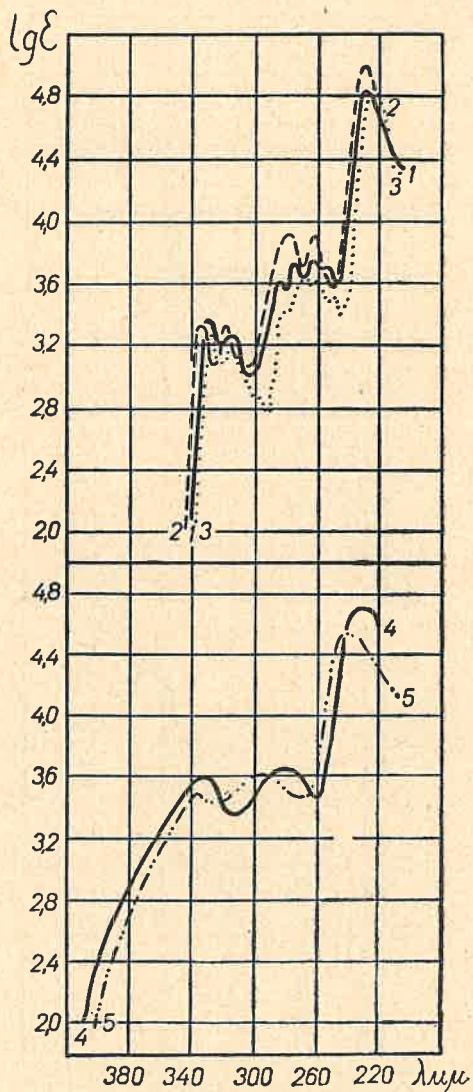


Рис. 3. Спектри вбирання:

1 — 1-аміно-6-метоксинафталін в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100), 2 — він же в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, 3 — 6-метоксинафталін в етанолі, 4 — 1-аміно-6-метоксинафталін у концентрованій сірчаній кислоті, 5 — 6-метоксинафталін у концентрованій сірчаній кислоті.

ксиломісному (етанол) — п'ять смуг вбирання $\lambda_{\text{макс.}}$ 334, 298, 248, 225 та 218 м μ (рис. 4, криві 1, 4). Порівнюючи криві 1-аміно-7-метоксинафталіну, 1-аміонафталіну і 7-метоксинафталіну в етанолі, переконуємося в тому, що за своєю природою смуги 1-аміно-7-метоксинафталіну виникають внаслідок накладання двох останніх спектрів вбирання (рис. 4, криві 4, 8, 9). У лужному розчині (одномолярний етанольний розчин етилату натрію), у діоксані та воді ця спектральна характеристика мало змінюється (рис. 4, криві 2, 3, 5).

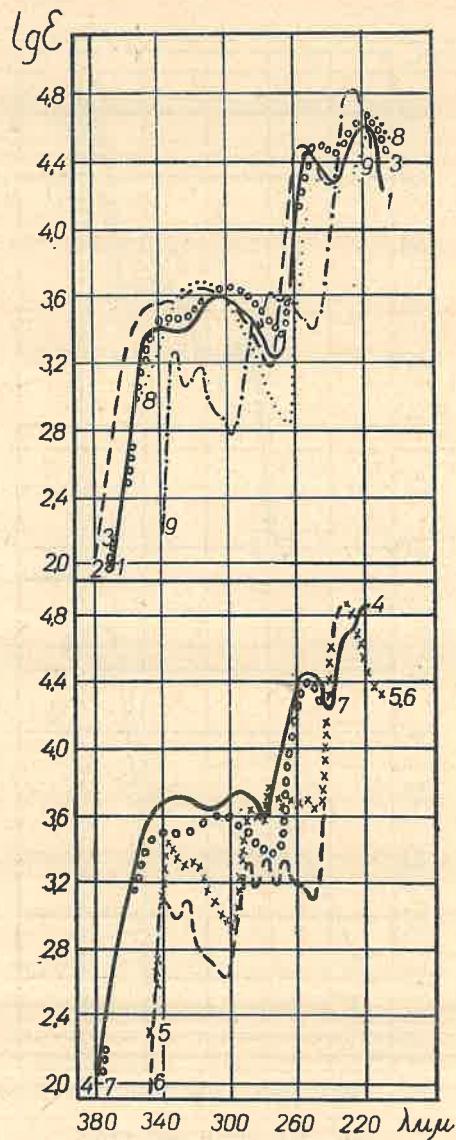


Рис. 4. Спектри вбирання:

1 — 1-аміно-7-метоксинафталін у гексані $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-4}$ мол., 2 — він же в діоксані, 3 — він же у воді, 4 — він же в етанолі, 5 — 1-аміно-7-метоксинафталін в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100), 6 — він же в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, 7 — він же в одномолярному етанольному розчині етилату натрію, 8 — 1-аміонафталін в етанолі, 9 — 7-метоксинафталін в етанолі.

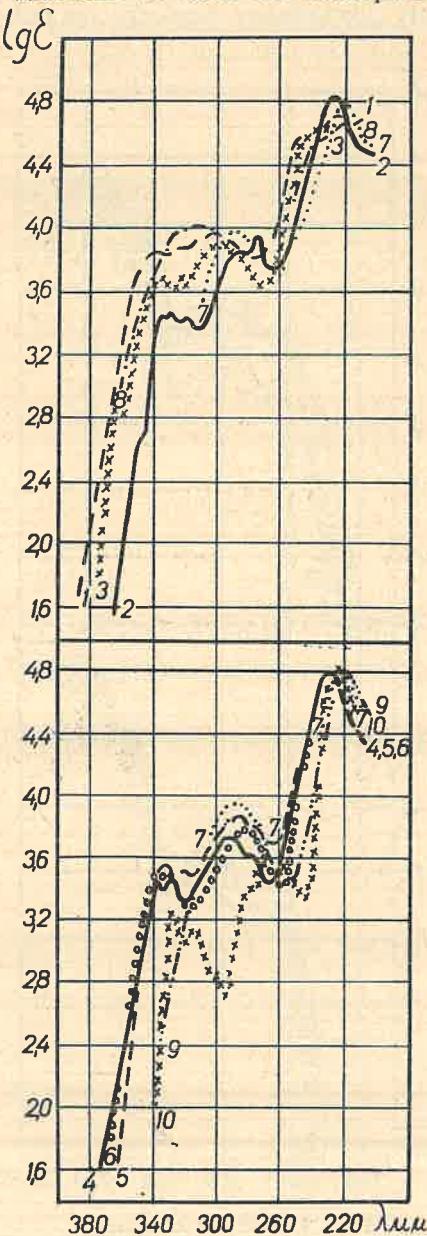


Рис. 5. Спектри вбирання:

1 — N'-({7-метоксинафтил}-бігуанід у діоксані, 2 — він же у воді, 3 — він же в одномолярному етанольному розчині етилату натрію, 4 — він же в етанолі, 5 — він же в етанольному розчині хлориду водню (молярне відношення 1 : 100), 6 — він же в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, 7 — 1-нафтилбігуанід в етанолі, 8 — він же в діоксані, 9 — він же в п'ятимолярному етанольному розчині хлориду водню, 10 — 7-метоксинафталін в етанолі.

Спектрографічне дослідження N'-
(7-метоксинафтил)-бігуаніду в різних
органічних розчинниках і в луж-
ному розчині показало, що його склад-
ний спектр з'являється в результаті
накладання спектрів 7-метоксинафта-
ліну і 1-нафтилбігуаніду (рис. 5, кри-
ви 1—4, 7, 8, 10). Введення бігуанід-
ного залишку в аміногрупу 1-аміно-
7-метоксинафталіну не викликає істот-
них змін в його спектрі вбирання.

У слабкокислих (молярне відно-
шення 1 : 100) і в міцнішому (п'яти-
молярному) етанольних розчинах хло-
риду водню спектр 1-аміно-7-метокси-
нафталіну схожий із спектром 7-мет-
оксинафталіну в нейтральному етанолі
(рис. 4, криві 5, 6, 9). Це значить,
що солеутворення відбувається по
аміногрупі майже цілком у слабко-
кислих етанольних розчинах хлориду
водню на протилежність 1-аміно-6-ме-
токсинафталіну. Крива спектра 1-амі-
но-7-метоксинафталіну в концентро-
ваній сірчаній кислоті має задовільну
схожість з кривою 1-амінонафталіну
в тій самій кислоті. Не виключено, що
в цьому разі солеутворення проходить
по обох функціональних групах з
можливим сульфуванням нафталіно-
вого кільця (рис. 6, криві 4, 5).

Спектри вбирання бігуанідного
похідного 1-аміно-7-метоксинафталіну
в слабкокислому (молярне відношен-
ня 1 : 100) і в міцнішому (п'ятимоляр-
ному) етанольному розчині хлориду
водню схожі з його спектром у не-
нейтральному етанолі (рис. 5, криві 4—
6). Тотожність спектрів вбирання цих
речовин переконує нас у тому, що сіль
по N'-аміногрупі бігуанідного залиш-
ку не утворюється. Проте в концен-
трованій сірчаній кислоті спостері-
гається схожість кривих N'-
(7-мето-
ксинафтил)-бігуаніду і 1-нафтилбігу-
аніду, що може вказувати на утворен-
ня оксонієвої солі, але по N'-аміногру-
пі бігуанідного залишку сіль не утворюється (рис. 6, криві 1, 3).

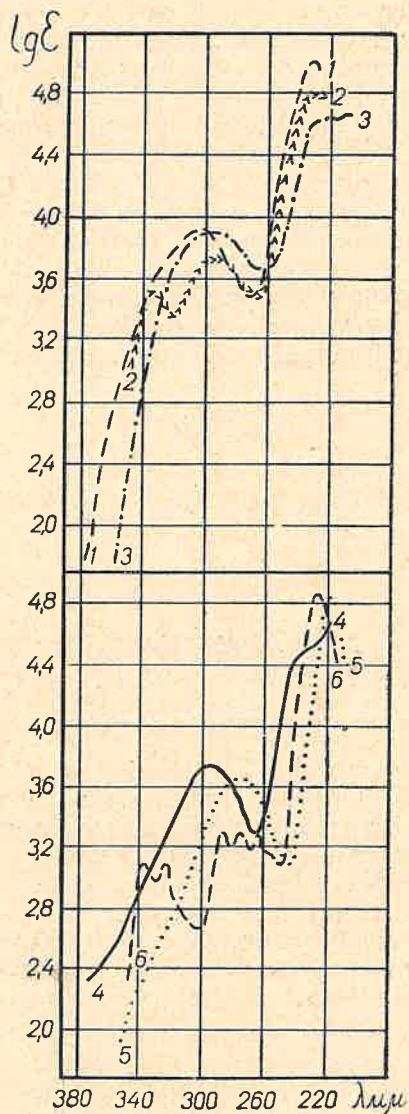


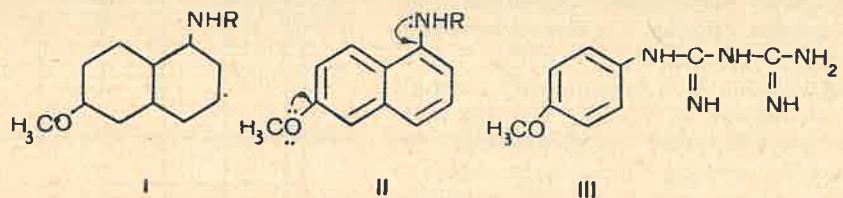
Рис. 6. Спектри вбирання:
1 — N'-(7-метоксинафтил)-бігуанід у кон-
центрованій сірчаній кислоті, 2 — він же в
етанолі, 3 — 1-нафтилбігуанід у концентро-
ваній сірчаній кислоті, 4 — 1-аміно-7-ме-
токсинафталін у концентрованій сірчаній
кислоті, 5 — 1-амінонафталін у концентро-
ваній сірчаній кислоті, 6 — 1-аміно-7-меток-
синафталін в п'ятимолярному етанольно-
му розчині хлориду водню.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виникнення смуг у спектрі гексанових розчинів ізомерних а-амі-
нометоксинафталінів, як у а-амінонафталіну, пояснюється перенесен-
ням заряду з участю π-та π*-електронів аміногрупи та кільця. А появу
смуги λ_{\max} , 220 μm слід пов'язувати з $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом. Потверджен-
ням може бути те, що при заміні вуглеводневого розчинника на гідро-

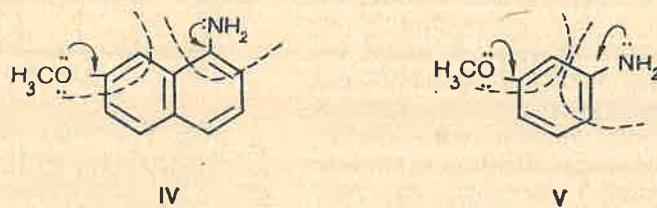
кисловмісний максимуми смуг, що відповідають $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, змішуються в прямо протилежному напрямі, а максимум смуги, який відповідає $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, не зміщується.

Накладання на названий аміонафталіновий спектр 1-аміно-6-метоксинафталіну смуг, як у парадизаміщених бензолу з протилежно і однаково направляючими функціональними групами, добре пов'язується з уявленням про можливість втягнення у взаємодію груп π -електронів обох конденсованих бензольних кілець. Тимчасом у 1-аміно-7-метоксинафталіну відбувається роздільне спряження функціональних груп з π -електронами нафталінового кільця. Так, втягненням аміногрупи у взаємодію з кільцем і метоксигрупою створюються умови для полегшених електронних переходів у метоксибензольному кільці 1-аміно-6-метоксинафталіну:



Двоїста поведінка метоксигрупи, як видно з формул I і II, де $R = H$, або $\begin{array}{c} || \\ -C-NH-C-NH_2 \end{array}$ здійснюється і без введення бігуанідного залишку на відміну від N' -(4-метоксифеніл)-бігуаніду (III).

Отже, нафталінове ядро як джерело рухливих π -електронів відрізняється від бензольного тим, що при знаходженні метокси- та аміногрупи в різних конденсованих бензольних кільцях відбувається послаблення впливу аміногрупи на метоксибензольне кільце, схоже з описаним (3) для сполуки III. У 1-аміно-7-метоксинафталіну утворення єдиної спряженої системи утруднене. Тому переважає роздільна взаємодія функціональних груп з нафталіновим кільцем (IV), аналогічна *m*-анізидину (V):



Спектральна характеристика і висновки про взаємодію функціональних груп у бігуанідних похідних α -амінометоксинафталіну в загальніх рисах схожі з викладеними вище даними.

Проте бігуанідні похідні відрізняються від своїх аміносполук тим, що не дають солей по N' -аміногрупі бігуанідного залишку. Якби солеутворення в концентрованій сірчаній кислоті відбувалося по N' -аміногрупі, то мав би виникнути спектр 6-метоксинафталіну. А якщо могла утворитись оксонієва сіль по метоксильній групі, то має виникати α -нафтилбігуанідний спектр вбірання. Коли ж сіль утворюється одночасно по обох функціональних групах, повинен виникати нафталіновий спектр вбірання. Насправді криві N' -(6-метоксинафтил)-бігуаніду і його 7-ізомеру в концентрованій сірчаній кислоті мають задовільну схожість з іншими ж кривими в нейтральному етанолі. Цим посередньо

доводиться, що метоксигрупа не втрачає схильності до притягування електронів, незалежно від впливу бігуанідного залишку або середовища, на відміну від N'-(4-метоксифеніл)-бігуаніду (3).

1-аміно-7-метоксинафталін та його бігуанідне похідне, певно, утворюють сіль у концентрованій сірчаній кислоті по обох функціональних групах, що пояснюється нездатністю їх функціональних груп до взаємодії через π -електронну систему ядра.

1,6- та 1,7-амінометоксинафталіні і їх бігуанідні похідні передано для дослідження на кафедри мікробіології Харківського фармацевтичного і Харківського медичного інститутів. За попередніми даними 1-аміно-6-метоксинафталін має протимікробні властивості, а його 7-ізомер — слабку противіробну властивість.

В И С Н О В К И

1. Синтезовано й охарактеризовано бігуанідні похідні 1,6- і 1,7-амінометоксинафталінів, а також вивчено вплив розчинників, кислих і лужних розчинів на їх електронні спектри вбирання.

2. Виявлено, що знаходження функціональних груп у різних конденсованих бензольних кільцях нафталіну у положенні 1,6 не перешкоджає їх двоїстій взаємодії. Проте при цьому послаблюється вплив аміногрупи на метоксибензольне кільце. Тимчасом взаємозв'язаності електронодонорних і електроноакцепторних властивостей метоксигрупи в 1-аміно-7-метоксинафталіну не виявлено.

3. Встановлено, що 1-аміно-6-метоксинафталін у концентрованій сірчаній кислоті не утворює оксонієвої солі на протилежність своєму 7-ізомеру, а в їх бігуанідних похідних не утворюється сіль по N'-аміногрупі.

4. Знайдено, що 1-аміно-6-метоксинафталін та його бігуанідне похідне мають протибактеріальні властивості, а 1-аміно-7-метоксинафталін та його бігуанідне похідне — слабку протибактеріальну дію.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. И. Близнюков, В. П. Штучна, Фармацевтичний журнал 3, 12 (1961).—
2. L. A. Wiles, Chem. Rev., 56, 329 (1956).—3. В. И. Близнюков, Л. С. Сокол, Н. Т. Солонская, ЖОХ, 34, 329 (1964).—4. В. И. Близнюков, О. К. Сухомлинов, Фармацевтичний журнал, 3 (1965).—5. A. Cohen, I. W. Cook, C. L. Hewett and (in part) A. Girard, J. Chem. Soc., London, 653 (1934).—6. H. E. Fierz-David, L. Blangéy and W. von Kappnichfeldt, Helv. chim. Acta, 30, 816 (1947).—7. P. Matalis, I. Green, D. M. Hale, J. Chem. Soc., 229 (1960).—8. П. М. Бугай, Докторська дисертація, Харків, 1962.—9. Н. А. Валашко, Ю. С. Розум, ЖОХ, 17, 755 (1947).

Надійшла 3.XII 1965 р.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ НАФАЛИНА

В. И. БЛИЗНЮКОВ, В. П. ШТУЧНАЯ
РЕЗЮМЕ

Синтезированы и охарактеризованы бигуанидные производные 1,6- и 1,7-амино-метоксинафталинов. Спектрографическими исследованиями электронных спектров 1-амино-6-метоксинафталина выявлено, что метоксигруппа обладает двойственным характером, чего не наблюдается у 1,7-изомера. Солеобразование по аминогруппе 1,6-изомера в кислых растворах протекает более трудно сравнительно с 1,7-изомером, который в концентрированной серной кислоте дает соль по обеим функциональным группам, что говорит о различном сопряжении этих групп с π -электронами кольца. Бигуанидные производные 1,6- и 1,7-амино-метоксинафталинов не образуют соли по N'-аминогруппе. По предварительным микробиологическим исследованиям 1-амино-6-метоксинафталин обладает противобактериальными свойствами более сильными, чем его 1,7-изомер.

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНІЛІНУ

Ф. Е. КАГАН, Т. О. КОГЕТ

(Кафедра фармацевтичної хімії Київського інституту уdosконалення лікарів)

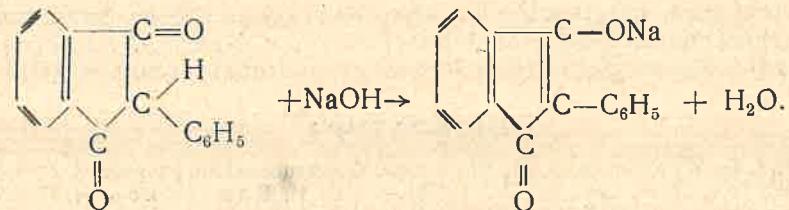
Фенілін являє собою в хімічному відношенні 2-феніл-1,3-індандіон і застосовується для профілактики та лікування тромбозів, емболій та інфаркту міокарда.

Кількісне визначення феніліну за МРТУ-42 № 359-62 полягає в тому, що точну наважку його (блізько 0,3 г) розчиняють у 50 мл 95° спирту і приливають 10 мл 10% спиртового розчину брому. Через 5 хвилин додають 1 г бетанафтотолу для зв'язування надлишку брому, після чого продукт, що утворився внаслідок взаємодії брому з феніліном, розкладають розчином калію йодиду. Йод, що при цьому виділяється, відтитровують 0,1 н. розчином натрію тіосульфату (1).

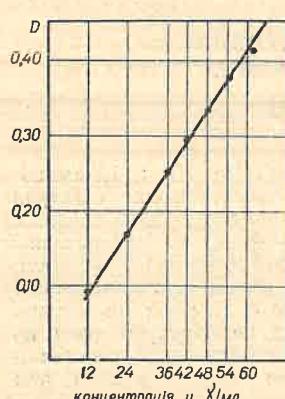
Основними недоліками цього методу є необхідність застосування свіжовиготовленого насиченого спиртового розчину брому та витрати великої кількості спирту (60 мл на кожне визначення).

У зв'язку з цим ми спробували використати реакцію між феніліном і йдким лугом для розробки фотоколориметричного методу його кількісного визначення. Для роботи ми використали фенілін, що відповідав вимогам МРТУ-42 № 359-62, мав температуру топлення 145—147° і вміст 99,22%.

Як відомо, при взаємодії феніліну з лугом утворюється натрієва сіль препарату червоного кольору, яка розчиняється у воді (2)



Для колориметричного визначення точну наважку препарату (блізько 0,03 г) розчиняли в 5 мл 0,1 н. розчину йдкого натру, одержаний розчин доводили водою в мірній колбі на 50 мл до мітки і перемішували (розчин А). Для побудови калібрувального графіка 1, 2, 3, 4, 5 мл розчину А переносили в мірні колби на 50 мл, доводили водою до мітки і перемішували (розчин Б). Через 15 хвилин на фотоселектроколориметрі (ФЕК-М) виміряли оптичну густину одержаних розчинів, нульове положення визначали за дистильованою водою. Робота проводилася при кімнатній температурі з синім світлофільтром у кюветі з товщиною шару рідини 10 мм.



Калібрувальний графік феніліну.

Проведені багаторазові виміри з різних наважок препарату дозволили встановити пряму пропорціональність інтенсивності забарвлення від концентрації феніліну в розчині (рис., табл. 1), тобто було доведено, що інтенсивність забарвлення підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера. Кожне наведене в таблиці 1 значення оптичної густини є середнім

Таблиця 1
Залежність оптичної густини розчинів феніліну
від концентрації

Концентрація феніліну у $\gamma/\text{мл}$	Оптична густина	$E_1^{10\%} \text{ см}$	Точність $t_{0,95}$
12	0,092	76,660	
24	0,170	70,833	
36	0,256	71,111	
42	0,295	70,238	$\pm 0,865$
48	0,334	69,583	
54	0,376	69,629	
60	0,409	68,166	

з шести визначень. Величину питомого показника вбирання розрахували за формуллою

$$E_{1\text{cm}}^{10\%} = \frac{D}{b \cdot c}, \text{ де}$$

D — оптична густина,

c — концентрація феніліну в г на 100 мл розчину,

b — товщина шару в см .

Оскільки значення величини питомого показника вбирання для розчинів $12 \text{ } \gamma/\text{мл}$ і $60 \text{ } \gamma/\text{мл}$ значно відрізняється від цієї величини для інших концентрацій, математичну обробку точності одержаних результатів ми проводили для розчинів 24 — $54 \text{ } \gamma/\text{мл}$.

З одержаних даних видно, що значення величин питомого показника вбирання для концентрації 12 і $60 \text{ } \gamma/\text{мл}$ не є достовірними. Тому ми рекомендуємо проводити визначення феніліну в межах концентрацій 24 — $54 \text{ } \gamma/\text{мл}$.

Чутливість реакції феніліну з лугом $1,2$ — $1,5 \text{ } \gamma$ препарату в 1 мл розчину.

Далі нами було вивчено стійкість забарвлення натрієвої солі феніліну, для чого через різні відрізки часу повторно визначали оптичну густину розчинів Б. Результати цих визначень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Вивчення стійкості забарвлення лужних розчинів феніліну

Концентрація феніліну в $\gamma/\text{мл}$	Оптична густина					
	відразу після вигото- лення	ч е р е з				
		15 хв.	30 хв.	60 хв.	2 год.	20 год.
24	0,175	0,172	0,172	0,171	0,170	0,159
36	0,255	0,254	0,254	0,253	0,250	0,240
42	0,296	0,294	0,294	0,293	0,292	0,280
48	0,335	0,333	0,333	0,332	0,330	0,318
60	0,413	0,410	0,410	0,409	0,409	0,398

Як видно з таблиці 2, вимірювання краще робити через 15 — 30 хв. після виготовлення розчинів. Через годину оптична густина розчинів починає поступово (хоч і в незначній мірі) зменшуватись і після 20 годин падає в середньому на 12 — 15 одиниць. Розчини А виявилися більш стійкими і після зберігання навіть протягом 5 годин можуть бути використані для виготовлення серії розведених розчинів для колориметрування.

Для вивчення залежності інтенсивності забарвлення розчинів феніліну від концентрації їдкого натру ми розчиняли наважку препарату 0,03 г в 5 і 10 мл 0,1 н. розчину і в 5 мл 10% розчину їдкого натру, після чого готували відповідні розведення і колориметрували. Одержані при цьому нами дані свідчать про те, що інтенсивність забарвлення лужних розчинів феніліну не залежить від концентрації їдкого натру.

Виходячи з одержаних даних, ми рекомендуємо таку методику кількісного визначення феніліну: точну наважку феніліну 0,03 г розчиняють у 5—10 мл 0,1 н. розчину їдкого натру в мірній колбі на 50 мл і доводять водою до мітки. 2—4 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу на 50 мл, доводять водою до мітки і через 15 хв. визначають оптичну густину в умовах, описаних вище.

Користуючись цією ж методикою, ми визначали фенілін у таблетках. Для роботи нами були використані таблетки, що відповідали вимогам МРТУ-42 № 436-62, середня вага таблетки була 0,11 г, вміст феніліну, знайдений за МРТУ, в одній таблетці — 0,02845 г. Для одержання розчину точну наважку розтертої маси таблеток (блізько 0,1 г) вміщують у невелику колбочку, обробляють при легкому нагріванні (температура 30—40°) 5—10 мл 0,1 н. розчину їдкого натру і після охолодження фільтрують крізь невелику лійку з ватним тампоном у мірну колбу на 50 мл; колбочку і лійку промивають дистильованою водою до одержання безбарвного фільтрату і визначення закінчують, як для препарату.

Таблиця 3
Кількісне визначення феніліну у препараті і таблетках

Наважка у г на 50 мл	Разведення	Оптична густина	Знайдено феніліну		Точність $t_{0,95}$
			у г	у %	
0,0360	2 : 50	0,202	0,03593	99,82	
0,0360	4 : 50	0,402	0,03575	99,28	
0,0178	3 : 50	0,149	0,01767	99,26	
0,0178	4 : 50	0,199	0,01770	99,42	$\pm 0,545$
0,0227	2 : 50	0,128	0,02312	100,30	
0,0227	3 : 50	0,192	0,02277	100,30	
0,1000	4 : 50	0,298	0,02915		
0,1000	3 : 50	0,224	0,02921		
0,0910	4 : 50	0,265	0,02849		
0,0910	2 : 50	0,132	0,02839		
0,1005	2 : 50	0,150	0,02920		
0,1005	4 : 50	0,296	0,02880		

За оптичною густиною досліджуваного розчину, яку визначають на фотоелектроколориметрі, кількість феніліну знаходять або за калібрувальним графіком (рис.), або користуючись питомим показником збирання за формулою:

a) для препарату: $X = \frac{D \cdot 50 \cdot 50}{E_{1cm}^{10\%} \cdot 100 \cdot v}$, після скорочення

$$X = \frac{D \cdot 25}{E_{1cm}^{10\%} \cdot v}$$

b) для таблеток $X = \frac{D \cdot 25 \cdot 6}{E_{1cm}^{10\%} \cdot v \cdot p}$, де

X — кількість феніліну в грамах,
 $E_{1cm}^{1\%}$ — питомий показник вбирання ($70,28 \pm 0,865$),
 V — кількість мл розчину А, взятого для розведення,
 b — середня вага таблеток,
 p — наважка розтертої маси таблеток.

Результати кількісних визначень наведені у таблиці 3.

Для визначення точності знаходимо:

1. Для препарату: $\bar{X} = 99,73\%$, $\sigma = \pm 0,4853$, $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,198$.
2. Для таблеток: $\bar{X} = 0,02887$, $\sigma = \pm 0,0003695$, $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,0001508$.

В И С Н О В О К

Розроблено фотоколориметричний метод кількісного визначення феніліну у препараті і в таблетках.

Л I Т Е Р А Т У Р А

1. МРТУ, сб. 1, 1963, 207.—2. Медицинская промышленность СССР, 3, 26 (1963).

Надійшла 24.V 1965 р.

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНИЛИНА

Ф. Е. КАГАН, Т. А. КОГЕТ

Р Е З Ю М Е

Разработан фотоколориметрический метод количественного определения фенилина в препарате и в таблетках.

Метод основан на получении натриевой соли фенилина, окрашенной в оранжево-красный цвет. Изучена чувствительность реакции и показано, что интенсивность окраски не зависит от концентрации щелочи в растворе.

ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БАРБІТАЛУ В СУМІШАХ З БРОМІЗОВАЛОМ І АМІДОПІРИНОМ

В. І. ПОПОВА, В. П. КРАМАРЕНКО

(Кафедра судової та аналітичної хімії Львівського медичного інституту)

Для кількісного визначення барбіталу в чистому вигляді і в деяких сумішах застосовують об'ємно-аналітичні, вагові, рефрактометричні, полярографічні, нефелометричні, колориметричні, спектрофотометричні та інші методи (1—15). При використанні більшості з них для кількісного визначення барбітуратів в сумішах спочатку необхідно відділити їх від інших інгредієнтів, а потім провести кількісний аналіз цих речовин. Проте такі методи визначення барбітуратів в сумішах мають ряд недоліків. Зокрема, виділення барбіталу вимагає затрати великої кількості часу, до того ж при цьому частина барбіталу може бути втрачена.

Тому для визначення барбітуратів у сумішах доцільно застосовувати деякі методи, що базуються на вимірюванні світлопоглинання і в окремих випадках дають можливість визначити барбітурати без їх попереднього виділення. З літературних даних видно, що для кількісного визначення барбіталу й інших барбітуратів в чистому вигляді і

в сумішах дослідники вже застосовували методи, які базуються на вимірюванні світлопоглинання в ультрафіолетовій (2, 4, 6, 11), інфрачервоній та видимій (1, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14) областях спектра. Останній частіше використовується в практиці фармацевтичного та судовохімічного аналізу. До них належать колориметричні та деякі спектрофотометричні методи, при яких барбітурати переводять в забарвлени сполуки за допомогою солей кобальту (10, 12), міді (8), діацетилу (14), нітрату натрію та сульфатної кислоти (3), солей ртуті і дитизону (5, 13) і т. д.

Незважаючи на успіхи в застосуванні окремих колориметричних методів аналізу барбітуратів у сумішах, способи колориметричного визначення барбіталу в присутності бромізовану, амідопірину і деяких інших компонентів до цього часу опрацьовані недостатньо. Враховуючи те, що такі суміші широко вживаються в медичній практиці, ми поставили собі за мету вивчити можливість колориметричного визначення барбіталу в присутності вказаних вище речовин.

Попередніми дослідами було встановлено, що з колориметричних методів кількісного визначення барбіталу в присутності бромізовану і амідопірину найбільш придатними є методи, що базуються на реакції з солями кобальту. Як відомо, для колориметричного визначення барбіталу солі кобальту вже застосовувались рядом дослідників, зокрема, Маттсоном і Гольтом (12), Кубісом і Лішковою (10). Перевірка можливості використання цих методів для визначення барбіталу в сумішах з бромізованом і амідопірином і була темою нашої роботи.

Визначення барбіталу та інших барбітуратів за Маттсоном і Гольтом (12) зводиться до того, що в мірну колбу на 25 мл вносять 5 мл розчину барбітурату в хлороформі, додають 5 мл розчину ацетату кобальту (0,125 г ацетату кобальту в 100 мл безводного метанолу) і 5 мл розчину ізопропіламіну в безводному метанолі (25 : 100), об'єм колбочки доводять до мітки висушеним над безводним сульфатом натрію, а потім свіжоперегнаним хлороформом. При цьому розчин забарвлюється у фіолетовий колір. Інтенсивність забарвлення вимірюють при λ 560 м μ .

Метод визначення барбіталу за Кубісом і Лішковою (10) полягає в тому, що до суміші, яка складається з 0,5 мл 1% розчину ацетату кобальту в метанолі і 0,4 мл 1% розчину аміаку, додають метанольний розчин барбітурату, який містить 4—18 мг препарату. Об'єм колбочки доводять метанолом до 10 мл і через 45 хвилин визначають інтенсивність забарвлення колориметрично.

Наши дослідження показали, що при визначенні барбіталу за методом Маттсона і Гольта одержані розчини забарвлені не досить інтенсивно. У зв'язку з цим ми внесли в запропоновану ними методику визначення барбіталу деякі зміни (12). Так, замість розчину ізопропіламіну в метанолі ми додавали чистий ізопропіламін, а об'єм одержаного забарвленого розчину доводили хлороформом не до 25, а до 12 мл. Це дає нам можливість одержати розчини з більш інтенсивним забарвленням.

У процесі роботи ми також внесли деякі зміни в методику визначення барбіталу, запропоновану Кубісом і Лішковою (10). Замість 0,5 мл 1% розчину ацетату кобальту в метанолі ми брали 4 мл 0,125% розчину. Ці зміни необхідно було внести тому, що ацетат кобальту відносно погано розчинний в метанолі і 1% розчин його важко одержати.

Для вимірювання інтенсивності забарвлення фіолетових розчинів, одержаних за модифікованими нами методиками Маттсона і Гольта та Кубіса і Лішкової, ми застосовували фотоелектроколориметр «ФЕКН-54». Проведені дослідження дали можливість вибрati світло-

фільтр і робочу довжину кювети (товщину шару забарвленої рідини) для вимірювання інтенсивності забарвлення одержаних розчинів.

Техніка фотоелектроколориметричного визначення барбіталу модифікованими нами методами наведена нижче.

Модифікований метод Маттсона і Гольта з ацетатом кобальту та ізопропіламіном. В колбочку вносять 7 мл хлороформового розчину барбіталу (1—10 мг), додають 5 мл 0,125% розчину ацетату кобальту в безводному метанолі і 11 крапель ізопропіламіну. Через 3 хвилини вимірюють оптичну густину забарвленого розчину з допомогою фотоелектроколориметра «ФЕКН-54» (світлофільтр зелений № 5, кювета 20, 060 мм). Розчином для порівняння була суміш вказаних вище речовин без барбіталу.

Модифікований метод Кубіса і Лішкової з ацетатом кобальту та аміаком. В колбочку вносять 4 мл 0,125% розчину ацетату кобальту в безводному метанолі, додають 0,4 мл 1% розчину аміаку в метанолі, 5 мл метанольного розчину барбіталу (1—10 мг), а потім метанол до 10 мл. Через 45 хвилин вимірюють оптичну густину забарвленого у фіолетовий колір розчину з допомогою фотоелектроколориметра «ФЕКН-54» (світлофільтр зелений № 5, кювета 20, 060 мм). Як розчин для порівняння беруть суміш метанолу з розчином ацетату кобальту в метанолі й аміак.

Розрахунок вмісту барбіталу в досліджуваних пробах проводили за калібрувальними кривими, для побудови яких використовували барбітал, що відповідає вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання.

Результати визначення барбіталу в розчинах модифікованими нами методами, які базуються на реакції з ацетатом кобальту та ізопропіламіном, а також на реакції з ацетатом кобальту і аміаком, наведені в таблиці 1.

При статистичній обробці одержаних результатів ми визначали середнє арифметичне (\bar{X}), середнє квадратичне відхилення окремих результатів, або так звану «стандартну помилку» (σ), середнє квадратичне відхилення середнього арифметичного ($\sigma_{\bar{X}}$), точність методу (I_p), відносну помилку в % (A) та інтервал надійності (a).

Таблиця 1
Визначення барбіталу в чистому вигляді фотоелектроколориметричними методами

Взято на аналіз барбіталу		Знайдено барбіталу в мг фотоелектроколориметричними методами	
мг	мл	реакція з ацетатом кобальту та ізопропіламіном	реакція з ацетатом кобальту та аміаком
8	4	7,9	7,5
8	4	8,0	8,0
8	4	8,1	8,0
8	4	8,1	8,7
8	4	8,1	8,7
		$\bar{X} = 8,04, \sigma = 0,089, \sigma_{\bar{X}} = 0,039, I_p = 0,108, A = \pm 1,34\%$	$\bar{X} = 8,18, \sigma = 0,52, \sigma_{\bar{X}} = 0,23, I_p = 0,64, A = \pm 7,8\%$
		Інтервал надійності (a)—від 7,93 до 8,15 мг	Інтервал надійності (a)—від 7,54 до 8,82 мг

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать про те, що відносна помилка методу, який базується на реакції барбіталу з ацетатом кобальту і

ізопропіламіном, становить $\pm 1,3\%$, а відносна помилка методу визначення барбіталу з ацетатом кобальту і аміаком дорівнює $\pm 7,8\%$.

Згадані вище методи ми використали для визначення барбіталу в нижченнаведених сумішах з бромізовалом і амідопірином.

Барбіталу 0,3
Бромізовалу 0,2

Барбіталу 0,25
Амідопірину 0,2

Проведені нами дослідження показали, що бромізовал і амідопірин не дають забарвлення як з ацетатом кобальту й ізопропіламіном, так і з ацетатом кобальту та аміаком.

При визначенні барбіталу за модифікованим методом Маттсона і Гольта суміш розчиняли в хлороформі, а при визначенні вказаного препарату за модифікованим методом Кубіса і Лішкової — в метанолі.

Результати наших досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Порівняльна оцінка визначень барбіталу в сумішах різними методами

Склад суміші в г	Об'єм розчину після розчинення суміші	Взято на аналіз		Знайдено барбіталу			
				при застосуванні ацетату кобальту та ізопропіламіну		при застосуванні ацетату кобальту та аміаку	
		мг	мг	мг	%	мг	%
Барбіталу 0,3	100	3	9	8,7	96,6	—	—
	100	3	9	8,7	96,6	—	—
Бромізовалу 0,2	100	3	9	9,0	100,0	—	—
	100	3	9	8,6	95,5	—	—

$$\bar{X} = 8,75, \sigma = 0,173, \sigma_{\bar{X}} = 0,0865, I_p = 0,274, A = \pm 3,13\%,$$

$a =$ від 8,48 до 9,02 мг

Барбіталу 0,3	100	4	12	—	—	11,4	95
	100	4	12	—	—	11,0	91
Бромізовалу 0,2	100	4	12	—	—	11,4	95
	100	4	12	—	—	11,0	91

$$\bar{X} = 11,2, \sigma = 0,23, \sigma_{\bar{X}} = 0,115, I_p = 0,37, A = \pm 3,3\%,$$

$a =$ від 10,83 до 11,57 мг

Барбіталу 0,25	100	3	7,5	7,3	97,5	—	—
	100	3	7,5	7,4	98,6	—	—
Амідопірину 0,2	100	3	7,5	7,4	98,6	—	—
	100	3	7,5	7,2	96,0	—	—

$$\bar{X} = 7,325, \sigma = 0,096, \sigma_{\bar{X}} = 0,048, I_p = 0,15, A = \pm 2,08\%,$$

$a =$ від 7,17 до 7,47 мг

Барбіталу 0,25	100	4	10	—	—	10,4	104
	100	4	10	—	—	9,2	92
Амідопірину 0,2	100	4	10	—	—	9,2	92
	100	4	10	—	—	9,6	96

$$\bar{X} = 9,6, \sigma = 0,57, \sigma_{\bar{X}} = 0,285, I_p = 0,91, A = \pm 9,4\%,$$

$a =$ від 8,69 до 10,51 мг

ВИСНОВКИ

1. Наведена порівняльна оцінка визначення барбіталу в сумішах з бромізовалом і амідопірином за модифікованими методами Маттсона і Гольта та Кубіса і Лішкової.

2. Метод фотоелектроколориметричного визначення барбіталу, який базується на реакції з ацетатом кобальту і ізопропіламіном, більш точний (відносна помилка $\pm 1,3\%$), ніж метод фотоелектроколориметричного визначення цього препарату за реакцією з ацетатом кобальту і аміаком (відносна помилка $\pm 7,8\%$).

3. Показано, що барбітал можна визначати вказаними вище методами в сумішах з амідопірином і бромізовалом без розділення цих сумішей на їх компоненти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Н. Г. Тимофеева, Апт. дело, 5, 73 (1964).— 2. В. М. Колосова, Сборник трудов IV Всесоюзной конференции судебных медиков, Рига, 1962, 453.— 3. В. И. Лобанов, Апт. дело, 6, 45 (1964).— 4. S. Goldschmidt, W. Lamprecht, E. Helmreich, Hoppe-Seyler's Zeitschr. physiol. Chem., 292, 3, 125 (1953).— 5. C. O. Björkling, A. Berggren, B. Willman-Johnson, Journ. pharm. pharmacol., 11, 5, 297 (1959).— 6. T. L. Brown, Journ. pharmac. Sci., 52, 3, 274 (1963).— 7. W. Parr, Boll. chim. farmac., 63, 401 (1924).— 8. J. Raveitos, Brit. Journ. pharmacol. chemotherapy, 1, 210 (1946).— 9. J. Zwikker, Pharm. Weekbl., 68, 975 (1931).— 10. J. Kubis, N. Liškova, Časopis lek. českých, 93, 22, 602 (1954).— 11. R. Askewold, F. Loken, Scand. Journ. Clin. Lab. Invest., 8, 1 (1956).— 12. L. N. Mattson, W. L. Holt, Journ. Amer. pharm. Assoc. Sci. Ed., 38, 55 (1949).— 13. E. Pfeil, H. J. Goldbach, Hoppe-Seyler's Zeitschr. physiol. chem., 302, 263 (1955).— 14. S. Schenkel, H. Schwartz, D. Posnik, Exptl. med. Surgery, 11, 1, 54 (1953).— 15. B. Johnson, Svensk farmac. Tidsskr., 35, 659 (1931).

Надійшла 14.X 1965 р.

5

ФОТОЭЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАРБИТАЛА В СМЕСЯХ С БРОМИЗОВАЛОМ И АМИДОПИРИНОМ

В. И. ПОПОВА, В. Ф. КРАМАРЕНКО

РЕЗЮМЕ

Приведена сравнительная оценка фотоэлектроколориметрического определения барбитала двумя методами. Показано, что метод, базирующийся на реакции барбитала с ацетатом кобальта и изопропиламином, является более точным, чем метод, базирующийся на реакции с ацетатом кобальта и аммиаком. Указанные методы использованы для количественного определения барбитала в смесях с амидопирином и бромизловалом. Как амидопирин, так и бромизловал не мешают фотоэлектроколориметрическому определению барбитала.

МІКРОЕЛЕКТРОФОРЕЗ І ҚОЛЬОРОВА ІНДИКАЦІЯ АЛКАЛОЇДІВ НА ПАПЕРІ

А. М. ЄФІМЕНКО

(Кафедра фармакології Кримського медичного інституту, зав. кафедрою
проф. Н. С. Шварсалон)

Для виявлення алкалоїдів на папері при хроматографії та електрофорезі застосовуються загальні алкалоїдні реактиви — модифікований реактив Драгендорфа (1, 2) і реактив Вагнера (3). Реактив Драгендорфа при реакції з усіма алкалоїдами дає оранжеве забарвлення, а реактив Вагнера — жовте забарвлення на темно-коричневому фоні. Виходячи з того, що обидва забарвлення нестійкі, для фіксування точки розташування алкалоїду забарвлена пляму рекомендують обводити олівцем. Інші барвники, що дають темне, контрастне і стійке забарвлення, не є спільними для всіх алкалоїдів, а придатні лише для проявлення окремих речовин або кількох груп алкалоїдів (2).

Нами розроблений новий метод виявлення алкалоїдів на папері, який дає можливість забарвлювати більшість з них у темні, контрастні, і, що найважливіше, — в різні кольори. Як правило, забарвлення зберігається тривалий час і легко піддається фотографуванню.

Електрофорез алкалоїдів провадять на хроматографічному папері марки «М» розміром 4×33 см. Буфер вероналовий, pH 8,6, іонна сила 0,05, напруга 5—7 в/см, сила струму 0,1—0,15 ма/см. Кількість поділюваного розчину 0,02—0,05 мл. Розчини алкалоїдів наносять на зволожені буфером смужки. Тривалість досліду 2—3 години.

Після електрофорезу смужки висушують при 100° і піддають забарвленню. Проявлення алкалоїдів провадять у два етапи. Спочатку електрофорограми обприскують розчином йоду в йодиді калію (йодиду калію 4 г, йоду 2 г, води дистильованої 100 мл), потім, після незначного підсушування на повітрі, електрофорограми занурюють в розчин бромфенолсинього барвника (бромфенолсинього барвника 0,1 г, сульфату цинку 50 г, льодяної оцтової кислоти 50 г, води дистильованої до 1000 мл). Фіолетовий фон поступово знебарвлюється, а алкалоїди проявляються у вигляді темних плям різного забарвлення. Після знебарвлення фону барвник зливають, а смужки промивають дистильованою водою до більшого контрасту алкалоїдів. У вологому стані електрофорограми можна фотографувати при освітленні або у прохідному світлі.

Після проявлення алкалоїди набувають різного забарвлення (табл.) і залежно від кількості речовини — різних відтінків. Протягом години початковий колір злегка бліdnішає і іноді набуває іншої тональності. Це відбувається у процесі висихання електрофорограм. При зберіганні в сухому стані також може спостерігатися поступове послаблення забарвлення і зміна його відтінку.

За допомогою описаного методу ми визначали рухливість алкалоїдів. В електричному полі вони набувають різних за величиною зарядів і переміщуються на папері на різні відстані. Рухливість алкалоїдів при електрофорезі розрізняється досить чітко, навіть якщо вони належать до однієї групи (наприклад, атропін і скополамін, морфін і папаверин та ін.). Після забарвлення визначали розташування алкалоїду і встановлювали шлях, пройдений ним від лінії старту.

Пропонований метод забарвлення дав можливість встановити, що деякі алкалоїди при електрофорезі поділяються на складові частини. Таким способом встановлено, що платифілін і хініну гідрохлорид складаються з 2, а папаверин — з 3 продуктів розпаду (табл.). Ми виявили також, що пілокарпін при зберіганні у холодильнику на протязі міся-

Результати вивчення мікроелектрофорезу алкалоїдів, їх рухливості і забарвлення

Назва алкалоїду	Поділ на фракції	Шлях, пройдений в см	Колір		Збереженість забарвлення
			протягом 2 годин	через добу	
Атропіну сульфат .	—	14,0	Темно-фіолетово-сірий	Жовто-зелений	Кілька діб
Скополаміну гідробромід . .	—	10,3	Світло-фіолетово-сірий	—	10—15 хв.
Платифіліну гідротартрат . .	I—швидка II—повільна	13,0 11,5	Червоно-оранжевий → → червоний	Оранжевий	Кілька діб
Пахікарпіну гідроїодид . .	—	15,5	Коричнево-фіолетовий → → темно-коричневий	Коричнево-зелений	Необмежено довго
Пілокарпіну гідрохлорид .	—	8,8	Cіро-фіолетовий → жовто - фіолетовий → → жовто-зеленуватий	Фіолетово-червонуватий	Кілька діб
Морфіну гідрохлорид . . .	—	9,7	Бурій → жовто-зелений	Синьо-фіолетовий	»
Папаверину гідрохлорид .	I—швидка II—повільна III—стоить на місці	7,2 4,3 0	Червоно - коричневий → → світлішає	Світло-синій Жовто-зелений	»
Хініну гідрохлорид . . .	I—швидка II—повільна	8,6 5,6	Коричнево - зелений → → темно-зелений	Темно-зелений	Необмежено довго
Стрихніну нітрат .	—	9,4	Буро-жовтуватий	Світло-зелений	Кілька діб
Фізостигміну саліцилат . .	—	11,0	Рожевувато - коричневий → світлішає → голубий	Сірувато-фіолетовий	»

При метка. Стрихнін — 0,1% розчин, інші алкалоїди — 1% розчини. Градієнт потенціалу 5 в/см, час електрофорезу 2,5 години.

ця розщеплюється на 2 складові частини. У свіжому розчині такого поділу не спостерігається.

Розроблений нами метод виявлення алкалоїдів в поєданні з мікроелектрофорезом може бути використаний у фармацевтичних дослідженнях, у судовій хімії, при розділенні складних алкалоїдних сумішей і визначення їх складових компонентів, для документування результатів досліджень і т. д. Метод простий і робить можливим колючорове визначення різних алкалоїдів та їх фракцій на папері одним барвником.

ЛІТЕРАТУРА

- Г. К. Никонов, Аптечное дело, 2, стр. 64 (1957).— 2. Он же, Труды ВИЛАР, в. XI, стр. 400 (1959).— 3. М. Д. Шайкова, Судебная химия, М., 1959, стр. 199.

Надійшла 1.VII 1965 р.

МИКРОЭЛЕКТРОФОРЕЗ И ЦВЕТНАЯ ИНДИКАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ НА БУМАГЕ

А. М. ЕФИМЕНКО

РЕЗЮМЕ

Проявление алкалоидов на бумажных электрофорограммах производилось комбинированным методом: сначала их опрыскивали раствором йода в йодистом калии, а затем погружали в 0,01% раствор бромфенолсинего красителя с 5% раствором цинка сульфата и 5% раствором уксусной кислоты. Алкалоиды окрашиваются в различные цвета. Таким способом производилась дифференцировка алкалоидов. При этом установлено, что некоторые из них неоднородны и состоят из нескольких продуктов распада. Отдельные алкалоиды, а также их фракции обладают различной электрофоретической подвижностью.

МІКРОКРИСТАЛОСКОПІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ДІКАЙН ТА ІХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ЛІКАРСЬКИХ СУМІШЕЙ

Д. Ю. РОГОВСЬКИЙ

(Кафедра судової та аналітичної хімії Львівського медичного інституту,
зав. кафедрою В. П. Крамаренко)

Широке застосування дикайну в лікарській практиці та його висока токсичність вимагають надійної ідентифікації цього препарату. Реакції ідентифікації дикайну, описані в літературі (3, 5, 9), мало-специфічні, мікрокристалоскопічні реакції (10, 12) наведені без кристалоптичних констант, а інші не перевірені при аналізі лікарських сумішей (6).

Метою нашої роботи було розробити специфічні та чутливі реакції на дикайну і застосувати їх при дослідженні лікарських сумішей.

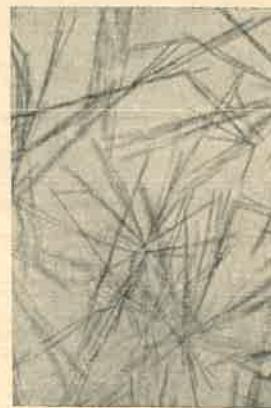
Нами була перевірена здатність дикайну давати кристалічні осади з рядом реактивів: мінеральними та органічними кислотами, роданідними комплексами металів, йодними комплексами, розчинами солей хрому, важких металів та ін. В результаті проведених дослідів нами розроблені реакції на дикайну з роданідними комплексами (2, 11) марганцю, нікелю, кадмію; розчинами амонію роданіду, калію роданіду, калію біхромату, калію йодиду, калію броміду та натрію нітрату.



Мікрофото 1. Продукт реакції дикайну з насиченим розчином роданіду амонію.



Мікрофото 2. Продукт реакції дикайну з 50% розчином роданіду калію.



Мікрофото 3. Продукт реакції дикайну з роданідним комплексом нікелю.



Мікрофото 4. Продукт реакції дикаїну з роданідним комплексом кадмію.



Мікрофото 5. Продукт реакції дикаїну з 20% розчином калію йодиду.

Реакції проводяться на предметних стеклах шляхом з'єднання краплі реактиву з краплею розчину дикаїну. Через 5—10 хвилин випадають кристалічні осади. Кристалооптичні константи продуктів реакцій (кут погасання, знак видовження, показники заломлення, двозаломлення), наведені в таблиці, визначалися на поляризаційному мікроскопі за методиками, описаними в літературі (1). В таблиці також наведені гранична концентрація та відкривальний мінімум дикаїну у вказаних реакціях.

Незважаючи на те, що інші речовини із зазначеними реактивами також утворюють кристалічні осади, встановлені кристалооптичні константи роблять реакції специфічними, так як вони відрізняються від кристалооптических констант продуктів реакцій інших речовин з даними реактивами (7).

Кристалооптична характеристика продуктів реакції дикаїну з реактивами

Склад реактиву	Форма кристалів	Кристалооптичні константи				Відкривальний мінімум (в г)	Гранична концентрація	
		кут погасання	знак видовження	показники заломлення	двозаломлення			
				п ^р	п ^г			
Насичений розчин амонію роданіду .	голки	прямий	позитивний	1,591	1,716	0,125	23	1 : 869
50% розчин калію роданіду . . .	голки	»	»	1,588	1,722	0,134	3,8	1 : 5262
Роданідний комплекс марганцю . . .	голки	»	»	1,588	1,714	0,126	16	1 : 1250
Роданідний комплекс нікелю	»	»	»	1,589	1,716	0,127	17	1 : 1176
Роданідний комплекс кадмію	пластинки	»	»	1,615	1,706	0,091	4	1 : 5000
<i>Розчини</i>								
калію броміду 50%	пластинки	»	»	1,606	1,706	0,100	7	1 : 2857
калію йодиду 20%	»	»	»	1,618	1,730	0,112	13	1 : 1538
натрію нітрату 30%	»	»	»	1,582	1,698	0,116	10	1 : 2000
калію біхромату 10%	голки	»	»	1,612	1,728	0,116	19	1 : 1052

Ми перевірили можливість ідентифікації дикаїну вказаними реакціями в лікарських сумішах. Для аналізу були взяті суміші з дикаїном, які найбільш часто зустрічаються в аптечній практиці та описані в літературі (4, 8).

- | | |
|---|---|
| 1. Розчину резорцину 1% 10,0
Розчину адреналіну 0,1% 10 крапель
Дикаїну 0,025 | 7. Анетезину 3,0
Дикаїну 0,5
Ментолу 0,05
Ефіру 6,0
Спирту 96° 3,0
Хлороформу 1,0
Води дистильованої 1,0 |
| 2. Дикаїну 0,025
Розчину адреналіну 0,1% 8 крапель
Розчину борної кислоти 2% 10,0 | |
| 3. Цинку сульфату 0,05
Дикаїну 0,025
Розчину борної кислоти 2% 10,0 | 8. Ментолу 0,1
Дикаїну 0,05
Борної кислоти 0,2
Ефедрину 0,3
Розчину адреналіну 0,1% 1,0
Вазелінового масла 5,0
Вазеліну 5,0 |
| 4. Розчину резорцину 1% 10,0
Цинку сульфату 0,03
Борної кислоти 0,25
Дикаїну 0,025 | |
| 5. Розчину хініну гідрохлориду 0,5%
10,0
Дикаїну 0,025 | 9. Дикаїну 0,01
Новокаїну 0,02
Анетезину 0,05
Масла какао 2,0 |
| 6. Ментолу 0,25
Дикаїну 0,05
Анетезину 0,1
Спирту 70° 10,0 | |

Для відкриття дикаїну в лікарській суміші 1 придатні всі реакції, наведені в таблиці, а також реакція з стифніовою кислотою.

Для відкриття дикаїну в суміші 2 можна використати реакції з фероціанідом калію, калію бромідом, калію йодидом, натрію нітратом, калію біхроматом і стифніовою кислотою.

Для ідентифікації дикаїну в лікарських сумішах 3, 4 придатні реакції з розчином калію броміду, калію йодиду, натрію нітрату, калію біхромату і стифніової кислоти.

В лікарській суміші 5 дикаїн найкраще ідентифікувати реакціями з роданідним комплексом кадмію, розчином калію броміду й калію йодиду.

Відкриття дикаїну в очних краплях (суміші 1—5) проводиться шляхом з'єднання на предметному склі краплі аналізованої суміші з краплею реактиву.

Для відкриття дикаїну в сумішах, що містять ментол, анетезин, спирт, ефір, хлороформ, вазелін, його слід попередньо ізолювати за нижчеописаною методикою. Зокрема, для відкриття дикаїну в сумішах 6, 7 беруть 1 мл суміші, випаровують органічний розчинник (спирт, хлороформ, ефір), додають 1—2 мл води, профільтровують і з фільтратом проводять реакції. При такій попередній обробці для відкриття дикаїну в зазначених сумішах придатні всі наведені в таблиці реакції.

Для аналізу суміші 8, 9 2—3 г мазі або 1—2 супозиторії переносять в колбу, додають 5 мл води і нагрівають на водяному огрівнику до повного розтоплення. Потім сплав охолоджують і фільтрують через вату. У фільтраті відкривають дикаїн. Всі реакції, наведені в таблиці, дають позитивні результати.

В И С Н О В К И

1. Розроблені мікрокристалоскопічні реакції на дикаїн. Визначені кристалооптичні константи продуктів реакцій дикаїну з роданідними комплексами марганцю, нікелю, кадмію; розчинами амонію роданіду, калію біхромату, калію йодиду, калію броміду, калію нітрату.

2. Показана можливість відкриття дикаїну в складних лікарських сумішах: очних краплях, розчинах, мазях і супозиторіях — за допомогою вищезгаданих реакцій.

3. Розроблені реакції можуть бути рекомендовані в практику роботи контрольно-аналітичних та судовохімічних лабораторій для відкриття дикаїну в лікарських формах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Г. Б. Бокий, Иммерсионный метод, М., 1948.—2. С. Е. Буркат, Аптечное дело, 3, 26 (1956).—3. Государственная фармакопея СССР, IX издание, Медгиз, М., 1961.—4. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, М., 1958.—5. Я. М. Перельман, Анализ лекарственных форм, Л., 263, 1961.—6. В. Т. Позднякова, Фармацевтичн. журнал, 3, 41 (1962).—7. В. Т. Позднякова, Д. Ю. Роговский, там же, 6, 53 (1963).—8. Там же, 4, 89 (1959).—9. П. Д. Шварцман, там же, 1, 64 (1961).—10. М. Д. Швайкова, Судебная химия, М., 1959, 263.—11. W. F. Withmoe, C. A. Wood, Mikrochemie, 27, 4, 249 (1939).—12. F. Аппенлінк, Schema zur mikrochemischen Identifikation von Alkaloiden, Amsterdam, 1934.

Надійшла 9.VII 1965 р.

МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДИКАИН И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СМЕСЕЙ

Д. Ю. РОГОВСКИЙ

РЕЗЮМЕ

Разработаны микрокристаллоскопические реакции на дикаин, определены кристаллооптические константы продуктов реакций дикаина с роданидными комплексами марганца, никеля, кадмия, растворами роданида аммония, бихромата, йодида и бромида калия, нитрита натрия.

Показана возможность открытия дикаина в лекарственных смесях: глазных каплях, мазях, суппозиториях — при помощи микрокристаллоскопии и кристаллооптики.

ЕЛЕКТРОХІМІЧНИЙ МЕТОД ВІДІЛЕННЯ РТУТИ З БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

І. П. МАРЕНИЧ, О. А. ЩЕРБИНА

(Кафедра судової та неорганічної хімії Запорізького фармацевтичного інституту)

У судовохімічній практиці виділення і відкриття отруйних металів, а також миш'яку і стибію пов'язане з попереднім руйнуванням або мінералізацією органічних речовин об'єкту з метою переведення комплексних сполук металів з білками в стан іонів з наступним визначенням їх по ходу судовохімічного аналізу.

Для мінералізації органічних речовин запропоновано ряд методів «сухого» та «мокрого» спалювання. «Сухі» методи спалювання органічних речовин та сплавлення їх з сумішшю карбонату та нітрату натрію дозволяють повністю зруйнувати органічні речовини об'єкту дослідження; «мокрі» методи мінералізації (хлором в кислому та лужному середовищах, сірчаною та азотною кислотами, нітратом амонію та сірчаною кислотою і інші) не забезпечують повного руйнування органічних речовин. Методи і «мокрого», і «сухого» спалювання громіздкі та потребують багато часу на виконання. Крім того, мінералізація тим або іншим способом супроводжується значними втратами окремих катіонів. Так, при «сухій» мінералізації майже повністю втрачається ртуть. Значні втрати цієї отрути мають місце і при мінералізації органічних речовин «мокрими» методами. Так, за даними

М. Д. Швайкової та А. А. Васильєвої (1) втрати ртуті при руйнуванні органічних речовин сірчаною та азотною кислотами, сірчаною кислотою та нітратом амонію, сірчаною кислотою та пергідролем досягають 92—99%. Мають місце втрати й інших отрут. Наприклад, втрати миш'яку дорівнюють 30—60%, олова — 28—65%, марганцю — 30%, хрому — 70% і т. д. (2). Ці втрати пов'язані як з процесом мінералізації органічних речовин, так і з наступними операціями по ходу судовохімічного дослідження (осадженням, фільтруванням, розчиненням та ін.).

Весь процес мінералізації органічних речовин наступного розділення та визначення катіонів потребує значної затрати часу (блізько 72 робочих годин).

Зазначені вище від'ємні сторони загального ходу судовохімічного дослідження катіонів поставили перед судовими хіміками завдання по розробці дробних методів визначення катіонів, виділених з біологічного матеріалу.

Нині дробні методи аналізу катіонів при судовохімічних дослідженнях розроблені для ртуті (3—6), миш'яку (7), свинцю (8), цинку (9, 10). Однак застосування цих методів не виключає попередньої повної або часткової мінералізації біологічного матеріалу.

В останній час для аналізу катіонів в аналітичній хімії широко застосовуються електрохімічні методи аналізу: електроваговий, електрооб'ємний, полярографічний та ін. (11—15). Окрім електрохімічні методи дають можливість за короткий час диференційовано визначити і якісно, і кількісно наявність тих або інших катіонів. Ці методи визначення досить прості і потребують нескладної апаратури. При судовохімічних дослідженнях один з електрохімічних методів — електродіаліз — успішно застосовувався для виділення алкалоїдів з біоматеріалу.

Робіт по застосуванню методу електродіалізу для виділення та визначення ртуті в біологічному матеріалі при судовохімічних дослідженнях без попереднього розкладу органічних речовин в доступній нам літературі не знайдено. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету перевірити можливість електрохімічного, якісного і кількісного визначення ртуті в біоматеріалі без попереднього руйнування його. При цьому ми вважали, що комплексні сполуки важких металів з органічними і особливо білковими речовинами у відповідному середовищі, при відповідних напрузі та силі струму підлягають розпаду, а катіон або переходить в катодний простір, або осаджується на катоді. Підбираючи умови (напругу, силу струму, середовище, час та ін.), кількісно можна виділити на катоді як всі катіони, що знаходяться в об'єкті, так і окремі з них.

Вибір біологічного матеріалу, що вміщує ртуть, як об'єкту нашого дослідження пояснюється великими втратами ртуті при судовохімічних дослідженнях загальноприйнятими методами, а також токсикологічним значенням її сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Електродіаліз проводився в діалізаторі, виготовленому з органічного скла, розміром $8 \times 8 \times 5$ см, з двома напівпрониклими целофановими перегородками. Об'єм міжелектродного простору — 80 мл, катодного та анодного — 40 мл. Анодами служили вугільні стержні («для спектрального аналізу»), катодом — платинові пластинки. Для підвищення чутливості з платинового катода ртуть переводили повторним електродіалізом на платиновий дротик. Як електроліт при електродіалізі застосовували 0,2 н. розчин азотної кислоти, а при повтор-

ному електродіалізі — катодну рідину. Ртуть, осаджена на платиновому дротику, розчинялась в 0,01 мл концентрованої азотної кислоти з наступним промиванням дротика двічі по 0,01 мл концентрованої азотної кислоти. Надлишок кислоти видаляли випарюванням на водяному огрівнику досуха. Залишок розчиняли в 0,01 мл дистильованої води. Ртуть визначали за методом Н. А. Павловської (6), що ґрунтуються на осадженні катіона ртути за допомогою одногідистої міді у вигляді комплексної сполуки. Чутливість методу 0,25 μg . Для кількісного визначення ртути за цим методом ми обмежили площею, що займає крапля, шляхом просочування фільтрувального паперу парafіном за допомогою штампа. Розмір незапарафінованої ділянки паперу обмежувався колом діаметром 8 мм. Досліджуваний розчин (0,05 та 0,25 мл) наносили на попередньо просочену сусpenзією одно-гідистої міді ділянку незапарафінованого фільтрувального паперу. Одержане забарвлення порівнювали із стандартною шкалою, яку готовували з розчинів ртути дихлориду з вмістом (в перерахунку на металічну) від 2 до 20 μg в 1 мл (інтервал 1 μg). Обмеження площи крапельної реакції підвищило чутливість її та дозволило кількісно визнати 0,1 μg ртути в 1 мл.

Для того щоб визначити оптимальні умови переходу ртути в катодний простір та осадження її на катоді, ми спочатку вивчили залежність кількості виділеної ртути від напруги та часу на розчинах ртути дихлориду.

Враховуючи те, що ртуть у біологічному матеріалі може знаходитись у вигляді досить стійких сполук з органічними речовинами і для їх розкладу буде потрібна значна перенапруга на електродах, у деяких дослідах ми навмисне застосували велику перенапругу. Результати проведених досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Кількість ртути, виділеної на катоді,
в залежності від часу і напруги

Напруга (у в)	Час (у год.)	Кількість ртути в μg	
		взято	знайдено
1,2	2	40	18
1,2	4	40	20
2	2	40	22
2	4	40	24
3	2	40	36
3	4	40	36
6	2	40	38
6	4	40	38
6	2	20	18
3	2	20	17

Примітка. Наведені дані є середніми з трьох визначень.

Матеріалі ми прийняли такі параметри електродіалізу: напруга — 3—6 в, сила струму — 0,75 а/дм², час — 2 години, середовище — 0,2 н. розчин азотної кислоти. Біологічний матеріал (подрібнена печінка трупа) в кількості 50 г змішували з 0,2 мл 0,001 мол розчину ртути дихлориду і настоювали на протязі 24 годин. Після 24 годин отруений біоматеріал змішували з 2 н. розчином азотної кислоти і доводили до загального об'єму — 80 мл. Кількість 2 н. розчину азотної кислоти додавали з таким розрахунком, щоб в суміші концентрація її була приблизно 0,24. Суміш поміщали в міжелектродний простір і проводили електродіаліз в параметрах, що указані вище. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Наведені в табл. 1 дані вказують, що кількість осадженої на катоді ртути знаходиться в певній залежності від часу та напруги. При напрузі 1,2 в кількість визначені ртути при 2-годинному електродіалізі становить 36%, а при 4-годинному — 50%. При напрузі 2 в і 2-годинному електродіалізі кількість визначені ртути збільшилась до 55%, а при 4-годинному — до 60%.

Підвищення напруги до 3 та 6 в при тривалості процесу від 2 до 4 годин сприяє збільшенню кількості визначені ртути до 90—95%.

Для виділення та визначення ртути в отруєному біологічному матеріалі ми прийняли такі параметри електродіалізу: напруга — 3—6 в, сила струму — 0,75 а/дм², час — 2 години, середовище — 0,2 н. розчин азотної кислоти. Біологічний матеріал (подрібнена печінка трупа) в кількості 50 г змішували з 0,2 мл 0,001 мол розчину ртути дихлориду і настоювали на протязі 24 годин. Після 24 годин отруений біоматеріал змішували з 2 н. розчином азотної кислоти і доводили до загального об'єму — 80 мл. Кількість 2 н. розчину азотної кислоти додавали з таким розрахунком, щоб в суміші концентрація її була приблизно 0,24. Суміш поміщали в міжелектродний простір і проводили електродіаліз в параметрах, що указані вище. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Кількість ртуті, виділеної з отруєного біоматеріалу

Об'єкт дослідження	Вага об'єкту (в г)	Напруга (у в)	Додано ртуті в $\mu\text{г}$	Знайдено ртуті	
				в г	в %
Печінка	50	3	40	30	75
»	50	3	40	28	70
»	50	3	40	30	75
»	50	6	40	34	85
»	50	6	40	32	80
»	50	6	40	34	85

Як видно з даних таблиці 2, 2-годинний електродіаліз попередньо отруєного біоматеріалу при напрузі 3 в дозволяє визначити 70—75% ртуті, а при напрузі 6 в — 80—85%.

Одержані результати послужили основою для перевірки методу при дослідженні внутрішніх органів тварин, отруєних ртуттю. Для цього було отруено 6 пацюків внутрішньочеревним введенням 2% розчину ртуті дихлориду по 1 мл на тварину. Смерть тварин наставала через 1—1,5 годин. Внутрішні органи (печінка та нирки) зважували, ретельно подрібнювали і змішували з 0,2 н. розчином азотної кислоти. Суміш доводили до об'єму 80 мл і піддавали електродіалізу на протязі 2 годин при напрузі 6 в. Одержані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3
Кількість ртуті, визначенеї у внутрішніх органах отруєних тварин

Вага тварин (у г)	Вага органів (у г)	Кількість введеного ртуті (в мг)	Знайдено ртуті	
			в мг	в %
325	11,5	14,8	1,1	7,5
281	10,0	14,8	1,3	9,0
340	12,2	14,8	1,0	7,0
315	10,8	14,8	1,1	7,5
258	9,7	14,8	1,4	9,5
301	10,5	14,8	1,2	8,0

Дані, наведені в таблиці 3, свідчать про те, що за допомогою електродіалізу можна ізолятувати ртуть з біологічного матеріалу без попереднього його руйнування. При цьому в печінці та нирках отруєної тварини вдається виявити 7—9% ртуті від загальної кількості її, введеної в організм. Кількість ртуті, що залишилась в інших органах та крові тварин, ми не визначали.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені умови виділення ртуті електродіалізом з чистих речовин. Метод дає можливість визначити 90—95% ртуті.
2. Показана можливість виділення ртуті за допомогою електродіалізу з попередньо отруєного біологічного матеріалу. При цьому вдається виділити 80—85% ртуті.
3. Показана можливість виділення ртуті за допомогою електродіалізу з внутрішніх органів (печінки, нирок) отруєних тварин без попереднього розкладу біологічного матеріалу. При цьому вдається виділити 7—9% ртуті від загальної кількості її, введеної в організм.
4. Удосконалено метод Н. А. Павловської для кількісного та якісного визначення ртуті. Метод дозволяє визначити 0,1 $\mu\text{г}$ ртуті в 1 мл.

ЛІТЕРАТУРА

1. М. Д. Швайкова, А. А. Васильєва, Аптечное дело, 1, 46 (1953).—
2. М. Д. Швайкова, Судебная химия, Медгиз, 308, 323, 349, 352 (1959).—
3. Н. Г. Полежаев, Гигиена и санитария, 5, 37 (1946).— 4. А. Ф. Рубцов, Труды государственного научно-исследовательского института судебной медицины, 235 (1949).— 5. М. Д. Швайкова, А. А. Васильева, Аптечное дело, 5, 23 (1955).—
6. Н. А. Павловская, там же, 5, 24 (1954); 1, 25 (1956).— 7. Методическое письмо Главного судебномедицинского эксперта по дробному обнаружению и определению мышьяка при судебнохимических исследованиях, М., 1956.— 8. Методическое письмо Главного судебномедицинского эксперта по дробному обнаружению и определению свинца при судебнохимических исследованиях, М., 1956.— 9. Методическое письмо Главного судебномедицинского эксперта по изолированию, обнаружению и определению цинка при судебнохимических исследованиях, М., 1956.— 10. Методическое письмо Главного судебномедицинского эксперта о хроматографическом выделении, обнаружении и определении цинка при судебнохимических исследованиях трупного материала, М., 1963.— 11. Труды совещания по электрохимии, М., 1953.— 12. Н. Г. Алимарин, Н. М. Петровова, Журнал аналитической химии, 1, 11 (1953).— 13. G. Nogwitz, Metallurgia, 47, 281 (1953).— 14. P. Delahay, New instrumental methods in electrochemistry, New York, 1954.— 15. Г. В. Юнг, Инструментальные методы химического анализа, ГХИ, М., 1960.

Надійшла 3.VI 1965 р.

ЕЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ РТУТИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

И. А. МАРЕНІЧ, А. А. ЩЕРБИНА

РЕЗЮМЕ

Изучена возможность применения метода электродиализа для выделения ртути из биологического материала без предварительного разрушения органических веществ.

Метод позволяет выделять качественно и количественно обнаруживать 80—85% ртути в предварительно отравленном биологическом материале и 7—9% в печени и почках отравленного животного (от общего количества введенной ртути в организме).

Условия: электролит — 0,2 н. раствор азотной кислоты, напряжение — 6 в, сила тока — 0,75 а, время — 2 часа.

ДО ВИХОДУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР Х ВИДАННЯ

М. М. БУШКОВА, Л. І. РАПАПОРТ, Ц. І. ШАХ, Т. В. КОВАЛЬЧУК,
Г. В. ВЕРЗІНА

(Центральна науково-дослідна аптечна лабораторія ГАПУ МОЗ УРСР)

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Зразу ж після виходу у світ у 1961 р. Державної фармакопеї СРСР IX видання Фармакопейний комітет розпочав роботу по підготовці нового, Х видання фармакопеї. З 1964 року в цю роботу включилось багато науково-дослідних та учебних закладів Радянського Союзу.

Наукові працівники, які беруть участь в роботі по складанню нового видання фармакопеї, критично переглядають всі загальні фармакопейні статті, а також статті на окремі препарати. Фармакопейний комітет разом з Фармакологічним комітетом затвердили номенклатурний список фармацевтичних препаратів і з метою уніфікації побудови фармакопейних статей розробили макет на хіміко-фармацевтичні та галенові препарати.

Колективу співробітників Центральної науково-дослідної аптечної лабораторії ГАПУ МОЗ УРСР доручено розробити проекти статей для ДФ Х на ряд неорганічних і органічних фармацевтичних препара-

тів, а також на деякі лікарські форми (таблетки, ін'екційні розчини). Для виконання цього завдання ми перевіряли якість 4—5 серій досліджуваних препаратів за фармакопеями: СРСР IX видання, США XVI видання, Британською 1963 р., Німецької Демократичної Республіки 1964 р., Французькою 1965 р., за проектом Міжнародної фармакопеї 1964 р. і за відповідними ГОСТами. При цьому ми брали до уваги і найновіші літературні дані по синтезу і аналізу препаратів, а також зауваження заводів, що виробляють препарати, і контрольно-аналітичних лабораторій аптекоуправлінь. На основі критичних порівнянь літературних даних і результатів експериментальних перевірок були складені проекти статей для Державної фармакопеї СРСР X видання.

Розробляючи зазначені проекти, ми додержувались думки, що якість фармацевтичних препаратів, які будуть прийняті ДФХ, повинна бути не нижча, а в ряді випадків вища якості закордонних препаратів. Цим і пояснюється те, що до якості деяких фармацевтичних препаратів нами ставилися більш високі вимоги, у порівнянні з ДФ IX.

У цьому повідомленні ми наводимо матеріали до проектів статей на саліцилову кислоту та її похідні: натрію саліцилат, ацетилсаліцилову кислоту в порошку і в таблетках, натріеву сіль *n*-аміносаліцилової кислоти в порошку і в таблетках.

Молекулярна вага для всіх препаратів була вирахувана за таблицею міжнародних атомних вагів 1961 р.

В описання властивостей деяких препаратів внесені зміни або доповнення. Наприклад, якщо в ДФ IX зазначено, що ацетилсаліцилова кислота слабокислого запаху, то за проектом статті для ДФ Х вона повинна бути без запаху або мати слабокислий запах, тобто без відчутних ознак розкладу. У проекті на натріеву сіль *n*-аміносаліцилової кислоти вказано, що розчини препарату легко окислюються і при цьому буріють, хоч у ДФ IX ці дані наведені не були.

У проектах статей значно розширені відомості про розчинність препаратів. У ДФ Х, як і у ДФ IX, для більшості препаратів вони будуть орієнтовними. Результати експериментальної перевірки розчинності однієї частини препарату в різних розчинниках при температурі 20°, а також орієнтовні позначення розчинності наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Розчинність саліцилової кислоти та її похідних в різних розчинниках

Найменування	Розчинники				
	вода	спирт 90°	хлороформ	ефір	глицерин
Саліцилова кислота	Малорозчинна (650 ч.)	Легкорозчинна (3 ч.)	Важкорозчинна (54 ч.)	Легкорозчинна (4,5 ч.)	
Натрію саліцилат	Дуже легко розчинний (1 ч.)	Розчинний (13 ч.)		Нерозчинний	Легкорозчинний (4 ч.)
Ацетилсаліцилова кислота	Малорозчинна (500 ч.)	Легкорозчинна (6 ч.)	Розчинна (17 ч.)	Розчинна (20 ч.)	
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат	Легкорозчинний (2 ч.)	Важкорозчинний (50 ч.)			

При визначені ідентичності препаратів ДФ IX рекомендує брати великі наважки, що призводить не тільки до втрати значної кількості препарату, але в деяких випадках і до зменшення чіткості реакцій. Як приклад можна навести ідентифікацію саліцилової кислоти. Застосовувати рекомендовану ДФ IX методику, за якою

0,5 г препарату розчиняють в 10 мл води при нагріванні, недоцільно, так як 0,5 г саліцилової кислоти не розчиняється в 10 мл води навіть при кип'ятінні.

З метою збільшення чіткості реакцій ідентичності в проекти деяких статей внесені зміни в техніку проведення цих реакцій. Так, для ідентифікації ацетилсаліцилової кислоти в таблетках за ДФ IX до порошку розтертих таблеток слід додати розчин формальдегіду в сірчаній кислоті і при нагріванні визначити оцтову кислоту за запахом. При цьому передбачалось, що при нагріванні в першу чергу виділятиметься формальдегід, а потім відчуватиметься запах оцтової кислоти, але не врахувалось, що разом з формальдегідом частково або повністю буде звітрюватись і оцтова кислота. В проекті цієї статті ми запропонували для проведення даної реакції до порошку розтертих таблеток додавати 5—6 крапель концентрованої сірчаної кислоти і 1—2 краплі води. При цьому суміш нагрівається, а ацетилсаліцилова кислота гідролізується з виділенням оцтової кислоти, яку легко визначити за запахом. Лише після цього до рідини додають 1—2 краплі формальдегіду, який взаємодіє з виділеною саліциловою кислотою з утворенням ауринового барвника.

У проектах статей на деякі препарати пропонуються додаткові реакції ідентичності. Зокрема, для натрієвої солі *n*-аміносаліцилової кислоти ДФ IX наводить реакції з розчином заліза III-хлориду, діазотування та визначення іонів натрію. Так як перша і друга реакції групові, ми вважали за доцільне включити в проект статті визначення відношення оптических густин 0,001% водного розчину препарату при максимумах вирання 265 і 299 м μ . В Американській та Британській фармакопеях ці визначення рекомендовано проводити в присутності буферних розчинів або розчинів лугу. Наши експерименти показали, що таке визначення можна проводити і без додавання зазначених речовин.

При складанні проектів статей особливу увагу було звернено на реакції чистоти препаратів. Слід зауважити, що ДФ IX в цьому відношенні в більшості випадків ставить суверіші вимоги, ніж фармакопеї інших країн. Для ілюстрації цього положення в табл. 2 наводимо вимоги, що ставляться різними фармакопеями до вмісту домішок у препаратах.

Таблиця 2

Порівняльні дані вимог різних фармакопей до вмісту домішок
в досліджуваних препаратах

Препарати	Фармакопеї				
	СРСР IX вид.	США XVI вид.	Британська 1963 р.	Міжна- родна 1964 р.	Фран- цузька 1965 р.
<i>Допустимі домішки хлоридів</i>					
Саліцилова кислота	0,004	0,014	—	0,014	0,01
Натрію саліцилат	0,004	—	0,035	0,035	0,01
Ацетилсаліцилова кислота	0,004	0,014	—	0,042	—
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат	0,005	0,042	—	0,007	—
<i>Допустимі домішки сульфатів</i>					
Саліцилова кислота	0,02	0,02	—	—	0,015
Натрію саліцилат	0,02	—	0,06	0,12	0,015
Ацетилсаліцилова кислота	0,02	0,0385	—	0,15	—
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат	0,05	—	—	0,024	—
<i>Допустимі домішки важких металів</i>					
Саліцилова кислота	0,001	0,002	—	—	0,002
Натрію саліцилат	0,001	0,002	0,0002	0,002	0,002
Ацетилсаліцилова кислота	0,001	0,001	0,001	0,001	—
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат	0,001	0,003	0,0005	0,001	0,002

Методики визначення домішок у досліджуваних препаратах за різними фармакопеями майже аналогічні. Проте визначення хлоридів і сульфатів в ацетилсаліциловій кислоті за Фармакопею США та проектом Міжнародної фармакопеї проводиться у більш суворих умовах, ніж за ДФ IX. Так, згідно з вимогами Американської та Міжнародної фармакопей ці домішки визначають у фільтраті, одержаному після кип'ятіння розчину, а не у фільтраті після збовтування препарату з водою без нагрівання, як це пропонує ДФ IX.

При експериментальній перевірці обох методів виявилось, що за ДФ IX хлоридів знайдено 0,001%, сульфатів — 0,005%, а за методикою закордонних фармакопей — хлоридів 0,0025%, сульфатів — 0,0125%. У зв'язку з цим в проекті статті для ДФ X ми рекомендуємо визначати хлориди та сульфати у фільтраті після попереднього кип'ятіння розчину.

В натрієвій солі *n*-аміносаліцилової кислоти Фармакопея Німецької Демократичної Республіки (7) передбачає визначення речовин, здатних відновлюватися. В проекті статті для ДФ X нами включено таке ж визначення, оскільки на одній із стадій синтезу препарату застосовується сильний відновник амонію сульфід *.

Різні фармакопеї по-різному пропонують визначати домішки заліза в саліциловій кислоті. Так, за ДФ IX їх визначають після мінералізації препарату вологим спалюванням. Міжнародна і Британська фармакопеї визначають домішки заліза без попередньої мінералізації його шляхом збовтування препарату з водою, причому залишок після випарювання повинен бути безбарвним. Проте наші досліди показали, що і при відсутності домішка заліза залишок після випарювання розчину має бурувату кайму, що, очевидно, зв'язано з частковим розкладом препарату. На нашу думку, метод визначення заліза за Британською і Міжнародною фармакопеями недостатньо обґрунтований, у зв'язку з чим нами рекомендована методика, прийнята ДФ IX.

Далі ми перейшли до перевірки існуючих методів кількісного визначення досліджуваних препаратів.

За ДФ IX кількісне визначення ацетилсаліцилової кислоти проводять титруванням спиртового розчину препарату лугом. Фармакопеї інших країн пропонують омиляти ацетилсаліцилову кислоту надлишком лугу, який відтитровують кислотою. Перший метод кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти менш придатний, так як при прямому титруванні препарату лугом відбувається розігрівання суміші, а це призводить до часткового гідролізу та до завищених результатів. Для усунення гідролізу ДФ IX пропонує проводити весь дослід при температурі не вище 20°.

Нами уточнені умови визначення і запропоновано перед титруванням спиртовий розчин препарату охолоджувати до 8—10°, що запобігає нагріванню розчину при титруванні вище 20° і забезпечуватиме одержання задовільних і відтворних результатів.

Для натрію саліцилату та натрієвої солі *n*-аміносаліцилової кислоти в літературі наведені різні методи кількісного визначення. Деякі з них ґрунтуються на реакціях витіснення і полягають в титруванні препаратів кислотою в присутності органічних розчинників при індикаторі метиловому оранжевому (1), змішаному індикаторі (2) або при бромфеноловому синьому (3, 4). Для кількісного визначення параміносаліцилату натрію також пропонуються броматометричний, йодхлорометричний, аргентометричний та куприметричний методи (5). При експериментальній перевірці більшості цих методів ми встановили, що найзручнішим є ацидиметричний метод, але рекомендоване в

* Амонію сульфід слід визначати окремо, оскільки при визначенні *n*-амінофенолу з допомогою калію йодату він не окислюється.

літературі титрування у двофазній системі утруднює визначення еквівалентної точки.

З робіт М. А. Ізмайлова та його співробітників (6) відомо, що солі органічних кислот титуються кислотами в безводних розчинниках, здатних подавляти дисоціацію кислоти, що виділяється, і тим самим усувати її вплив на індикатор. Експериментальна перевірка цього методу дала задовільні і добре відтворні результати кількісного визначення натрію саліцилату при титруванні в спирто-ацетоновому середовищі розчином соляної кислоти в метанолі в присутності тимолового синього, як індикатора. Ця методика введена нами в проект статті для ДФ Х. При застосуванні даного методу для кількісного визначення натрієвої солі *n*-аміносаліцилової кислоти нами були одержані завищені результати. Очевидно, це звязано з тим, що в зазначених умовах частково титрується й аміногрупа. Задовільні результати були одержані при кількісному визначенні препарату з додаванням формаліну, який блокує аміногрупу. Визначення проводили за нижче-наведеною методикою.

Близько 0,25 г (точна наважка) попередньо висушеного препарата розчиняють в 10 мл нейтралізованої за тимоловим синім суміші (5 мл метилового спирту, 4 мл ацетону і 1 мл формаліну) і титують 0,1 н. розчином соляної кислоти в метанолі до переходу жовтого забарвлення в рожеве.

1 мл 0,1 н. розчину соляної кислоти відповідає 0,01751 г препарата, якого в перерахунку на суху речовину повинно бути не менше ніж 99 %.

Ця методика також введена нами в проект статті для ДФ Х на пара-аміносаліцилат натрію.

Методи кількісного визначення, запропоновані в проектах статей для ацетилсаліцилової кислоти і натрієвої солі *n*-аміносаліцилової кислоти, можуть бути використані для визначення цих препаратів як у вигляді порошків, так і у вигляді таблеток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ц. И. Шах, Аптечное дело, 2, стр. 25 (1954).—2. Государственная фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, М., 1961.—3. Фармакопея США, XVI изд.—4. Британская фармакопея, 1963.—5. М. С. Барон, Аптечное дело, 5, стр. 17 (1955).—6. Н. А. Измайлов, Н. П. Дзюба, Медицинская промышленность, 6 (1960).—7. Фармакопея ГДР, 1964.

Надійшла 14.VIII 1965 р.

К ВЫХОДУ В СВЕТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ СССР Х ИЗДАНИЯ

М. Н. БУШКОВА, Л. И. РАПАПОРТ, Ц. И. ШАХ, Т. В. КОВАЛЬЧУК,
А. Е. ВЕРЗИНА

РЕЗЮМЕ

Сообщение I

Разработаны проекты статей для ГФ Х на салициловую кислоту и ее производные (натриевые соли салициловой и пара-аминосалициловой кислот, ацетилсалацилическую кислоту).

Изменены и дополнены некоторые реакции подлинности и реакции чистоты вышеуказанных препаратов.

Предложено количественно определять натриевые соли салициловой и пара-аминосалициловой кислот титрованием их спирто-ацетоновых растворов раствором соляной кислоты в метаноле.

ДО ТЕХНОЛОГІЇ ГОТУВАННЯ СКЛАДНИХ ПОРОШКІВ З БАРВНИКАМИ І ЗАБАРВЛЕНІМИ РЕЧОВИНАМИ

Г. П. ПІВНЕНКО, І. М. ПЕРЦЕВ, В. О. СОБОЛЕВА
(Харківський фармацевтичний інститут)

Технологія готування складних порошків з барвниками або забарвленими речовинами має певні особливості. Відомо, що барвниками називають такі забарвлені органічні речовини, які здатні фіксуватися на тваринних, рослинних або штучних волокнах. Звичайно між здатністю забарвлювати і хімічним складом речовин є тісний зв'язок. Забарвлення речовини, як прийнято вважати, зумовлюють хромофорні групи, або хромогени ($-N=O$, $-N=N$, $-C=O$, $-CH=CH-$ та ін.), а здатність забарвлювати інші речовини (фіксація барвника на волокні) залежить від наявності в молекулі барвника атомних груп, що їх звуть ауксохромами ($-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, $-Cl-$, $-Br-$, $I-$ та ін.).

Маючи властивість фіксуватися за рахунок адсорбції, деякі неорганічні речовини поводять себе до деякої міри аналогічно барвникам.

Технологія виготовлення складних порошків залежить від того, які лікарські речовини входять в їх склад — барвні або забарвлені. Проте в доступній нам літературі про готування ліків ми не знайшли чіткого поділу лікарських засобів на групу барвників і групу забарвлених речовин. Лікарські засоби першої групи мають тенденцію дуже розорошуватися і можуть бути причиною забруднення інших ліків шляхом забарвлення. Друга група речовин має слабо виражені властивості до розорошування і при роботі з ними можна не додержувати особливих правил обережності. Ми вивчили деякі властивості барвників і забарвлених лікарських речовин (розорошуваність, липкість, здатність до забарвлення), що увійшли у Державну фармакопею IX видання. Це, на нашу думку, може мати певне значення при виконанні деяких технологічних операцій під час готування складних порошків.

На підставі вивчених властивостей (табл. 1) ці речовини розподілено на дві групи і для кожної з них рекомендуються відповідні технологічні методи готування складних порошків. Наприклад, до першої групи віднесено лікарські речовини з властивостями барвників, які дуже розорошуються під час подрібнення, прилипають до стінок ступки, терезочків, до капсул та інших предметів. Потрапляючи в незначних кількостях з терезочків, капсулаторук до інших ліків у момент їх готування, вони можуть призводити до їх псування через забарвлення (акрихін, брильянтовий зелений, метиленовий синій, рибофлавін, рутин, флавакридину гідрохлорид, флуоресцеїн розчинний, фурацилін, хлортетрацикліну гідрохлорид, етакридин). До цієї групи віднесено й речовини, що не є барвниками, але мають близькі до них властивості. При роботі з ними дуже бажано додержувати застережних заходів проти їх розпорашення (перманганат калію, йод та ін.). Сюди ж віднесено йодоформ, який має стійкий запах, дуже розорошується і може бути причиною псування інших речовин або ліків через одорацию.

Значні відносні втрати при подрібнюванні коларголу та перманганату калію пояснюються великою липкістю і ламкістю кристалів, а ксероформу, протарголу й сірки — електролізацією стінок ступки під час тертя і утворенням біполярного шару на межі ступка — порошок. Так, наприклад, Г. П. Півненко та І. П. Маренич експериментально встановили, що відносні втрати при розтиранні в ступці залежно від властивостей взятих лікарських речовин коливаються від 0,1 до 11%.

Таблиця 1

Розпорошуваність, здатність до забарвлення і липкість барвників та забарвлених лікарських речовин

Лікарські речовини	Розпорошуваність	Липкість порошку (сито № 2)						Здатність до забарвлення		
		Капсули			стінки ступки	шальки терезів	підсіки шальки	шовкові нитки	капронові нитки	жилка
		пера-менті	навоско-вані	паперові						
П е р ш а г р у п а										
Акрихін (жовтий)	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Брильянтовий зелений (золотисто-зелений)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Іод (сірувато-чорний)	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++
Іодоформ (лімноно-жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Калію перманганат (червоно-фіолетовий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Колаген (синьо-чорний)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Ксероформ (жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Метиленовий синій (темно-зелений)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Протаргол (коричневий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Риборофлавін (жовто-оранжевий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Рутуті дійодид (яскраво-чорвоний)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Рутуті окис жовтий (оранжево-жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Рутин (жовто-зелений)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Сірка очищена (лемонно-жовта)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Сірка осаджена (блідо-жовта)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Вугілля активоване (чорне)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Флавакридину гідрохорид (буровато-чорвоний)	+++	+	+	+	+	+	+	++	++	++
Флуоресцейн розчинний (ранжево-чорвоний)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Фурацилін (жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Хлортетрацикіну гідрохорид кристалічний (жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
Етакридин (жовтий)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++

Див. продовження табл.

Лікарські речовини	Ліпкість порошку (сиг № 2)				Здатність до забарвлення			
	Капсули		стінки ступки		шальки терезів		шовкові нитки	
	пергаментні	навоско-ванні	паперові		підвіси шальок		капронові нитки	капронова жижка
Друга група								
Дерматол (лімонно-жовтий)	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Залізо лактат (зелено-блілий)	++	++	++	++	—	—	—	—
Залізо відновлене (сріб)	++	—	—	—	—	—	—	—
Залізо заскисого сульфат (блідо-блакитнувато-зелений)	+	+	+	+	+	+	+	+
Заліза заскисого сульфат висушеній (зелено-блілий)	+	—	—	—	—	—	—	—
Кальцію йодобенат (жовтуватий)	++	++	++	++	++	++	++	++
Міді цитрат (ясно-зелений)	++	—	—	—	—	—	—	—
Міді сульфат (синій)	++	++	++	++	++	++	++	++
Новарсенол (жовтий)	++	++	++	++	++	++	++	++
Омнопон (коричнево-жовтий) або коричнево-рожевий	++	++	++	++	++	++	++	++
Олій у порошку (ясно-жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Оксіс свинцю (жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Плазмоцид (жовто-оранжевий) чи жовто-зелений	++	++	++	++	++	++	++	++
Сабур (блілий)	++	++	++	++	++	++	++	++
Танін (бурувато-жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Теалбін (буруватий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Тиреодін (бурувато-жовтий) або жовтувато-срібний	++	—	—	—	—	—	—	—
Фтивазид (ясно-жовтий).	++	—	—	—	—	—	—	—
Хініофон (жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Хінозол (лімонно-жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Цинхофен (жовтуватий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Екстракт белладонни сухий (бурій)	++	—	—	—	—	—	—	—
Екстракт жостери сухий (бурій)	++	—	—	—	—	—	—	—
Екстракт солодкового кореня сухий (зелено-жовтий)	++	—	—	—	—	—	—	—
Екстракт опію сухий (бурій)	++	—	—	—	—	—	—	—
Екстракт ревеню сухий (жовтувато-бурій)	++	—	—	—	—	—	—	—

При метці 1. + + + + — дуже велика; + + + — велика; + + — мала; + — дуже мала; — практично негативний результат.
2. Такі речовини, як котарнін хорнід, тіопентал натрію, цланокобаламін, сукралоза не досліджували.

Інші речовини цієї групи (жовтий окис ртуті та дийодид ртуті) дуже липнуть до терезочків та інших предметів, набагато втираються в пори ступки під час подрібнення, що також призводить до їх втрат при готовуванні ліків.

Для більшості названих речовин визначено об'ємну вагу (див. табл. 2), що може характеризувати деякі їх властивості, приміром, розпорошуваність.

Отже, працюючи з речовинами першої групи, обов'язково треба дотримуватись не тільки правил готовування складних порошків з барвниками, а й відповідних запобіжних заходів проти їх розпорошення. Дуже бажано готовувати такі порошки на окремому столі, покритому великим аркушем паперу.

Відважувати їх, змішувати з іншими складовими частинами і розважувати приготовлену суміш слід без різких рухів, додержуючи особливої акуратності в роботі. Відпускати такі порошки (з огляду на їх липкість) необхідно в пергаментних капсулах.

Після роботи всі прилади, що стикалися з цими речовинами, треба негайно очищати, а шальки терезочків і капсулатурки протирати ватним тампоном, злегка змоченим спиртом або ефіром. Особи, що готовували ліки з барвниками, повинні ретельно вимити руки.

До другої групи віднесено забарвлені лікарські речовини із слабко вираженими властивостями розпорошування (див. табл. 1). При готовуванні складних порошків з ними дотримуються загальних вказівок ДФ IX.

В И С Н О В К И

1. Усі барвники і забарвлені препарати, вміщені в ДФ IX, поділено на дві групи з урахуванням певних їх властивостей, що дає змогу точніше визначити технологію готовування складних порошків з цими речовинами.

2. До першої групи віднесено барвники з великою тенденцією до розпорошування, прилипання до стінок ступки, капсул, шальок терезів і т. д., а також речовини з властивостями, близькими до барвників щодо розпорошуваності й липкості. Тому готовувати їх треба на окремому столі, додержуючи всіх правил готовування порошків з барвниками і особливих запобіжних заходів проти їх розпорошування.

3. До другої групи віднесено всі забарвлені речовини із слабко вираженими властивостями розпорошування і прилипання. Тому порошки з ними готовують, дотримуючи загальних вказівок ДФ IX.

Таблиця 2
Об'ємна вага деяких лікарських речовин

Лікарські речовини	Об'ємна вага
Рутин	0,2847
Акріхін	0,4051
Вугілля активоване . . .	0,4538
Метиленовий синій . .	0,5091
Брильянтовий зелений .	0,5793
Флуоресцеїн розчин . .	0,5970
Фурацилін	0,6259
Хінозол	0,7028
Протаргол	0,7469
Етакридін	0,7475
Сірка	1,0756
Ксероформ	1,1536
Калію перманганат . . .	1,4093
Коларгол	2,2623
Ртуті окис жовтий . . .	2,5288
Ртуті дийодид	3,0374

П р и м і т к а . Перші 10 речовин мають малу об'ємну вагу і велику здатність до розпорошування, інші — велику об'ємну вагу і слабко виражену здатність до розпорошування.

Відпускати такі порошки (з огляду на їх липкість) необхідно в пергаментних капсулах.

Після роботи всі прилади, що стикалися з цими речовинами, треба негайно очищати, а шальки терезочків і капсулатурки протирати ватним тампоном, злегка змоченим спиртом або ефіром. Особи, що готовували ліки з барвниками, повинні ретельно вимити руки.

До другої групи віднесено забарвлені лікарські речовини із слабко вираженими властивостями розпорошування (див. табл. 1). При готовуванні складних порошків з ними дотримуються загальних вказівок ДФ IX.

ЛІТЕРАТУРА

1. І. А. Муравьев, Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов, Медгиз, 1961.— 2. Г. П. Півненко, Аптечна технологія ліків, Держмедвидав, 1962.— 3. Г. П. Півненко, І. П. Маренич, Фармацевтичний журнал, 3, 17 (1959).— 4. П. Э. Розенцвейг, Технология лекарственных форм, Медгиз, 1962.— 5. С. Ф. Шубин, Учебное руководство по технологии лекарственных форм, Медгиз, 1962.— 6. М. М. Туркевич, Фармацевтична хімія, Держмедвидав, 1961.— 7. Государственная фармакоэпії ССР, изд. IX, Медгиз, М., 1961.— 8. Енциклопедический словарь аптечного работника, Медгиз, 1960.— 9. Сборы, порошки, I МОЛМИ, М., 1960.— 10. Краткий справочник химика, изд. 3, ГНТИХД, М., 1954.

Надійшла 15.IV 1965 р.

К ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СЛОЖНЫХ ПОРОШКОВ С КРАСЯЩИМИ И ОКРАШЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Г. П. ПІВНЕНКО, І. М. ПЕРЦЕВ, В. А. СОБОЛЕВА

РЕЗЮМЕ

Изучены некоторые свойства красящих и окрашенных лекарственных веществ (распыляемость, прилипаемость к различным предметам, способность к окрашиванию), включенных в ГФ IX. Вещества разделены на две группы с учетом определенных их свойств, что дает возможность точнее определить технологию приготовления сложных порошков с этими веществами.

Н-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗА ЯК НАБУХАЮЧИЙ РОЗПУШУВАЧ ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ РОЗПАДАННЯ ТАБЛЕТОК

Е. Є. БОРЗУНОВ, С. М. ШЕВЧЕНКО

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Останнім часом при виробництві таблеток для розпушування застосовують різні природні та синтетичні речовини. Дія деяких з них заснована на властивості адсорбувати воду і набухати: речовина, що набухла, тисне на спресовані частинки і розриває таблетку (1). Як розпушувачі використовуються тільки гідрофільні речовини, що мають велику адсорбційну здатність і вибірково поглинають близьку їм за полярністю рідину — воду.

Розпушуючі речовини поділяються на обмежено і необмежено набухаючі. Перші поглинають певну кількість води, що є мірою максимального їх набухання, і застосовуються як розпушувачі; другі, розчиняючись у воді, утворюють золі з гідратованими частинками і звичайно використовуються як зв'язуючі засоби.

Особливий інтерес викликають обмежено набухаючі речовини, набухання яких носить зворотний характер: при сушинні такі речовини повертаються до свого початкового об'єму, не втрачаючи властивості набухати знову. Ця властивість важлива для технології виробництва таблеток, тому що завдяки їй такі речовини можна вводити в порошки, що підлягають таблетуванню, зволожувати, гранулювати, сушити і пресувати. При цьому розпушуючий ефект не усувається і не зменшується.

Метою даної роботи є вивчення ефективності набухаючої речовини Н-карбоксиметилцелюлози (Н-КМЦ) як розпушуючого засобу для виробництва таблеток.

Синтезована для наших цілей в лабораторії органічного синтезу Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту М. Х. Глузманом та його співробітниками Н-КМЦ у вигляді вільної кислоти являє собою аморфний порошок, який у воді не розчиняється,

але набухає. Н-КМЦ відноситься до обмежено набухаючих речовин. Вона нетоксична, широко застосовується в парфюмерному, кондитерському та фармацевтичному виробництві як загусник, емульгатор, плівкове покриття та ін. (2).

Ефективність Н-КМЦ як розпушувача ми досліджували на таблетках атофану, які характеризуються поганим розпаданням.

Основним критерієм оцінки набухаючих речовин, що застосовуються як розпушувачі, є їх здатність збільшувати об'єм при контакті з водою. Ця здатність характеризується і ступенем набухання.

Ейв і співробітники (3) вважають, що для розпадання таблеток найбільш цінними є ті розпушувачі, які в перші хвилини поглинають більшу кількість води, тобто мають більшу початкову швидкість набухання. Ця властивість характеризує набухаючу речовину з точки зору ефективності розпушування.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для визначення швидкості набухання частинок речовини застосовували метод, запропонований Панченковим і Горшковим для вивчення набухання катіонообмінних смол (4). Швидкість набухання вирахується збільшенням об'єму речовини за певний проміжок часу. Для визначення швидкості набухання ми застосовували таку методику: в полі зору мікроскопа за допомогою окуляр-мікрометра замірюють величину частинки, після чого підводять краплю води і знову визначають розмір частинки через рівні проміжки часу. За лінійними розмірами частинок до і після набухання розраховують відносне збільшення об'єму (середня величина для 30 частинок) за визначений період часу (в процентах).

Для визначення ступеня набухання, або відношення збільшеного об'єму набухлої речовини до її початкового об'єму (в процентах), порошок, що вивчається, насипають із стандартною утрускою в мірний циліндр до визначеного об'єму, заливають дистильованою водою в кількості не менше подвійного об'єму порошку і залишають стояти для набухання. Закінчення експерименту фіксують при досягненні максимального об'єму, порошку відлік проводять по межі колоїдного бар'єру, а розрахунок роблять за формулою

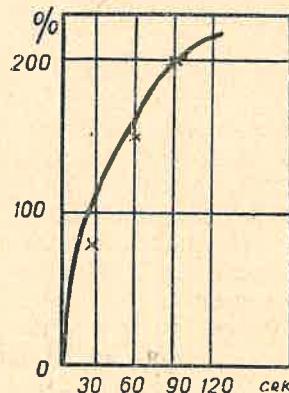
$$K = \frac{v - v_0}{v_0} \cdot 100 \%, \text{ де}$$

v_0 — об'єм порошку до набухання (в cm^3),
 v — об'єм набухлого порошку (в cm^3):

Дослід повторюють тричі і за останній результат беруть середню величину з трьох визначень.

Дані про швидкість набухання Н-КМЦ наведені на графіку (рис.). Аналіз цих даних показує, що частинки Н-КМЦ набухають дуже швидко (протягом 30 секунд об'єм збільшується на 80—100%), далішее збільшення об'єму продовжується ще протягом 2 хвилин, доки частинка не досягне максимального об'єму і під мікроскопом буде чітко видно колоїдний бар'єр набухлих частинок Н-КМЦ. Збільшення об'єму частинок становить 220%. Ступінь набухання Н-КМЦ також визначається в 220%.

Дальше дослідження ефективності розпушуючої дії Н-КМЦ проводили на таблетках атофану в порівнянні з крохмалем. З цією метою масу для таблетування готували в трьох варіантах.



Графік швидкості нагрівання частинок Н-КМЦ.

У першому варіанті атофан зволожували 5% крохмальним клейстером, гранулювали, вологу масу сушили при температурі 50°, просіювали, опудрювали сумішю крохмалю, тальку і стеаринової кислоти у співвідношенні 8:3:1, яку брали в кількості 10% до ваги атофану.

У другому варіанті масу готували, як і в першому, але для опудрювання брали суміш Н-КМЦ, тальку і стеаринової кислоти у співвідношенні 8:3:1 в кількості 10% до ваги атофану.

У третьому варіанті суміш атофану, Н-КМЦ, тальку і стеаринової кислоти (8:3:1) зволожували 5% крохмальним клейстером, гранулювали, вологу масу сушили при температурі 50°, суху масу просіювали і пресували.

В усіх випадках пресування маси проводили на гідравлічному пресі при тиску 1200 кг/см² циліндричними пуансонами з плоским торцем діаметром 9 мм в таблетки середньої ваги 0,3 г. Таблетки атофану випробовували на міцність на приладі, створеному в ХНДХФІ (6), і розпадання за ДФ IX видання (7). Одержані дані, що є середніми з 5 визначень, наведені в таблиці.

Назва таблеток	I варіант		II варіант		III варіант	
	міцність (в кг)	розпадан- ня (в сек.)	міцність (в кг)	розпадан- ня (в сек.)	міцність (в кг)	розпадан- ня (в сек.)
Атофан	7,2	95	6,4	29	6,8	21

Як видно з даних, наведених у таблиці, таблетки, виготовлені за II і III варіантами, розпадаються більш як у три рази швидше, ніж таблетки, виготовлені за I варіантом, при зберіганні практично однакової міцності.

Порівняння міцності і розпадання таблеток, виготовлених за II і III варіантами, показує, що вони майже однакові (відхилення в межах помилки досліду), тобто що на розпадання таблеток зміна технологічного циклу істотно не впливає.

Дальші дослідження показали, що найкращим розпушувачем є суміш крохмалю з Н-КМЦ у співвідношенні 10:1. Цю розпушуючу суміш вводили в порошок атофану до зволоження в кількості 5% до ваги атофану, потім для зволожування додавали 50% п'ятипроцентного крохмального клейстера. Вологу масу без гранулювання сушили в сушильній шафі при температурі 50°, просіювали через сито з діаметром отворів 1 мм і пресували в таблетки. Як ковзні засоби застосували 3% тальку і 1% стеаринової кислоти до ваги атофану. Ці речовини вводили в суміш на стадії зволоження і змішування за 1—2 хвилини до закінчення операції.

Одержані таблетки відповідали вимогам ДФ IX видання. Після річного строку зберігання їх зовнішній вигляд, міцність і розпадання залишилися без змін.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дані про швидкості і ступені набухання Н-КМЦ дають підставу вважати, що ця речовина по набухаючих властивостях може служити розпушувачем в таблетках. На відміну від таблеток з крохмалем таблетки з Н-КМЦ при контакті з водою розпадаються з поверхні швидко, рівномірно і на дрібні частинки.

Властивість обмеженості набухання частинок Н-КМЦ дозволила скоротити технологічний цикл виготовлення таблеток за рахунок ліквідації стадії опудрювання, оскільки розпушуючі і ковзні речовини

вводилися в таблеткову масу на стадії змішування і зволоження по-рошків. Внесення Н-КМЦ в таблеткову масу на стадії зволоження має ще й ту перевагу, що висушені гранули відзначаються більшою твердістю й одноманітністю; в таблетковій масі відсутні пил і дрібні частинки, завдяки чому таблетки більш рівномірні за вагою.

Ефективна дія розпушуючої суміші крохмалю з Н-КМЦ пояснюється тим, що ця суміш виявляє об'єднану дію капілярноутворюючої (крохмаль) (8, 9) і набухаючої (Н-КМЦ) речовини. За рахунок крохмалю в таблетках утворюється мікрокапілярна структура, за якою рідина проникає всередину таблетки; частинки ж Н-КМЦ при контакті з водою набухають, роз'єднуючи спресовані частинки речовини. Таблетка при цьому розпадається більш рівномірно в міру доступу води в мікрокапіляри.

ВИСНОВКИ

1. Порошкоподібну Н-КМЦ можна застосовувати у виробництві таблеток як розпушуючий засіб. Розпушуюча дія Н-КМЦ ґрунтуються на властивості набухання.

2. Найбільший розпушуючий ефект в таблетках атофану забезпечує суміш Н-КМЦ з крохмалем у співвідношенні 1 : 10 в кількості 5% до ваги атофану.

ЛІТЕРАТУРА

1. H. M. Gross, C. H. Becker, J. Amer. Pharm. Ass., Sci., Ed. 3, 157 (1952).—
2. Г. А. Петропавловский, Журнал прикладной химии, 32, 2 (1959).—
3. W. Awe, H. I. Freudenstein, Ph. Ztg., 104, 41, 1108 (1959).—4. Г. М. Панченков, В. И. Горшков, Высокомолекулярные соединения, 3, 2, 177 (1961).—
5. С. А. Балезин, Руководство к практическим занятиям по физической и коллоидной химии, Госхимиздат, 1956.—6. С. А. Носовицкая и др., Аптечное дело, 4, 63 (1958).—7. Государственная фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, М., 1961.—
8. L. C. Curtin, J. Amer. Pharm. Ass., Sci., Ed. 1, 16 (1955).—9. T. Vapo, T. Szargavas, L. Aradi, Ph. Ztg., 100, 5, 221 (1961).

Надійшла 5.X 1965 р.

Н-КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЗА КАК НАБУХАЮЩИЙ РАЗРЫХЛИТЕЛЬ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РАСПАДЕАЕМОСТИ ТАБЛЕТОК

E. E. БОРЗУНОВ, С. М. ШЕВЧЕНКО

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование возможности применения Н-КМЦ (Н-карбоксиметилцеллюзы) в качестве разрыхляющего средства для улучшения распадаемости таблеток атофана.

Разрыхляющее действие основано на свойстве частиц Н-КМЦ набухать при контакте с водой.

Применение Н-КМЦ в сочетании с крахмалом в соотношении 1 : 10 в количестве 5% указанной смеси по отношению к весу атофана улучшает распадаемость изготовленных нами таблеток атофана по сравнению с товарными таблетками.

Эффективность разрыхляющей прописи основана на объединенном механизме действия капиллярности, создаваемой крахмалом, и разъединения спрессованных частиц таблеток, вызываемого набуханием Н-КМЦ.

ПРИСКОРЕНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ СТРОКІВ ЗБЕРІГАННЯ ТАБЛЕТОК «НІКОВЕРИН»

М. В. ШТЕЙНГАРТ, С. А. НОСОВИЦЬКА

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Однією з найважливіших умов якісного лікування є стійкість лікарських засобів в різних лікарських формах при зберіганні. Тому при розробці нових препаратів обов'язково слід звертати увагу на визначення їх строків зберігання. Нерідко це визначення проводять шляхом витримування лікарських форм при кімнатній температурі на протязі значних проміжків часу. Але цей метод дуже неточний і уповільнює впровадження препарату в практику. У зв'язку з цим виникла потреба розробки інших методів прискореного визначення строків зберігання лікарських засобів. В літературі з цією метою рекомендують застосовувати метод зберігання препаратів при підвищених температурах з наступною екстраполяцією до температури зберігання. Розрахунки ведуть за рівнянням Арреніуса, яке виражає залежність константи швидкості реакції від температури.

$$\lg K = A - \frac{B}{T} \quad (I), \text{ де}$$

A та B — константи,

K — константа швидкості реакції,

T — температура в шкалі Кельвіна.

Балл (1), Шоу і Мерх (2), Гаррет із співпрацівниками (3, 4), Еріксен, Паульс, Свінтовський (5) та інші використовували зазначений метод для вивчення стійкості ряду препаратів, переважно ампульованих.

Встановлення строків зберігання таблетованих лікарських засобів цим методом ускладнюється тим, що при таблетуванні застосовуються різні допоміжні речовини, які, на думку Уайтета (6), не завжди бувають індиферентними та інколи вступають у хімічну або фізико-хімічну взаємодію з основними лікарськими компонентами таблетки. Крім цього, лікарські речовини можуть вступати у взаємодію, що також спричиняє зменшення строків зберігання таблеток.

З метою розробки прискореного методу визначення строків зберігання нами для дослідження були взяті таблетки «ніковерин», до складу яких входять папаверину гідрохлорид і нікотинова кислота.

Як вказує Аріесан і співпрацівники (7), папаверину гідрохлорид з рядом барбітуратів утворює твердофазні сполуки. Даних про твердофазну взаємодію нікотинової кислоти в літературі не виявлено.

Для визначення взаємодії папаверину і нікотинової кислоти ми використовували деякі методи фізико-хімічного аналізу, зокрема, метод термічного аналізу і діаграми топлення системи, а також дані Н. С. Курнакова (8) про те, що наявність хімічної взаємодії повинна супроводжуватися максимумом на діаграмі топлення. Виходячи з кривих нагрівання системи, ми побудували криву топлення суміші папаверин — нікотинова кислота (рис. 1). Така методика побудови кривої топлення була обрана тому, що при топленні папаверин розкладається. Якщо ж криву топлення будувати за даними кривих охолодження, продукти розкладу папаверину можуть впливати на характер даної кривої.

Як видно з рис. 1, досліджувана система має просту евтектику, що свідчить про відсутність хімічної або фізико-хімічної взаємодії інгредієнтів.

Твердофазні реакції у більшості випадків відбуваються екзотермічно. Згідно з правилом Таммана (9) максимальне виділення тепла

спостерігається при відповідній температурі $\frac{T_{\text{експ.}}}{T_{\text{топл.}}} = 0,5$. Досліджуючи криву нагрівання в цій області температур, можна за стрибком на кривій зробити висновок про утворення сполуки.

Криві нагрівання суміші з різними молярними співвідношеннями компонентів показані на рис. 2. Ці криві виявляються монотонними, без стрибків та розривів, що підтверджує відсутність твердофазної взаємодії між компонентами.

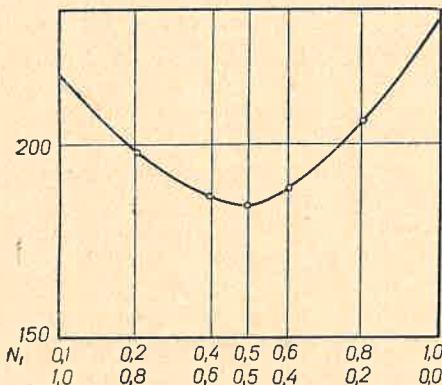


Рис. 1. Діаграма топлення системи папаверин — нікотинова кислота.

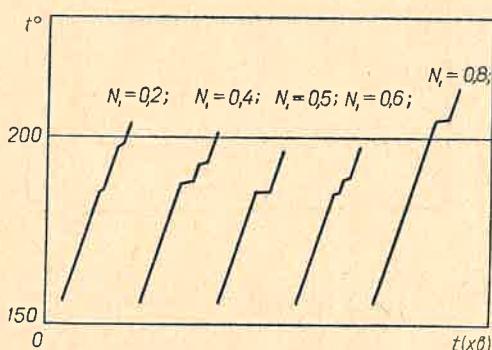


Рис. 2. Криві нагрівання системи папаверин — нікотинова кислота.

Можливість твердофазної взаємодії між діючими речовинами і наповнювачами вивчалася методом контактного топлення, розробленим М. Х. Глузманом (10). Цей метод полягає у визначенні температури евтектики кристалика речовини А на наплаві речовини В і навпаки. Наявність хімічної взаємодії виявляється в зміні температури евтектики.

Температури топлення утворених діючими речовинами та наповнювачами систем, одержані методом контактного топлення, наведені в таблиці.

Речовина		Температура топлення речовини (в градусах)		Nаплав А + кристалик В	Nаплав В + кристалик А
A	B	A	B	т. топл. в градусах	
Стеаринова кислота	папаверин	70	220	69	69
Те ж	нікотинова кислота	70	235	69	69
Крохмаль	папаверин	—	220	—	220
Те ж	нікотинова кислота	—	235	—	235
Тальк	папаверин	—	220	—	220
Те ж	нікотинова кислота	—	235	—	235

З даних, наведених у таблиці, видно, що зміни температур евтектик не відбувається, тобто взаємодія між діючими речовинами та наповнювачами відсутня.

Для вивчення кінетики розкладу папаверину та нікотинової кислоти необхідно було розробити методи аналізу цих речовин у присутності продуктів їх розкладу.

Як показав Лабенський (11, 12), папаверин при зберіганні окислюється, перетворюючись в папаверинол та папаверальдин. Ці речовини не мають дії папаверину і в медицині не вживаються (13).

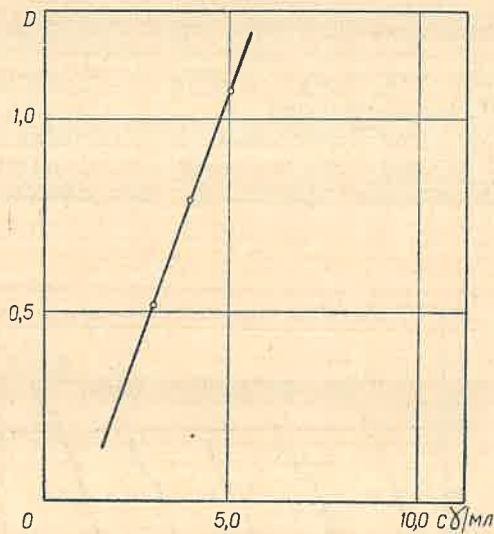


Рис. 3. Калібрувальна крива оптичної густини розчинів папаверину.

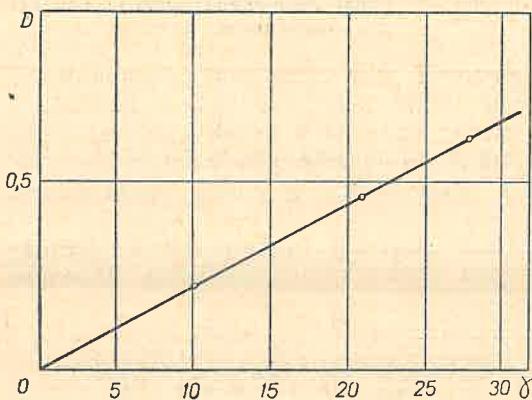


Рис. 4. Калібрувальна крива оптичної густини розчинів нікотинової кислоти.

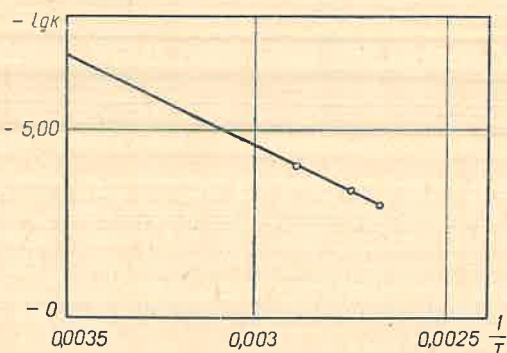


Рис. 5. Крива температурної залежності константи розкладу папаверину.

В літературі описані методи розділення та кількісного визначення папаверину в присутності продуктів його розкладу за допомогою паперової хроматографії. Так, Маховічова та Паррак (14) розділили папаверин та продукти його розкладу методом паперової хроматографії, використовуючи як нерухому фазу 40% розчин формаміду в ацетоні, а як рухому фазу — бензин — бензол (1 : 1).

Раш для відокремлення папаверину від продуктів розкладу просочував папір фосфатно-ацетатним буфером з pH 2,2. Як рухому фазу при цьому використовували систему н-бутанол — буферний розчин (15).

Для кількісного визначення папаверину в присутності продуктів його розкладу Шантаві (16), Кршепінський (17), Безуглій (18), Паррак (19) застосували полярографічні методи аналізу. Кршепінський розробив також методи спектрофотометричного та колориметричного визначення.

Нами за основу було взято і дещо модифіковано метод аналізу папаверину в ампульованих розчинах, запропонований Ю. В. Шостенко та І. С. Сімон (20), який ґрунтуються на спектрофотометричному визначенні папаверину після кількісного хроматографічного відокремлення його від продуктів розкладу. Для відокремлення папаверину із суміші як нерухому фазу ми використали систему розчинників формамід — ацетон (9 : 20), а як рухому фазу — бензин — бензол (1 : 1). Плями проявляли в ультрафіолеті, висушували, вирізали й елюювали метанолом. Концентрацію папаверину визначали на спектрофотометрі СФ-4 при довжині хвилі 240 м μ . Крива залежності оптичної густини розчинів папаверину від кон-

центрації при довжині хвилі 240 м μ в метанольних елюатах з хроматограм показана на рис. 3.

Як видно з рис. 3, оптична густина розчинів та елюатів папаверину підпорядковується закону Ламберта — Бера.

Для кількісного визначення нікотинової кислоти нами була розроблена методика кількісного хроматографування з наступним спектрофотометричним визначенням її у водних елюатах з хроматограм. Після випробування ряду систем найбільш ефективною виявилася система н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5).

Плями нікотинової кислоти проявляли в УФ-світлі, висушували та елюювали водою. R_f нікотинової кислоти і продуктів її розкладу в цій системі становлять відповідно 0,66—0,70 та 0,77—0,79.

Згідно з літературними даними нікотинова кислота має максимум поглинання при довжині хвилі 262,5 м μ . На рис. 4 показана крива залежності оптичної густини водних елюатів нікотинової кислоти з хроматограм від концентрації при довжині хвилі 262,5 м μ .

Як видно з рис. 4, оптична густина водних розчинів підпорядковується закону Ламберта — Бера.

Використовуючи дані методи кількісного визначення папаверину і нікотинової кислоти, ми вивчали кінетику розкладу цих речовин в таблетках «ніковерин», які зберігалися при температурах 100, 90, 70° на протязі 720 годин. При цьому розклад нікотинової кислоти був визначений тільки якісно. Тому розрахунок строку зберігання проводився за папаверином, як менш стійкою речовиною.

З даних по кінетиці розкладу папаверину при вищевказаних температурах ми розрахували відповідні константи швидкості реакції, припускаючи, що розклад папаверину є реакцією першого порядку. На рис. 5 показана залежність логарифму константи швидкості реакції розкладу від оберненої температури $\frac{1}{T}$. З рис. 5 видно, що $\lg K$ лінійно залежить від оберненої температури, тобто ця реакція підпорядкована закону Арреніуса.

Константа швидкості розкладу папаверину при температурі 20° знайдена методом екстраполяції і становить $2,951 \cdot 10^{-6} \cdot \text{добра}^{-1}$. Виходячи з цієї величини, ми вирахували строк зберігання таблеток за рівнянням

$$t = \frac{\lg \frac{C_0}{C_t}}{K}.$$

Наші розрахунки показали, що 5% розклад папаверину в таблетках «ніковерин» настає при зберіганні їх на протязі 20 років при температурі 20°.

В И С Н О В К И

1. Вивчено можливість твердофазної взаємодії між компонентами таблеток і встановлено, що такого роду взаємодія не відбувається.
2. Розроблені методи кількісного визначення папаверину і нікотинової кислоти в присутності продуктів їх розкладу.
3. Вивчена кінетика розкладу папаверину при температурах 100, 90 та 70°.
4. Знайдена константа швидкості розкладу папаверину в таблетках «ніковерин» при 20°, яка дорівнює $2,951 \cdot 10^{-6} \cdot \text{добра}^{-1}$.
5. За нашими даними строк зберігання таблеток «ніковерин» становить 20 років.

ЛІТЕРАТУРА

1. A. W. Bull, Pharm. J., 4 (4811), 29 (1956).—2. S. A. Schou, J. Mrc, Archiv Pharm. og Chemi, 66, 8, 423, 505 (1959).—3. E. Garret, Correg, J. Amer. Pharm. Ass. Sci., Ed. 44, 8, 515 (1955).—4. E. Garret, ibid, 45, 3, 171 (1956); 45, 7, 470 (1956); 46, 10, 584 (1957); 48, 12, 684 (1959); 48, 3, 169 (1959).—5. S. Eriksen, J. Pauls, J. Swintosky, ibid, 47, 657 (1958); 49, 560 (1960).—6. Wittet, Pharm. Acta Helv., 84, 11, 489 (1959).—7. V. Ariesen, C. Jonesku, A. Tilinka, Farmacia (RPR), 9, 2, 65 (1961).—8. Н. С. Курнаков, Введение в физико-химический анализ, изд. АН СССР, М., 1940.—9. G. Tamšal, Z. anorg. Chem., 149, 21 (1925).—10. М. Х. Глузман, Труды хим. ф-та и ин-та химии, ХГУ, 14, 198 (1956).—11. А. С. Лабенский, ЖОХ, 22, 886 (1952).—12. Он же, Мед. промышленность СССР, 9, 9, 36 (1957).—13. T. Hausschild, Grundlagen der Farmacologie und Toxicologie, Leipzig, 1952.—14. F. Machovičova, V. Raggak, Die Pharmacie, 1, 10 (1959).—15. I. Racz, Acta Pharm. Hung., 32, 3, 109 (1962).—16. S. Santavy, Die Pharmacie, 12, 677 (1960).—17. I. Krčínsky, Českoslov. farm., 7, 13 (1958).—18. В. Д. Безуглый, ЖОХ, 24, 2190 (1954).—19. V. Raggak, Pharmac. Belg., 15, 9—10, 357 (1960).—20. Ю. В. Шостенко, И. С. Симон, Мед. промышленность СССР, 15, 41 (1963).

Надійшла 17.III 1965 р.

УСКОРЕННИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРОКОВ ХРАНЕНИЯ ТАБЛЕТОК «НИКОВЕРИН»

М. В. ШТЕЙНГАРТ, С. А. НОСОВИЦКАЯ

РЕЗЮМЕ

Стойкость препарата при хранении является одним из важных факторов в производстве готовых лекарственных форм. Использованный нами метод дает возможность определять сроки хранения, не прибегая к длительному эксперименту. Изучение возможных путей разложения таблеток «никоворин» показало, что определяющим процессом является разложение папаверина, которое описывается кинетическим уравнением реакции первого порядка. При помощи уравнения Аррениуса путем экстраполяции установлена константа скорости разложения папаверина при температуре хранения 20°, равная $2,951 \cdot 10^{-6}$ сутки⁻¹. Срок хранения таблеток, рассчитанный из этой константы, равен 20 годам.

ПРИГОТУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ НАТРІЮ ГІДРОКАРБОНАТУ ТРИВАЛОЇ СТІЙКОСТІ

Г. А. ВАЙСМАН, Л. А. ОЗЕРЯНСЬКА, Г. Г. САДЕ

(Кафедра технології лікарських форм і галенових препаратів Київського інституту уdosконалення лікарів та контролно-аналітична лабораторія антокоупраління Київського облздороввідділу)

За останній час в медичній практиці застосовуються 3—5% ін'єкційні розчини натрію гідрокарбонату інтратравеноно при гемолізі крові, ацидоазах, для реанімації при клінічній смерті та для регулювання сольової рівноваги. Між тим технологія виготовлення таких розчинів в умовах аптеки пов'язана із значними труднощами, оскільки після стерилізації вони злегка мутніють, а при зберіганні випадає незначний білий осад, що робить розчини непридатними для інтратравеноного введення. Вивчаючи це питання, ми припустили, що домішки солей кальцію, які містяться у препараті, в процесі стерилізації утворюють кальцію карбонат, який випадає в осад. Для підтвердження цього припущення ми дослідили трилонометрично домішки солей кальцію в різних серіях натрію гідрокарбонату виробництва хімічної промисловості і знайшли, що кількість їх становить від 0,08 до 0,1% замість 0,05%, які допускаються Державною фармакопеєю СРСР IX видання в цьому препараті.

Наявність підвищеної кількості кальцію гідрокарбонату приводить при стерилізації розчину натрію гідрокарбонату до утворення кальцію карбонату в кількості, яка перевищує його розчинність, внаслідок чого і випадає осад. Для запобігання цьому ми вирішили додавати до розчинів натрію гідрокарбонату перед стерилізацією незначну кількість комплексону — трилону Б (двонатрієвої солі етилендіамінотетраоцтової кислоти). Як відомо, трилон Б з багатьма солями дво- та тривалентних металів утворює внутрішньокомплексні сполуки, які у воді легко розчиняються. Зазначений стабілізатор широко застосовується за кордоном для виготовлення ін'екційних розчинів антибіотиків, адреналіну, аскорбінової кислоти, глукози, похідних саліцилової кислоти, парааміносаліцилату натрію тощо. В СРСР комплексони застосовуються для виготовлення стійких розчинів рентгеноконтрастних препаратів (тріотрасту, білігносту та інших), а також при отруєннях важкими металами. З цією метою як антидот вживають інтратравенозно 10% водний розчин кальцій-двонатрієвої солі етилендіамінотетраоцтової кислоти в ампулах під назвою «тетацин».

Наши експериментальні дані показали, що оптимальною концентрацією трилону Б, яка забезпечує одержання цілком прозорого розчину натрію гідрокарбонату, стійкого протягом довгого часу (до року), є 0,02% для 3% та 0,03% для 5% розчину натрію гідрокарбонату.

Нижче наводимо методику виготовлення стабілізованого розчину натрію гідрокарбонату для інтратравенозного введення.

У дистильованій воді для ін'екцій, охолодженій до 15—16°, в асептичних умовах розчиняють натрію гідрокарбонат, трилон Б хімічно чистий або чистий для аналізу і фільтрують крізь складчастий фільтр у стерильні склянки нейтрального скла (краще застосовувати склянки для переливання крові). Склянки заповнюють не більш як на $\frac{2}{3}$ об'єму, після чого закупорюють гумовими пробками (пробки з чорної гуми застосовувати заборонено), а для забезпечення герметичності склянок їх завальцовують металевими ковпачками. Склянки з розчином стерилізують текучою парою при 100° 30 хвилин. Щоб уникнути звітрування вуглевислого газу, який утворюється під час стерилізації, зазначеними розчинами слід користуватися лише після повного їх охолодження, тобто не раніше 2 годин після стерилізації або після штучного охолодження.

Фармакологічна комісія Міністерства охорони здоров'я УРСР дозволила вживати інтратравенозно розчини натрію гідрокарбонату, одержані за цією методикою. Фармацевтична фабрика аптекоуправління Київського обласного відділу охорони здоров'я випускає цей стерильний розчин у розфасовці по 200 мл.

При зберіганні розчин має бути цілком прозорим, безбарвним, без запаху, слаболужної реакції (рН 7,9—8,3).

Реакції ідентичності та кількісне визначення натрію гідрокарбонату проводять за Державною фармакопеєю СРСР IX вид.

Для якісного визначення трилону Б беруть 10 мл дослідженого розчину натрію гідрокарбонату і 10 мл контрольного 5% нестабілізованого розчину натрію гідрокарбонату. До них послідовно додають по 2 краплі 1% розчинів ацетату свинцю та натрію сульфіду. Дослідженій розчин повинен залишитися прозорим, безбарвним, у той час як у контрольному розчині випадає незначний темний осад сульфіду свинцю.

Для кількісного визначення трилону Б до 10 мл розчину натрію гідрокарбонату додають 5 мл аміачного розчину, 10 крапель розчину кислотного хромтемно-синього і титрують з мікропіpetки 0,01 н. розчином цинку сульфату до переходу синього забарвлення розчину у рожево-фіолетове. При цьому може бути витрачено від 1,6 до 1,65 мл

0,01 н. розчину цинку сульфату. 1 мл 0,01 н. розчину цинку сульфату відповідає 0,001861 г трилону Б, якого в 100 мл 3% розчину натрію гідрокарбонату повинно бути 0,019—0,021 г та в 100 мл 5% розчину — 0,0285—0,0315 г.

ВИСНОВОК

Розроблений метод приготування стерильних розчинів гідрокарбонату натрію тривалої стійкості для внутрішньовенного введення.

Тривала стійкість зазначених розчинів досягається шляхом стабілізації їх трилоном Б х. ч. або ч. д. а. з розрахунку 0,02 г на 100 мл 3% розчину і 0,03 г на кожні 100 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату.

Надійшла 14.X 1965 р.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТА ДЛЯ ВНУТРИШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Г. А. ВАЙСМАН, Л. А. ОЗЕРЯНСКАЯ, Г. Г. САДЕ

РЕЗЮМЕ

Изучена возможность приготовления стерильных растворов натрия гидрокарбоната длительной стойкости для внутривенного введения. Установлено, что для предотвращения образования муты в растворах натрия гидрокарбоната их необходимо стабилизировать трилоном Б х. ч. или ч. д. а. из расчета 0,03 г на 100 мл 5% раствора и 0,02 г на каждые 100 мл 3% раствора натрия гидрокарбоната.

Приведен полумикрометод качественного и количественного определения трилона Б в растворах натрия гидрокарбоната.

Предложенный метод одобрен Фармакологической комиссией Министерства здравоохранения УССР, на основании чего фармацевтическая фабрика аптекоуправления Киевского облздравотдела выпускает стерильные, стабилизированные растворы натрия гидрокарбоната в расфасовке по 200 мл для лечебных учреждений.

СТУПІНЧАСТИЙ ФЕРМЕНТАТИВНИЙ ГІДРОЛІЗ СЕКУРИДАЗИДУ

В. В. ЗАТУЛА, П. І. ГВОЗДЯК

(Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут)

Секурідазид — новий серцевий глікозид, виділений з насіння секуригери мечовидної (1). При кислотному гідролізі секурідазиду одержують два моносахариди — D-ксилозу і D-глюкозу, аглікон і продукти його розкладу.

Для встановлення порядку з'єднання сахарів в молекулі цього глікозиду, а також для одержання генуїнних аглікону і моноглікозиду, що за даними фармакологічної лабораторії ХНДХФІ є найбільш діючою речовиною (2), слід було провести ступінчастий і м'який гідроліз секурідазиду.

В літературі даних про ступінчастий гідроліз серцевих глікозидів мало. Штоль із співпрацівниками (3) вивчав структуру К-строфантозиду, використовуючи для цього дріжджі, що відщеплювали α -D-глюкозу і не займали β -D-глюкози, яка в свою чергу легко гідролізувалася строфантобіазою.

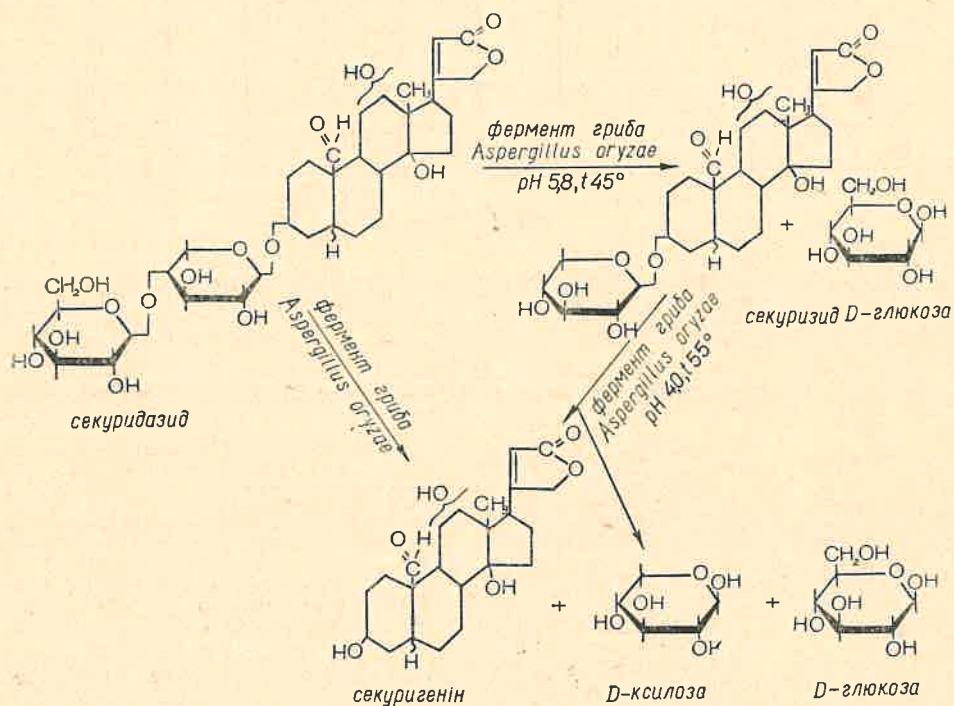
При встановленні структури серцевих глікозидів морської цибулі цей же автор вдався до відщеплення D-глюкози від глюкосцилярену А емульсином гіркого мигдалю; утворений при цьому диглікозид сцилярен А гідролізували ферментами рослинного, тваринного або грибного походження до D-глюкози та просциляридину А (4), який в свою

чергу вдавалося розщепити на рамнозу й аглікон сциляренін за допомогою адаптивного ферменту з гриба *Penicillium* Sp. 889 (5).

Макаревич та інші (6) проводили ступінчастий гідроліз триглікозиду еритризиду ферментами виноградного слизака.

У зв'язку з тим, що ферменти гриба *Aspergillus oryzae* здатні відщеплювати від молекул серцевих глікозидів D-глюкозу і D-ксилозу (7—9), ми вирішили використати їх для гідролізу секуридазиду. Різниця в оптимальних умовах гідролізу глікозидів і ксилозидів (9) дала нам можливість провести ступінчастий гідроліз і одержати спочатку монозид, а потім аглікон.

Нижче наводимо схему ферментативного гідролізу секуридазиду.



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Попередні досліди показали, що за відповідних умов повний гідроліз секуридазиду до секуризу ферментним препаратом з гриба *Aspergillus oryzae* настає через 35 хвилин. При цьому утворюється ледве помітна кількість аглікону (рис.).

Одержання монозиду. Розчин 1 г секуридазиду в 20 мл лимонно-кислого буфера (рН 5,8) змішували з 1 г ферментативного препаратору в 20 мл цього ж буфера. Гідроліз проводили в ультратермостаті при 45°. Через 35 хв. у ферментативну суміш вливали 150 мл киплячого етилового спирту. Осад ферменту, що випав, відфільтровували, промивали спиртом, фільтрат випарювали у вакуумі до водного залишку, який обробляли спочатку хлороформом (3 × 50 мл), а потім сумішшю хлороформу та спирту (2 : 1) (7 × 50 мл). У хлороформову витяжку переходить аглікон, незначна частина якого утворюється в результаті гідролізу. Хлороформово-спиртові витяжки об'єднували, сушили сульфатом натрію і розчини випарювали під вакуумом досуха. Залишок кристалізували із спирту. Після перекристалізації одержали 0,4970 г

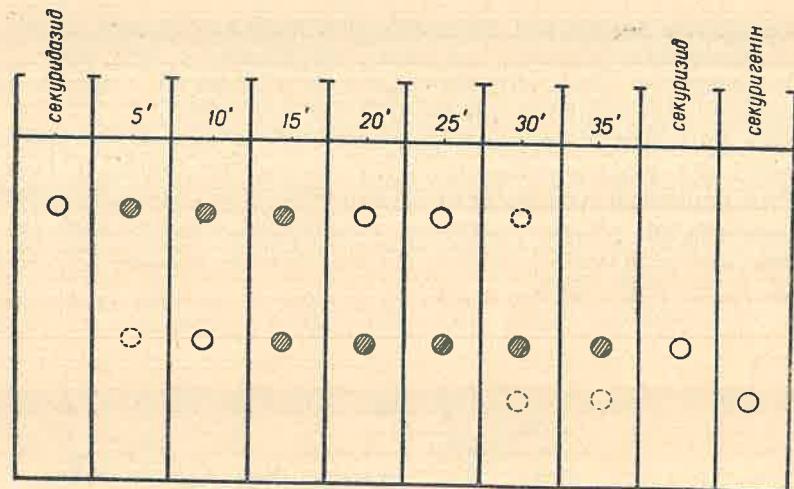


Рис. Схема паперовохроматографічного контролю процесу ферментативного гідролізу секуридазиду. Система бензол — бутиловий спирт (2 : 1) — вода

монозиду, що за своїми фізико-хімічними властивостями виявився ідентичним із секуризидом (див. табл.).

Фізико-хімічні властивості продуктів ферментативного гідролізу секуридазиду

Властивості	Аглікон		Монозид	
	одержаний ферментативним гідролізом	секуригенін	одержаний ферментативним гідролізом	секуризид
Забарвлення з концентрованою H_2SO_4	темно-зелене → червоно-фіолетове → малинове → світло-малинове → рожево-оранжеве	темно-зелене → червоно-фіолетове → малинове → світло-малинове	червоно-фіолетове → малиново-фіолетове → темно-малинове	червоно-фіолетове → малинове → малиново-фіолетове → малинове
Температура топлення (в градусах)	232—234 + 79° ± 2°	234—235 + 82° ± 2°	195—196 + 24° ± 2°	192—194 + 27° ± 2°
[α] _D ²⁰				
Rf в системах:				
бензол-бутанол (1:1)/				
вода	0,85	0,84	0,51	0,53
бензол-тетрагідрофуран (2:1)/формамід	0,37	0,36	0,1	0,1

Одержання аглікону. Суміш буферних розчинів (рН 4) 0,42 г секуридазиду (50 мл) і 0,4 г ферментного препарату з *Aspergillus oryzae* (10 мл) вміщували в ультратермостат з температурою 55°. Процес гідролізу контролювали за допомогою хроматографії на папері в системі бензол — тетрагідрофуран (2 : 1) — формамід. Через 18 годин, після повного гідролізу секуридазиду, суміш обробляли хлороформом (5 × 50 мл). Хлороформові витяжки об'єднували, збезводнювали сульфатом натрію і випарювали під вакуумом. Залишок розчиняли в метанолі і кристалізували. Одержаній продукт за своїми фізико-хімічними властивостями (табл.) і змішаною пробою ідентичний секуригеніну.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано методику ступінчастого ферментативного гідролізу диглікозиду секуридазиду ферментами з *Aspergillus oguae*, основану на різниці в оптимальних умовах відщеплення D-глюкози і D-ксилози.

2. Одержано генуїнні моноглікозид (секуризид) і аглікон (секуригенін).

3. Встановлено порядок сполучення моносахаридів у секуридазиді.

ЛІТЕРАТУРА

1. В. В. Затула, Н. П. Максютина, Д. Г. Колесников, Химия природных соединений, 3, стр. 153 (1965).—2. В. В. Затула, Н. П. Максютина, Д. Г. Колесников, Мед. пром. СССР, 17, 11, 21 (1963).—3. A. Stoll, J. Renz, W. Kreis, Helv. Chim. Acta, 20, 1484 (1937).—4. A. Stoll, W. Kreis, A. Wartburg, Ibid., 35, 2495 (1952).—5. A. Stoll, J. Renz, A. Brack, Ibid., 34, 2301 (1951).—6. И. Ф. Макаревич, М. Я. Тропп, Д. Г. Колесников, Мед. пром. СССР, 15, 7, 38 (1961).—6. П. И. Гвоздяк, Н. Ф. Комисаренко, Д. Г. Колесников, Мед. пром. СССР, 12, 12 (1960).—7. П. И. Гвоздяк, Д. Г. Колесников, там же, 7, 14 (1961).—8. П. И. Гвоздяк, Д. Г. Колесников, Фарм. журнал, 4, 70 (1963).

Надійшла 6.IX 1965 р.

СТУПЕНЧАТЫЙ ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ГИДРОЛИЗ СЕКУРИДАЗИДА

B. V. ЗАТУЛА, P. I. ГВОЗДЯК

РЕЗЮМЕ

Предложена методика ступенчатого ферментативного гидролиза нового сердечного дигликозида секуридазида, выделенного из семян секуригеры мечевидной. В качестве гидролизирующего агента был применен ферментный препарат гриба *Aspergillus oguae*. Используя разницу в оптимальных условиях отщепления D-глюкозы и D-ксилозы, мы получили нативные моноксилозид секуризид и агликон секуригенин. Установлен также порядок присоединения моносахаридов в молекуле секуридазида.

ВИВЧЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ОЗНАК КОРЕНІВ І КОРЕНЕВИЩ СКОПОЛІЇ ГІМАЛАЙСЬКОЇ

O. T. ДАЧИШИН

(Кафедра фармакогнозії Львівського медичного інституту)

Рослини родини пасльонових є цінною сировиною для одержання тропанових алкалоїдів. Особливо багатою на них виявилася скополія гімалайська.

Скополія гімалайська (*Scopolia stramonofolia* (Wall.) Sem., синоніми: *Scopolia lurida* Dunal або *Anisolus luridus* Link et Otto) велика багаторічна трав'яниста рослина з коротким багатоголовим кореневищем і товстими соковитими коренями; надземна частина рослини досягає 2 м висоти. Зустрічається вона в центральних Гімалаях, де росте в гірсько-лісовій зоні на висоті до 2000 м над рівнем моря (2, 3). В СРСР вивчено агротехніку скополії гімалайської (3—5) і з 1951 року закладено її промислові плантації (2), на яких у другій половині вересня заготовляють кореневища і корені від три-четирирічних рослин (5). Скополія гімалайська успішно культивується в городі лікарських рослин кафедри фармакогнозії Львівського медичного інституту: на дослідних ділянках вона цвіте і дає повноцінні насінини.

Хімічний склад скополії гімалайської вивчався рядом авторів (4, 6—15). У результаті було встановлено, що всі частини рослини вміщують алкалоїди. Найбільше алкалоїдів (до 4%) виявлено в кореневій системі (3). Із скополії гімалайської виділено суміш 1-гіосциаміну з атропіном, або так званий «гімалін» (13). Сульфат гімаліну дозволений фармакологічним комітетом для широкого застосування в медичній практиці.

Нами були досліджені діагностичні ознаки і анатомічна будова надземних частин скополії гімалайської (1) і проведено мікроскопічний аналіз коренів та кореневиць рослини, результати якого наведені в даній роботі. Для дослідження була використана сировина, заготовлена на городі лікарських рослин кафедри фармакогнозії Львівського медичного інституту.

Паралельно з вивченням діагностичних ознак коренів і кореневиць скополії гімалайської проведено порівняння їхньої будови з кореневими системами белладонни і скополії карніолійської, які також використовуються для добування тропанових алкалоїдів. Це порівняння дає можливість безпомилково ідентифікувати подрібнену або спорошковану сировину і відрізняти навіть дуже близькі за анатомічними ознаками види сировини.

Розглядаючи препарати коренів скополії гімалайської діаметром близько 0,5 мм, ми встановили, що первинна будова її коренів — діабо тріархна (рис. 1, фіг. 1, 2, ст, су), тоді як корінці белладонни мають лише діархну, а скополії карніолійської — тріархну будову (15, 16).

У коренів скополії гімалайської діаметром близько 0,6 мм виникає вторинна будова (рис. 1, фіг. 3), а при поперечнику 0,8—0,9 мм починає закладатися вторинна покрива тканина — перидерма (рис. 1, фіг. 4, 5, пр). З наведених рисунків видно, що перидерма у коренів скополії гімалайської закладається в області ендодерми, а зовнішня частина кореня поступово відмирає і злущується. Тому у товстіших

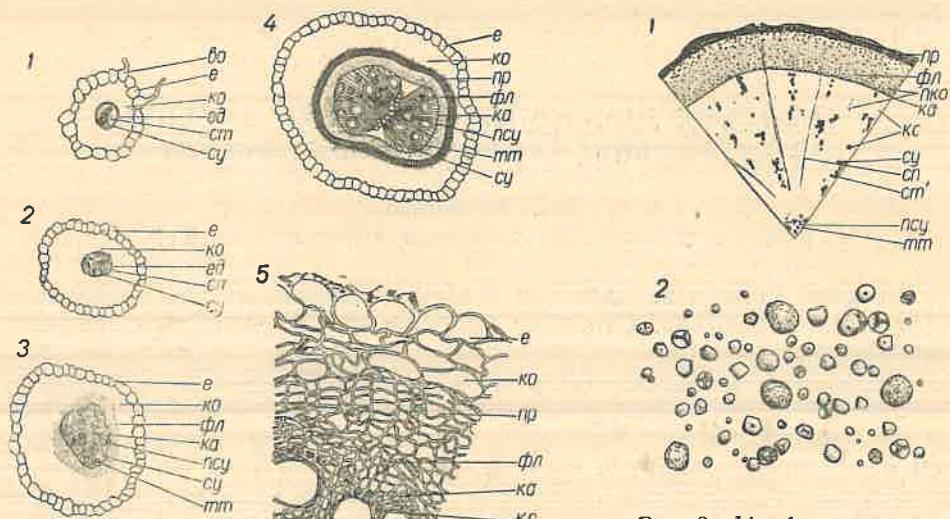


Рис. 1. Фіг. 1, 2, 3, 4 — схеми коренів діаметром 0,5—0,9 мм, фіг. 5 — анатомічна будова кореня діаметром 0,9 мм:

бо — кореневі волоски, е — епідерміс, пр — перидерма, ко — кільце корінця, ed — ендодерма, ст — ситовидні трубки, су — судини, фл — флоема, кс — камбій, ка — камбій, псу — первинні судини, тт — товстостінна тканина.

Рис. 2. Фіг. 1 — схема кореня діаметром 2,5 см, фіг. 2 — крохмальні зерна: пр — перидерма, фл — флоема, нко — пісок оксалату кальцію, ка — камбій, кс — ксанлема, су — судини, сп — серцевинні промежути, ст' — ситовидні трубки в камбії, псу — первинні судини тт — товстостінна тканина.

коренів немає первинної кори. Таке ж явище закладання перидерми в області ендодерми спостерігалося А. Чірхом і О. Оестерле у коренях белладонни (18).

З дальшим ростом коренів у корі і в меншій мірі у ксилемі відкладається оксалат кальцію у вигляді кристалічного піску (рис. 2, фіг. 1, *пко*, рис. 3, *пко*). Механічна тканина, яка в малих коренях становила основну тканину ксилеми, зберігається лише в центрі кореня (рис. 2, фіг. 1, *тт*). Основну тканину деревини товстіших коренів становить тонкостінна паренхіма (рис. 3, *дп*), в якій зустрічаються групи ситовидних трубок (рис. 2, фіг. 1, *ст*; рис. 3, *ст'*).

Значна кількість клітин з кристалічним піском оксалату кальцію і ситовидні трубки в ксилемі спостерігаються і в кореневищах скополії гімалайської (рис. 4, фіг. 1, 2, *пко*, *ст'*).

Таким чином, характерною ознакою коренів і кореневищ рослин з родини пасльонових є присутність у ксилемі ситовидних трубок і наявність клітин з кристалічним піском оксалату кальцію. Саме на ці ознаки слід звернати увагу при визначенні належності сировини до рослин вищезазначеної родини (20).

Основною тканиною деревини коренів і кореневищ скополії гімалайської є тонкостінна деревна паренхіма (рис. 4, фіг. 2, *дп*), тоді як у коренів і кореневищ белладонни групи судин обведені лібрiformом, а в кореневищах, крім того, зустрічаються луб'яні волокна (16).

Характерною особливістю анатомічної

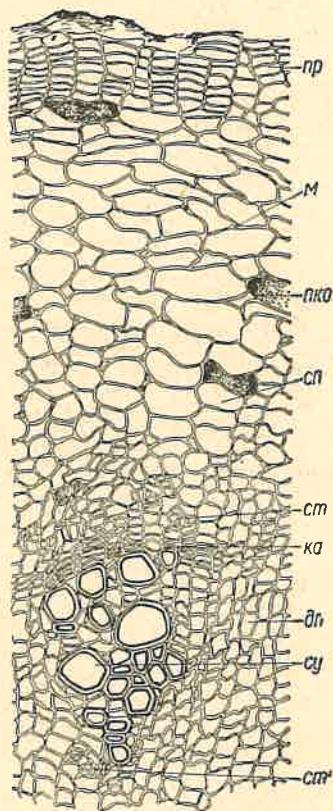


Рис. 3. Анатомічна будова кореня:

пр — перидерма, *м* — міжклітинники, *пко* — пісок оксалату кальцію, *сп* — серцевинний про-мінь, *ст* — ситовидні трубки, *ка* — камбій, *дп* — деревна па-ренхіма, *су* — судини, *ст'* — си-товидні трубки в ксилемі.

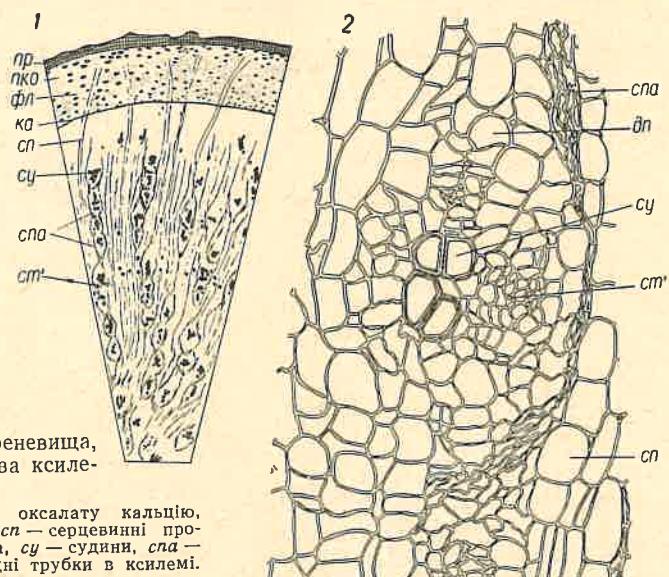


Рис. 4 Фіг. 1 —схема кореневища, фіг. 2 — анатомічна будова ксилеми кореневища:

пр — перидерма, *пко* — пісок оксалату кальцію, *фл* — флоема, *ка* — камбій, *сп* — серцевинні про-мені, *дп* — деревна паренхіма, *су* — судини, *спа* — спала паренхіма, *ст* — ситовидні трубки в ксилемі.

будови кореневищ скополії гімалайської є і те, що деякі клітини деревної паренхіми спадаються, утворюючи на поперечному розрізі довгасті смуги, які чергаються з нестисненими клітинами. Біля груп судин ці смуги вигинають дугоподібно (рис. 4, фіг. 1, 2, *спа*). Така стиснена паренхіма не зустрічається ні в кореневищах скополії карніолайської, ні у белладонни.

Паренхімні клітини кори і ксилеми у коренів скополії гімалайської заповнені крохмальними зернами різноманітної форми і будови. Величина їх 3—22 мк. Вони переважно поодинокі, округлі або гранчасті, іноді напівкруглі. На деяких зернах помітні тріщини, на більших з них видно ніжне ексцентричне, рідше концентричне нашарування (рис. 2, фіг. 2).

При мікроскопічному аналізі порошку (рис. 5) коренів і кореневищ скополії гімалайської виявлено, що тут переважають обривки паренхіми (*па*) з міжклітинниками, деякі з клітин паренхіми вміщують пісок оксалату кальцію (*пко*). Зустрічаються також ділянки характерних спалих паренхімних клітин кореневища (*спа*). Доволі часто в порошку кореневища і коренів скополії гімалайської можна побачити перидерму в поперечному розрізі (*пр*) і в плані (*пр'*). Клітини корка в плані видовжені і мають коричневе забарвлення. Судини тут переважно пористі (*су*), пори видовжено-овальної форми, в їх бічних стінках зустрічаються перфорації (*пф*). Зрідка можна побачити судини з

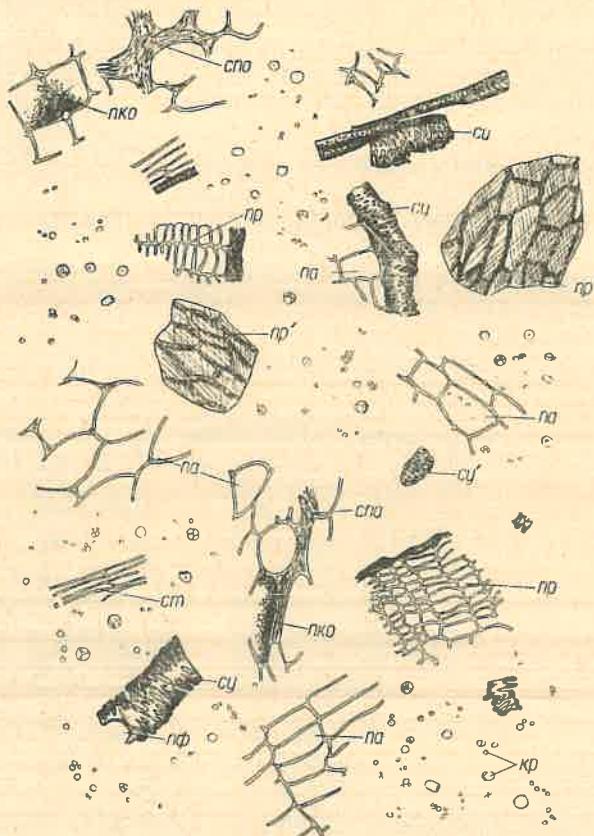


Рис. 5. Порошок коренів і кореневища:
пр — перидерма в поперечному розрізі, *пр'* — перидерма в плані, *па* — паренхіма, *спа* — спала паренхіма, *пко* — пісок оксалату кальцію, *ст* — сітовидні трубки, *су* — пористі судини, *пф* — перфорація, *су'* — судини з обведеними порами, *кр* — крохмальні зерна.

обведеними порами (*cy'*). У порошку також знаходяться обривки ситовидних трубок (*ct*) і крохмальні зерна (*kp*).

На відміну від порошку коренів і кореневищ скополії гімалайської порошок кореневої системи белладонни має велику кількість судин з обведеними порами, а також луб'яні і деревні волокна. У порошку ж коренів і кореневищ скополії карніолійської судин з обведеними порами зовсім немає, а клітини корка в плані є ізодіаметричними і менших розмірів, ніж у скополії гімалайської.

В И С Н О В О К

У результаті мікроскопічного аналізу коренів і кореневищ скополії гімалайської встановлено її діагностичні ознаки, що дає можливість визначати дану сировину і відрізняти її від кореневих систем інших рослин родини пасльонових, особливо від вживаних для добування алкалоїдів коренів і кореневищ скополії карніолійської і белладонни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Т. Да чиши н, Фармацевтичный журнал, 3 (1964).— 2. А. Ф. Гаммерман, Курс фармакогнозии, 1960.— 3. Атлас лекарственных растений СССР, М., 1962.— 4. М. П. Зарубина, Поиски и введение в культуру новых лекарственных растений, Рига, 1952.— 5. В. С. Соколов, И. Ф. Сациперова, Вопросы фармакогнозии, XII, Л., 1961.— 6. Siebert, Arch. Pharm., CCXXVIII, р. 145 (1890).— 7. Schütte, ibid., CCXXIX, р. 492 (1891).— 8. C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe, 2, Jena, 1931.— 9. Г. К. Крейер, Фармация, 10 (1939).— 10. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова, Ж. общей химии, XVI, в. 12 (1946).— 11. Н. И. Либизов, Труды Всесоюзн. научно-исслед. ин-та лекарственных растений, в. 10, М., 1950.— 12. W. Jagzembicka, M. Szumawska, Acta Polon. Pharm., 15 (1958).— 13. Н. И. Либизов, Труды Всесоюзн. ин-та лек. и аром. растений, в. XI, М., 1959.— 14. Е. С. Грицаева, Аптечное дело, 3 (1962).— 15. Е. С. Грицаева, А. С. Прозоровский, там же, 5 (1960).— 16. О. Т. Да чиши н, П. Д. Мельничук, Фармацевтичный журнал, 5 (1961).— 17. П. Д. Мельничук, Вопросы фармакогнозии, XII, Л., (1961).— 18. A. Tschirch и O. Oesterle, Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde, Leipzig, 1846—1900.— 19. H. Solereider, Systematische Anatomie der Dicotyledonen, Leipzig, 1899.

Надійшла 14.VIII 1965 р.

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ КОРНЕЙ И КОРНЕВИЩ СКОПОЛИИ ГИМАЛАЙСКОЙ

O. T. DA CHI SHIN

РЕЗЮМЕ

Изучено микроскопическое строение корней и кореневищ скополии гималайской и установлены диагностические признаки указанного сырья.

Параллельно проведено сравнение особенностей строения корневых систем скополии гималайской, белладонны и скополии карниолийской, что дает возможность измельченное или даже порошкообразное сырье из этих видов растений безошибочно идентифицировать и различать его по анатомическим признакам.

ПОХІДНІ ПРОПІНІЛАМИНУ — НОВА ГРУПА ГІПОТЕНЗИВНИХ РЕЧОВИН З ФЕРМЕНТНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

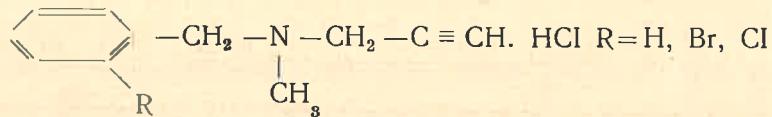
І. С. ЧЕКМАН

(Кафедра фармакології Київського медичного інституту, зав. кафедрою дійсний член АМН СРСР проф. О. І. Черкес)

В пошуках гіпотензивних речовин увагу привертають сполуки, механізм дії яких ґрунтуються на здатності гальмувати функцію ферментів, що беруть участь в обміні пресорних амінів (адреналін, норадреналін). До таких речовин належать інгібітори моноаміноксидази — ферменту, за допомогою якого катехоламіни дезамінюються. Гальмують активність моноаміноксидази (МАО) похідні гідразину (іпразид, ніаламід, фенізин та ін.). Однак вони викликають багато побічних явищ (токсичні ураження печінки, зорового нерва і кровотворних органів) (6).

За останні роки увагу фармакологів і клініцистів привертає похідне пропініламіну — паргілін, який є негідразиновим інгібітором моноаміноксидази (IMA), менш токсичний і застосовується для лікування гіпертонічної хвороби і психічної депресії (4, 8, 10).

У результаті спільної роботи кафедри фармакології Київського медичного інституту і відділу хімії гормонів Харківського інституту експериментальної ендокринології (І. Б. Сімон) синтезовані похідні пропініламіну: N-метил-N-(2-пропініл)-бензиламіну хлоргідрат (паргілін, ХП), N-(o-хлорбензил)-N-метил-2-пропініламіну хлоргідрат (ОХП), N-(o-бромбензил)-N-метил-2-пропініламіну хлоргідрат (ОБП).



Усі три сполуки — білі кристалічні порошки, добре розчинні у воді.

Методика досліду. Гіпотензивні властивості похідних пропініламіну вивчали в гострих дослідах на котах і в хронічних дослідах на кролях з рефлексогенною гіпертензією. Вплив на судинну смужку аорти кролика вивчали за методом Трінуса (3), вплив на активність ферменту моноаміноксидази *in vitro* і *in vivo* — на мітохондріях печінки щурів. Мітохондрії виділяли методом диференціального центрифугування (2). Активність МАО визначали монометричним методом в апараті Варбурга (субстрат тирамін, 2 мг на пробу) (1). Токсичність вивчали на білих миших при внутрішньоочеревинному введенні.

Визначення токсичності. В усіх дослідних миших ХП і ОБП в токсичних дозах через 3—4 хвилини після введення викликають загальне збудження, тремтіння тіла, судороги та ін. Смерть наставала через 5—8 хвилин після введення речовини від зупинки дихання. В протилежність двом попереднім сполукам ОХП викликав смерть через 8—10 годин після введення.

Токсичність і гіпотензивна дія похідних пропініламіну

Назва сполуки	LD ₅₀		ED ₅₀		$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$
	мг/кг	мілімоль/кг	мг/кг	мілімоль/кг	
N-метил-N-(2-пропініл)-бензиламіну хлоргідрат (ХП) . . .	570±50	2,96±0,26	32±2,7	0,166±0,014	17,8
N-(o-хлорбензил)-N-метил-2-пропініламіну хлоргідрат (ОХП)	365±32	1,59±0,14	9,5±1,2	0,041±0,005	38,7
N-(o-бромбензил)-N-метил-2-пропініламіну хлоргідрат (ОБП)	380±52	1,4 ± 0,19	19,2±3,2	0,07 ± 0,012	20,0

Як видно з даних, наведених у таблиці, похідні пропініламіну відносно малотоксичні. Всі три сполуки в гострих дослідах на котах призводять до зниження кров'яного тиску, яке продовжується 8—10 хвилин і супроводжується деяким підсиленням дихання. Найбільш виражена гіпотензивна реакція спостерігається при введенні ОХП. Для виявлення гіпотензивної дії похідних пропініламіну в умовах підвищення кров'яного тиску нами вивчався вплив ОХП і ХП на кров'яний тиск кроликів з експериментальною рефлексогенною гіпертензією. Починаючи з 4—5 днія після введення цих речовин рег ос в наростаючих дозах (10 днів по 3 мг/кг і 20 днів по 6 мг/кг), рівень артеріального тиску починає знижуватись і досягає максимального значення на 12—15 день. Після припинення введення речовини артеріальний тиск продовжує бути низьким ще 15—20 днів, а потім поступово повертається до вихідних величин.

З метою дослідження механізму гіпотензивної дії похідних пропініламіну було проведено більш глибоке вивчення їх фармакологічних властивостей. У першій серії дослідів на ізольованій смужці аорти кролика відмічено, що ХП і ОХП при короткоспазмі експозиції (5—6 хвилин) не змінювали скорочувальної реакції її на адреналін. В наступній серії дослідів при одночасній реєстрації скорочення двох смужок аорти ОХП додавали в розчин Кребса за 2 години до введення адреналіну. Друга смужка, яка знаходилась в ідентичних умовах, була контролем. У цьому варіанті досліду ОХП знижував скорочувальну реакцію гладкої мускулатури судини, що була викликана адреналіном.

Дію похідних пропініламіну на периферичні адренореактивні системи вивчали в гострих дослідах на котах, яким вводили адреналін (20 мкг/кг) до і після (1 година) внутрішньовенного введення досліджуваного препарату. ОХП (10 мг/кг) не змінював пресорного ефекту адреналіну. Пресорна дія тираміну (2 мг/кг) на фоні цих же доз ОХП значно підсилювалась. Блокада холіно- і адренореактивних систем, що викликалася відповідно внутрішньовенным введенням сульфату атропіну (0,5 мг/кг) і дигідроерготоксину (1—2 мг/кг), не зменшує гіпотензивної дії похідних пропініламіну в гострих дослідах на котах.

Багато дослідників вважає, що судинорозширувальна дія інгібіторів МАО зумовлена пригніченням активності цього ферменту. У зв'язку з цим нами проведено вивчення впливу похідних пропініламіну на активність мітохондріальної МАО печінки щурів *in vitro* і *in vivo*. ХП і ОХП є активними інгібіторами МАО печінки щурів (інгібіція 50% для ХП $4 \cdot 10^{-7}$ М і ОХП $1,5 \cdot 10^{-8}$ М). Іпразид в порівнянні з похідними пропініламіну значно слабше пригнічує МАО — інгібіція 50% $1,5 \cdot 10^{-7}$ М. В дослідах *in vivo* введення ОХП (25 мг/кг) в черевну порожнину призводить до пригнічення ферменту через одну добу на $89,1 \pm 3\%$, через 5 діб — $44,5 \pm 12\%$, а через 10 діб активність ферменту у більшості дослідних тварин повністю відновлювалася.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню механізму гіпотензивної дії інгібіторів МАО, остаточно це питання не вирішено. Деякі дослідники (7, 9) пов'язують зниження кров'яного тиску з пригніченням МАО, тому що терапевтична дія розвивається поступово і продовжується ще 5—10 днів після припинення введення лікарської речовини, що відповідає тривалості інгібіції ферменту. Однак точної аналогії не можна встановити; більш сильні інгібітори МАО мають менш виражені судинорозшируальні властивості. В хронічних дослідах на кроликах з експериментальною рефлексогенною гіпертензією нами показано, що ХП і ОХП знижують артеріальний хвостик. Те ж спостерігають і клініцисти при лікуванні гіпертонічної хвороби інгібіторами МАО.

Проведення імпульсів в симпатичних гангліях залежить від рівня в них норадреналіну (5). При зниженні резервіном кількості норадреналіну в гангліях на 90% провідність максимально зростає, а застосування інгібіторів МАО, які сприяють нагромадженню цього медіатора внаслідок блокади МАО, пригнічує передачу імпульсів в гангліях. Ця блокада передачі імпульсів в симпатичних вузлах може відігравати певну роль в гіпотензивній дії IMAO.

У кроликів і людей інгібітори МАО збільшують вміст у тромбопітах серотоніну (9), який нарощає паралельно інгібіції ферменту і клінічному поліпшенню стану хворих. Адреналін на фоні ХП не змінює властивої йому пресорної реакції, тоді як пресорна дія тираміну значно підсилюється. Подібне явище спостерігається при застосуванні й інших інгібіторів МАО. Цей факт можна пояснити тим, що введений ззовні адреналін руйнується головним чином катехол-*o*-метил-трансферазою, тоді як тирамін — МАО. Цілком природно, що при блокаді МАО дія тираміну підсилюється. Однак віднести судинорозширювальний ефект похідних пропініламіну виключно за рахунок пригнічення МАО не можна, тому що в гострих дослідах зниження тиску спостерігається зразу ж після введення інгібітора, а максимальне зниження активності ферменту розвивається через 18—20 годин. Очевидно, гіпотензивна дія IMAO залежить і від інших факторів.

Враховуючи гіпотензивну дію і малу токсичність похідних пропініламіну, можна рекомендувати їх для клінічної апробації як засоби для лікування гіпертонічної хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Похідні пропініламіну — активні інгібітори МАО *in vitro* і *in vivo*.
2. Усі три досліджені нами сполуки знижують кров'яний тиск у котів, а ОХП зменшує скорочувальну реакцію гладкої мускулатури аорти кроликів, викликану адреналіном.
3. ХП і ОХП знижують артеріальний тиск у кроликів з рефлексогенною гіпертензією.
4. Блокада адрено- і холінореактивних систем не запобігає гіпотензивному ефекту ОХП, який спостерігається в гострих дослідах на котах.

ЛІТЕРАТУРА

1. П. А. Каліман, Укр. біохіміч. журнал, 1, стор. 96 (1964).—2. И. С. Северина, Б. З. Горкин, Біохімія, 59, в. 4, стр. 385 (1959).—3. Ф. П. Тринус, Вестник АМН ССР, 12, стр. 74 (1961).—4. J. B. Guant, Jama, 178, 4, p. 406 (1961).—5. E. Costa, B. Brodie, J. Am. Geriatrics Soc., 9, 6, p. 419 (1961).—6. L. Goldberg, Jama, 190, p. 456 (1964).—7. D. Horwitz, A. Sjoerdsema, Proceed. Society Experimental Biology and Medicine, 106, 1, p. 418 (1961).—8. N. Kline, Ann. N. Y. Acad. Sci., 107, p. 1090 (1963).—9. A. Pletscher, K. Gey, J. Am. Geriatrics Soc., 9, 6, p. 410 (1961).—10. J. Taylor, A. Wykes, G. Gladish, W. Martin, Nature, 187, 4741, p. 941 (1960).

Надійшла 20.X 1965 р.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПИНИЛАМИНА — НОВАЯ ГРУППА ГИПОТЕНЗИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ФЕРМЕНТНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

И. С. ЧЕКМАН

РЕЗЮМЕ

Изучена токсичность, влияние на сердечно-сосудистую систему и активность митохондриальнойmonoаминоксидазы производных пропиниламина: N-метил-N-(2-пропинил)-бензиламина хлоргидрат (ХП), N-(o-хлорбензил)-N-метил-2-пропиниламина хлоргидрат (ОХП) и N-(o-бромбензил)-N-метил-2-пропиниламина хлоргидрат (ОБП).

Показано, что производные пропиниламина малотоксичны, понижают кровяное давление в острых опытах на кошках (ED_{50} для ХП — $32 \pm 2,7$ мг/кг, ОХП — $9,5 \pm 1,2$ мг/кг и ОБП — $19,2 \pm 3,2$ мг/кг), а также в хронических опытах — у кроликов с рефлексогенной гипертензией.

ОХП (в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$) при двухчасовой экспозиции уменьшает сократительную реакцию гладкой мускулатуры сосудистой полости аорты кролика, вызванную адреналином.

Производные пропиниламина оказывают выраженное угнетающее влияние на активность митохондриальной monoаминоксидазы *in vitro* и *in vivo*. Ингибиция 50% для ХП — $4 \cdot 10^{-7}$ М и ОХП — $1,5 \cdot 10^{-8}$ М (субстрат тирамин).

Введение хлора в ортоположение усиливает сосудорасширяющее действие и влияние на активность МАО производных пропиниламина.

ВПЛИВ ЦЕТАМІФЕНУ НА ПРОТРОМБІНОВИЙ ЧАС І ЗСІДАННЯ КРОВІ

О. І. КОЗЛОВСЬКА

(Кафедра фармакології Київського медичного інституту, зав. кафедрою дійсний член АМН СРСР проф. О. І. Черкес)

У практиці лікування хворих на атеросклероз поряд з дієтотерапією, режимом праці та відпочинку велике значення мають лікарські препарати: вітаміни, гормони, антикоагулянти, ліпотропні речовини та інші. Серед фармакологічних засобів, що застосовуються для профілактики та лікування атеросклерозу, останнім часом особливу увагу приділяють лікарським препаратам, які регулюють синтез та обмін холестерину в організмі. Однією з груп таких лікарських речовин, що діють на ліпідний обмін, є похідні фенілетилоцтової кислоти (ФЕО кислоти) — цетаміfen, фенексан, фенафес та ін. Вивчення фармакологічних властивостей цих сполук проведено на кафедрі фармакології Київського медичного інституту. Клінічні спостереження показали, що найефективнішим з них виявився цетаміfen — аміноетанолова сіль ФЕО кислоти, який у 1962 році був затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР для впровадження в медичну практику.

При дослідженні фармакологічних особливостей цетаміфену виникла необхідність вивчити його дію на зсідання крові та протромбіновий час. Постановка цього питання диктується інтересами клініки і буде істотним доповненням у фармакологічній оцінці препарату, так як в практиці лікування атеросклерозу та гіпертонії з гіперхолестеринемією цетаміfen застосовується довгий час і при тих формах захворювання, які можуть супроводжуватися підвищеним зсіданням крові та тромбоемболічними ускладненнями.

Нами вивчалася дія цетаміфену на зсідання крові та протромбіновий час; за протромбіновим часом враховували умовну концентрацію протромбіну в плазмі крові. Зсідання крові спостерігали в камері Базарона, протромбіновий час визначали за допомогою тромбопластику, одержаного з Ленінградського інституту переливання крові, відповідно їх методичним вказівкам. Зазначені вище показники вивчалися при одноразовому і повторному курсовому введенні препарату. Досліди проведені на кролях вагою від 2 до 2,4 кг.

У першій серії дослідів 9 тваринам після визначення вихідних показників вводили у вену цетаміfen в дозі 0,1 г/кг в 10% концентрації; через 3 години після введення препарату дослід повторювали. У результаті було встановлено, що вихідний рівень протромбінового часу у 9 кролів становив $9 \pm 0,43$ сек., через 3 години — 13 сек. Менш були виявлені зміни в згортанні крові; початковий рівень згортання крові при вихідному стані дорівнював 19 ± 2 сек., через 3 години — 22 ± 1 сек.; кінець згортання крові — $3,3 \pm 0,5$ хвилини. Отже, одноразове введення цетаміфену відбувається в основному на протромбіновому часі, який збільшується в середньому на 4 сек.

У другій серії дослідів цетаміfen вводився тваринам перорально в дозі 0,1 г/кг ваги на протязі 62 днів. Для виявлення швидкості встановлення порушених показників протромбінового часу та згортання крові спостереження за кролями проводили на протязі 28 днів після закінчення введення препарату. Одержані результати дослідів наведені в таблиці.

Вплив цетаміфену на протромбіновий час і зсідання крові при повторному введенні кролям перорально в дозі 0,1 г/кг

Дні дослідів	Протромбіновий час (в сек.)	Початок зсідання крові (в сек.)	Кінець зсідання крові	Концентрація протромбіну (в %)
Вихідні показники				
5	10 ± 2	31 ± 6	$3'18'' \pm 12''$	200
13	20 ± 3	32 ± 4	$3'26'' \pm 8''$	110
17	34 ± 3	32 ± 4	$4' 8'' \pm 10''$	50
21	41 ± 3	34 ± 10	$4' 0'' \pm 20''$	37
26	37 ± 5	33 ± 5	$4' 0'' \pm 19''$	46
40	30 ± 4	36 ± 4	$4'30'' \pm 22''$	57
49	42 ± 6	47 ± 3	$4'35'' \pm 10''$	35
58	59 ± 4	43 ± 5	$4'50'' \pm 11''$	24
62	49 ± 4	42 ± 3	$5' 8'' \pm 16''$	30
6 день після закінчення введення цетаміфену	58 ± 4	52 ± 6	$5'17'' \pm 17''$	40
20	39 ± 4	30 ± 3	$4'14'' \pm 17''$	40
28	23 ± 2	29 ± 2	$3'27'' \pm 19''$	87
	16 ± 1	25 ± 4	$3'17'' \pm 11''$	160

З даних, наведених у таблиці, видно, що зміна протромбінового часу спостерігається вже на 5 день після введення цетаміфену. Одночасно зі зміною протромбінового часу подовжується час зсідання крові, хоч чіткої паралельності між цими показниками не відмічається. Умовна концентрація протромбіну в крові також зменшується. Найбільше подовження протромбінового часу відмічається на 49—62 день введення цетаміфену. Так, порівняно з вихідним рівнем протромбіновий час на 49 день введення препарату збільшився на 49 сек., а на 62 — на 48 сек. Час зсідання крові на 58—62 день досліду дорівнював 5 хв. ± 17 —18 сек. і перевищував вихідний рівень майже на 2 хвилини.

На протязі 28 днів після закінчення введення цетаміфену було проведено триразове обслідування кролів за наведеними вище показниками. При цьому на 28 день час початку і кінця зсідання крові досяг майже вихідних даних, тоді як протромбіновий час був більше на 6 сек.

Треба думати, що цетаміfen при тривалому курсовому введенні частково діє на протромбінотворчу функцію печінки, що підтверджується подовженням часу зсідання крові та зниженням умовної концентрації протромбіну в крові. Наведені нами показники не дають можливості розв'язати питання про механізм дії цетаміфену на процеси зсідання

крові, однак, безперечно, вони показують, що склонність до тромбоутворення у хворих атеросклерозом і гіпертонією з гіперхолестеринемією не є протипоказанням до вживання цетаміфену як протихолестеринемічного препарату.

За фізичними властивостями цетаміfen — порошок білого кольору, добре розчинний у воді, температура топлення 110°, стійкий при зберіганні. Приймають препарат всередину після їжі 4 рази на день по одній таблетці. Курс лікування 1—2 місяці.

Цетаміfen випускається в таблетках по 0,25.

ЛІТЕРАТУРА

1. О. И. Козловская, Врачебное дело, 3 (1961).—2. Она же, Фармакология и токсикология, 2 (1964).—3. А. Л. Михнев, Р. М. Птуха, Доклады Республ. конференции по проблемам гипертонии, атеросклероза, инфаркта миокарда, Киев, 1961.—4. Л. Г. Швидченко, Тезисы докладов «Вопросы физиологии и патол. эндокр. желез», Харьков, 1962.—5. С. Ц. Базарон, Советская медицина, 3 (1954).

Надійшла 10.IX 1965 р.

ВЛИЯНИЕ ЦЕТАМИФЕНА НА ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

О. И. КОЗЛОВСКАЯ

РЕЗЮМЕ

Среди средств, регулирующих синтез и обмен холестерина в организме, в последние годы привлекают к себе особое внимание производные фенилэтилуксусной кислоты. На кафедре фармакологии Киевского медицинского института изучен ряд фармакологических особенностей этих соединений. Один из препаратов цетамифен — аминоэтаноловая соль фенилэтилуксусной кислоты — в 1962 году утвержден Фармакологическим комитетом МЗ СССР для широкого внедрения в медицинскую практику. В работе приведены результаты изучения влияния цетамифена на свертывание крови и протромбиновое время. Установлено, что препарат замедляет свертываемость крови и удлиняет протромбиновое время. Этот факт очень важен для клиницистов, так как показывает, что цетамифен можно использовать при атеросклерозе и гипертонии с гиперхолестеринемией с тромбозембolicкими осложнениями.

ДО П'ЯТДЕСЯТИРІЧЧЯ РАДЯНСЬКОЇ ВЛАДИ НА УКРАЇНІ

ДОКУМЕНТИ МИNUЛОГО

З нагоди 50-річчя Великої Жовтневої соціалістичної революції редакційна колегія журналу вважає за доцільне надрукувати деякі історичні документи з питань поліпшення медикаментозного обслуговування населення, прийняті в перші роки встановлення Радянської влади.

17 травня 1919 року в газеті «Известия Всеукраинского Центрального Исполнительного Комитета Советов Рабочих, Крестьянск. и Красноармейск. Депутатов и Исполнительного Комитета Киевского Совета Рабочих Депутатов» № 44(71) були надруковані декрет про націоналізацію аптечної справи та додаток до нього.

ДЕКРЕТ ПРО НАЦІОНАЛІЗАЦІЮ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

В інтересах забезпечення населення доступною лікарською допомогою і з метою припинення злочинної спекуляції аптекарськими товарами та врегулювання справи постачання аптек і лікувальних закладів Рада Народних Комісарів УСРР постановляє:

1. Усі аптеки і склади аптекарських товарів і предметів аптечного обладнання на всій території УСРР, кому б вони не належали і в чиєму б віданні вони не перебували, з усіма наявними в них запасами та інвентарем, з існуючими при них лабораторіями і складами, а також з оборотними капіталами оголошуються власністю Української Соціалістичної Радянської Республіки і переходятуть у відання Народного Комісаріату охорони здоров'я.

Примітка. Якщо при аптечних підприємствах є виробничі відділи, що не перебувають у віданні Раднаргоспу, то такі та-кож націоналізуються і переходятуть у відання Народного Комісаріату охорони здоров'я, до організації відповідних виробництв при Раднаргоспі.

2. Усі запаси медикаментів, предметів аптечного обладнання, що є в приватних руках, реквізуються і в супроводі відповідних списків повинні бути здані відділам охорони здоров'я місцевих Раддепів у строки, що ними встановлені.

3. Будь-яка приватна торгівля медикаментами і предметами аптечного обладнання забороняється.

4. Відпуск медикаментів і аптекарських товарів дозволяється тільки аптекам і націоналізованим аптекарським складам.

5. Проведення націоналізації на місцях доручається відповідним органам губернських і повітових Раддепів згідно з інструкціями Народного Комісаріату охорони здоров'я.

6. Усі націоналізовані аптеки й аптечні підприємства управляються згідно з правилами інструкцій, що видаються названим комісаріатом.

7. Усі витрати по утриманню націоналізованих аптек і аптечних підприємств приймаються на кошти державної скарбниці з моменту фактичної націоналізації кожного з цих підприємств, а всі одержані прибутки (валова виручка) з того ж часу надходять у державні ресурси за кошторисом Народного Комісаріату охорони здоров'я.

8. Власники й орендарі зазначених підприємств та їх заступники, до моменту фактичного здійснення націоналізації, зобов'язані залишатися на місцях і вживати всіх заходів для правильного функціонування підприємств і несуть особисту майнову відповідальність за збереження майна і правильне ведення справи.

9. Відповідальність за проведення декрету на місцях покладається на губернські і повітові Ради депутатів.

10. Винні у протидії та невиконанні цього декрету підлягають суду революційного трибуналу.

**ГОЛОВА РАДИ НАРОДНИХ
КОМІСАРІВ**

(підпис)

**ЗАСТ. НАРОДНОГО КОМІСАРА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

(підпис)

***Додаток
до декрету про націоналізацію
аптечної справи***

На виконання декрету Ради Народних Комісарів про націоналізацію аптечної справи Народний Комісаріат охорони здоров'я постановлює:

1. Загальне керівництво, контроль і спрямованість діяльності націоналізованих аптек і аптечних підприємств республіки належить фармацевтичному відділу НКОЗ, а в межах губерній — губернським фармацевтичним підвідділам відділів охорони здоров'я Раддепів.

2. Безпосереднє керівництво націоналізованими аптеками і аптечними підприємствами належить повітовим і міським фармацевтичним підвідділам, де такі будуть створені.

3. Безпосереднє управління губернськими аптечними складами належить губернським фармацевтичним підвідділам.

4. Завідуючі і керуючі окремими націоналізованими аптеками, аптечними складами призначаються підвідділами і відповідають перед останніми за вірне ведення справи.

5. Кошториси складаються губернськими фармацевтичними підвідділами і після розгляду їх відповідними органами Раддепів подаються у фармацевтичний відділ НКОЗ.

6. Надалі до подання губернським відділам охорони здоров'я остаточно розроблених кошторисів на утримання націоналізованих підприємств фармацевтичним відділом можуть бути відпущені аванси згідно з існуючими загальними правилами з тим, щоб після затвердження кошторисів видані аванси були зараховані в рахунок кошторисних призначень.

**ЗАСТ. НАРОДНОГО КОМІСАРА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

(підпис)

Після видання декрету Ради Народних Комісарів УСРР про націоналізацію аптечної справи і постанови Народного Комісаріату охорони здоров'я про порядок введення цього декрету Україна була окупаційна інтервентами.

Після її звільнення Рада Народних Комісарів Української Соціалістичної Радянської Республіки вдруге прийняла декрет про націоналізацію аптечної справи на Україні. Текст цього декрету було оголошено

но 14 березня 1920 р. в «Ізвестиях ЦИКа Харківського Губревкома» № 72, а також в «Собрании узаконений и распоряжений рабоче-крестьянского правительства Украины и уполномоченных РСФСР», виданого в 1920 році (л. 40—41).

Вдруге друкувати текст цього декрету ми вважаємо недоцільним, так як за своїм змістом він майже не відрізняється від тексту декрету, прийнятого 17 травня 1919 року. При бажанні з текстом декрету від 14 березня 1920 р. можна ознайомитися в брошурі «Аптечна справа на Україні» видавництва «Здоров'я» (1964 р., стор. 121).

У 1920 р. було також видано постанову Народного Комісаріату охорони здоров'я про порядок введення декрету Раднаркому про націоналізацію аптечної справи. Текст цієї постанови майже нічим не відрізняється від тексту постанови, прийнятої НКОЗ і надрукованої 17 травня 1919 р. в газеті «Ізвестия Всеукраинского Центрального Исполнительного Комитета Советов Рабочих, Крестьянск. и Красноармейск. Депутатов и Исполнительного Комитета Киевского Совета Рабочих Депутатов» № 44 (71).

Цього ж року Народним Комісаріатом охорони здоров'я було видано постанову про здешевлення і наближення до трудящих мас медикаментозної допомоги.

Ця постанова НКОЗ надрукована в «Збірнику узаконень і розпоряджень робітничо-селянського уряду України» в 1920 р. (№ 4, стор. 58). Текст постанови наводиться нижче.

ПОСТАНОВА ПРО ЗДЕШЕВЛЕННЯ І НАБЛИЖЕННЯ ДО ТРУДЯЩИХ МАС МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ДОПОМОГИ

Липня, 14 дня 1920 р.,
м. Харків, Технологічна, 3

З метою наближення медикаментозної допомоги до трудящих мас і на шляху до установлення безкоштовного відпуску ліків всьому населенню Української Радянської Республіки Народний Комісаріат охорони здоров'я постановляє:

1. Увести безкоштовний відпуск ліків з аптек всякого роду націоналізованих лікувальних закладів по рецептах, виданих цими лікувальними закладами.

2. Увести в усіх вільних аптеках на території Української Радянської Республіки одноманітну здешевлену таксу видання Народного Комісаріату охорони здоров'я УРСР, м. Харків, 1920 р., за якою здійснювати відпуск ліків як по рецептах лікарів, так і по ручному продажу всім членам зареєстрованих виробничих професійних спілок по пред'явленню членських квитків.

3. Всім, що не є членами професійних спілок, ліки з вільних аптек як по рецептах лікарів, так і по ручному продажу відпускати за тією ж таксою, але збільшеною в 10 раз.

4. Усім губернським відділам охорони здоров'я ввсти в дію пову таксу негайно після одержання такої від Народного Комісаріату охорони здоров'я.

5. Відповіальність за вірне виконання цієї постанови покладається на завідуючих губернськими і повітовими відділами охорони здоров'я, завідуючих фармацевтичними підвідділами і керуючих аптек.

ЗАСТ. НАРОДНОГО КОМІСАРА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я (підпис)

ЗАВІДУЮЧИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИМ ВІДДІЛОМ (підпис)

КЕРУЮЧИЙ СПРАВАМИ (підпис)

ОБМІН ДОСВІДОМ

ЧИГИРИНСЬКІЙ АПТЕЦІ 170 РОКІВ

В. С. ПРИВОРOTСЬКИЙ

(Аптекоуправління Черкаського обласного відділу охорони здоров'я)

З історичних документів відомо, що вперше земські і приватні аптеки з'явилися на Україні у XVIII столітті. Зокрема, в Умані і Чигирині аптеки були відкриті в 1795 році, в Шполі і Черкасах — у 1800 році. Таким чином, чигиринська аптека є одною з найстаріших аптек України.

Понад сторіччя вся діяльність чигиринської приватної аптеки була спрямована на обслуговування панівних класів населення, козацької старшини і на одержання якнайбільших прибутків від продажу ліків. І тільки Велика Жовтнева соціалістична революція докорінно змінила життя трудового народу, зробила його господарем своєї країни.

За 50 років Радянської влади місто Чигирин невпізнанно змінилося. Виросли нові будинки, школи, лікарні, промислові підприємства. Значно збільшилося населення міста: нині тут проживають близько 14 тисяч радянських людей — трудівників промислових підприємств, державних закладів і сільського господарства.

Медикаментозне обслуговування населення Чигирина здійснює аптека № 118 (II категорії). В аптекі 22 працівника: керуючий, два його заступники, три рецептари, три асистенти, ручніст, чотири фасувальники, два касири, три санітарки і три працівники бухгалтерії. Пісоди одного асистента й одного рецептара вакантні. Усього населення обслуговують 9 фармацевтів, в тому числі 4 провізори, що пройшли атестацію.

Колектив аптеки проводить велику роботу по забезпеченням лікувально-профілактичних закладів і населення району лікарськими препаратами і медичними виробами, які завжди є в аптекі в установленах асортиментному мінімумі, причому обсяг цієї важливої роботи з року в рік зростає. За період з 1955 по 1964 рік товарооборот аптеки збільшився з 85 до 128 тис. крб., або в півтора рази, без врахування зниження цін на ліки. Щороку аптека перевиконує встановлені планові показники. Вже за 9 місяців 1965 року по аптекі реалізовано аптечних товарів на 101%. Таким чином, з року в рік аптека працює рентабельно, дає прибуток, не знає збитків і недостач. За 1964 р. прибуток аптеки становив 18 000 крб. Товарні запаси аптеки з місяця в місяць не перевищують встановлених норм.

З метою прискорення обслуговування населення колектив аптеки провадить велику роботу по збільшенню відпуску готових лікарських форм. Якщо в 1955 р. з аптеки було відпущене 65,5% готових ліків, то в 1964 р. ця цифра збільшилася до 73,7%. За 9 місяців 1965 р. відпуск готових лікарських форм доведено до 85%. Разом з тим за

домовленістю з лікарями в аптекі заздалегідь виготовляється внутрішньоаптечна заготовка, кількість якої з кожним роком збільшується. Так, в 1955 році було виготовлено 7,2 тис. одиниць внутрішньоаптечної заготовки, а в 1964 р.— 36,9 тис. одиниць. Завдяки цьому населення одержує ліки з аптеки зразу ж або через 30—60 хвилин, в залежності від складності виготовлення лікарської форми. Незважаючи на те, що процент відпуску з аптеки готових лікарських форм досить високий, кожний фармацевт за рік тут виготовляє ліки по 7550 рецептах при середньообласному показнику 6200 рецептів.

Ліки, які готують в аптекі, завжди високої якості. При перевірках контрольно-аналітичною лабораторією обласного аптеокуправління на протязі 1964—1965 років в аптекі не було випадків виготовлення ліків з відхиленням від норми.

В останні роки значно поліпшилась організація лікарського обслуговування сільського населення. Чигиринська аптека, яка є центральною районною, надає повсякденну практичну допомогу сільським аптекам, займається перерозподілом медикаментів між ними. Завдяки цьому в сільських аптеках скоротилися необґрутовані відмовлення в медичних препаратах. За останні роки в селах Рацевому, Боровиці, Матвіївці за допомогою центральної районної аптеки відкрито 3 сільські аптеки. Працівники сільських аптек стали частіше відвідувати центральну районну аптеку і передплатити тут передові методи роботи.

У тих селах, де аптек немає, медикаментозне обслуговування населення здійснюють аптечні пункти. До чигиринської аптеки прикріплено на постачання 16 аптечних пунктів II групи, з них 1 при районній станції швидкої допомоги. З кожним роком в сільських аптечних пунктах розширюється номенклатура ліків і збільшується їх відпуск населенню. В 1964 році середньомісячний товарооборот одного пункту становив 85 карбованців. В кожному аптечному пункті є до 120—150 назв найбільш необхідних населенню препаратів.

Кращими аптечними пунктами району є стецівський (завідуючий Іван Антонович Біловус), красносільський (завідуюча Ніна Мефодіївна Луценко) і іванівський (завідуюча Марія Ничипорівна Гаврищук), середньомісячний товарооборот яких за 1965 рік становив відповідно 170, 140 і 110 карбованців. Хороші показники в роботі мають і деякі інші аптечні пункти.

Аптека підтримує систематичний зв'язок з керівниками лікувальних закладів, прикріплених до неї на постачання, і лікарями. Працівники аптеки проводять інформації на п'ятихвилинках в лікувальних закладах і передають медичним працівникам списки наявних і тимчасово відсутніх лікарських препаратів. Результатом такої постійної інформації є те, що лікарі не вписують рецептів на відсутні медикаменти, замінюючи їх препаратами, аналогічними за фармакологічною дією. Завдяки цьому хворим не доводиться по кілька разів звертатися в аптеку і поліклініку.

Для поліпшення обслуговування населення в аптекі № 118 ведеться облік рецептів на лікарські засоби з дефіцитної групи. В міру надходження подібних препаратів хворих повідомляють про це або по телефону, або поштовими листівками. Тільки за останні кілька місяців таким чином забезпечено ліками понад 50 осіб.

З року в рік аптека перевиконує план заготівлі лікарської рослинної сировини, наприклад, в 1964 році його виконано на 116%, а в 1965 р. також перевиконано. У збиранні лікарських рослин беруть активну участь школярі й керуючі аптечних пунктів. У вільний від роботи час фармацевти і технічні працівники аптеки також виїжджають на заготівлю лікарських рослин.

Незважаючи на те, що аптека займає незручне приміщення, збудоване й обладнане 40 років тому, яке не відповідає сучасним мето-

дам і обсягу роботи, тут завжди підтримується зразковий фармацевтичний порядок і відмінний санітарний стан.

Однією з важливих ланок роботи аптечних установ є санітарно-освітня діяльність. З метою проведення серед відвідувачів аптеки санітарно-освітньої роботи в залі обслуговування створений санітарно-освітній куточек, в якому є дошка запитань і відповідей на медичні й аптечні теми, безкоштовна санітарно-освітня література, плакати. З відвідувачами періодично проводяться бесіди про нові лікарські залихи, їх вживання та ін.

Велику і продуктивну роботу веде згуртований спільними інтересами колектив чигиринської аптеки. Кращими працівниками аптеки є заступник керуючої А. П. Жук, атестована по першій категорії і нагороджена значком «Отличнику здравоохранения», старший бухгалтер Д. М. Котляренко, асистент М. П. Левченко, ударники комуністичної праці ручник М. Г. Боженарова і санітарки Г. Д. Назаренко та Г. П. Чайковська. Всі вони працюють в аптекі № 118 на протязі багатьох років. Очолює колектив аптеки досвідчений, атестований по першій категорії провізор Євдокія Федосіївна Бурма. 33 роки працює вона в чигиринській аптекі, спочатку на посадах асистента і рецептара, а з грудня 1943 року керуючою. Є. Ф. Бурма користується заслуженою повагою. В період німецької окупації вона допомагала постачати медикаментами і перев'язочним матеріалом партизанські загони. За самовіддану багаторічну працю Євдокія Федосіївна нагороджена медаллю «За доблестний труд в Великой Отечественной войне 1941—1945 годов», значком «Отличнику здравоохранения», почесними грамотами.

Поряд з великою виробничою діяльністю т. Бурма Є. Ф. бере активну участь у громадському житті колективу медичних працівників Чигирина. Вона є членом районного комітету профспілки медичних працівників і заступником голови секції охорони здоров'я при жіночій раді міста.

Так працює колектив одної з найстаріших аптечних установ України — аптеки № 118 м. Чигирина. У дні, коли минає 170 років з часу створення чигиринської аптеки, хочеться сердечно поздоровити всіх її працівників з ювілейною датою і побажати їм дальших успіхів у справі медикаментозного обслуговування населення.

ПЛАН ВІДКРИТТЯ НОВИХ АПТЕК ВИКОНАНО ДОСТРОКОВО

В. О. КУДЕЛИЧ

(Аптекоуправління Полтавського обласного відділу охорони здоров'я)

Поліпшення медикаментозного обслуговування населення нерозривно звязане з розширенням аптечної мережі. Тому відкриттю нових аптек і приділяється така велика увага.

За період з 1960 по 1965 рік за планом на Полтавщині повинні були відкрити 35 аптек. Встановлений план ми виконали достроково: вже в листопаді 1965 року в області функціонувало 36 нових аптек, а ще 36 було переведено з незручних і непристосованих у кращі приміщення. Таким чином, нині в Полтавській області медикаментозну допомогу населенню надають 167 аптек, причому одна аптека в середньому обслуговує 10 тисяч населення.

Нові аптеки ми відкриваємо в приміщеннях, збудованих на державні кошти і виділених за рахунок 5% площи для підприємств торгівлі, громадського харчування і побутового обслуговування населення (аптеки № 13 і 157 м. Полтави, № 92 і 93 м. Кременчука, № 106 с. Грацилька, № 156 с. Недогарки, № 33 м. Комсомольське). З цією ж

метою ми використовуємо приміщення, побудовані за рахунок колгоспів, радгоспів, виконкомів районних та сільських Рад депутатів трудящих (аптеки № 37 с. Розбишівки, № 63 радгоспу ім. Куйбишева, № 70 с. Власівки, № 32 с. Веселий Поділ, № 54 с. Демидівки, № 66 с. Жовтневе, № 68 с. Дібрівки, № 65 с. Філенкове та інші). Ряд аптек, зокрема, № 38 р. с. Халтуріне, № 161 с. Молодіжне та інші, відкриті при заводах. Для відкриття нових аптек ми також з успіхом використовуємо стандартні збірні будинки, які закупляються аптечкоуправлінням і встановлюються за кошти колгоспів та інших організацій. Усього в області встановлено 35 таких будинків (аптеки с. Решетники, Рунівщина, Пишенки, Яреськи та ін.).

Таким же чином ми організовуємо приміщення для переведення в них вже діючих аптек, які працюють у невідповідних умовах.

У справі розширення аптечної мережі області взяло участь багато аптечних працівників. Найактивнішими і найініціативнішими з них виявилися керуючі аптек: № 56 с. Піщане Є. Я. Сербіна, № 97 с. Омельник М. Г. Яковенко, № 34 с. Решетники О. Н. Мешко, № 47 с. Яреськи Н. І. Тищенко, № 126 с. Солониця К. Н. Іванова, № 151 с. Лютеньки Будища С. Ю. Руденко та ін., а також керуючі центральних районних аптек М. Д. Олешко, А. Ю. Гуц, В. П. Назаренко та інші. Активну участь в цій роботі взяли працівники аптечкоуправління С. Г. Клейтман (заступник керуючого), М. І. Пучнін (головний бухгалтер), Л. Г. Чеберко (інженер) та інші. Велику допомогу в розширенні аптечної мережі нам подали також керівники місцевих Рад депутатів трудящих, головні лікарі, голови колгоспів, директори підприємств, радгоспів та ін.

Усі відкриті в області аптеки оснащені зручним обладнанням і меблями. В деяких сільських аптеках влаштовано водяне опалення, проведено водопровід і місцеву каналізацію. По можливості при кожній аптекі збудовані допоміжні приміщення. За період з 1960 по 1965 р. на придбання аптечної меблі й обладнання аптечкоуправлінням витрачено 310 тис. карбованців.

На власному досвіді ми впевнилися, що будівництво нових аптек пов'язано з рядом труднощів. Так, майже всі будівельні роботи виконувалися в нас хоспособом, за яким потрібні для будівництва матеріали повинен забезпечувати замовник. Однак для того, щоб дістати цеглу, фарби, скло, електрообладнання, доводиться витрачати багато енергії і часу. На нашу думку, доцільно було б, щоб аптечкоуправління забезпечувалися всіма потрібними для будівництва аптек матеріалами в централізованому порядку. В такому ж порядку слід виділяти аптечкоуправлінням готові збірні будинки.

Поліпшило б роботу по будівництву аптек і створення типових проектів сільських і районних аптек. По-перше, це дало б певні економічні вигоди, по-друге, будинки для аптек, побудовані за спеціальними проектами, були б зручнішими для роботи, так як, крім існуючих допоміжних приміщень, в них можна було б передбачити відділ оптики з майстернею, скринькою для ліків, сушарку лікарських рослин тощо.

На жаль, окрім відділів охорони здоров'я не завжди виділяють необхідні кошти на розширення аптечної мережі. У зв'язку з цим було б корисно, щоб Міністерство охорони здоров'я постійно контролювало, яка частина загальних асигнувань на капіталовкладення, що встановлюються відділам охорони здоров'я в цілому, виділяється на будівництво й обладнання нових аптек.

Впровадження в життя всіх цих пропозицій, безсумнівно, сприятиме розширенню мережі аптечних установ України.

ДАЛІ ПОЛІПШУВАТИ ІНФОРМАЦІЙНУ РОБОТУ

О. Н. ЖУЧЕНКО, О. М. ЗІНОВ'ЄВ

(Аптечноуправління Вінницького обласного відділу охорони здоров'я)

Для того щоб медичні працівники Радянського Союзу могли в своїй практиці використовувати весь арсенал вітчизняних лікарських засобів, а також нові лікарські препарати, номенклатура яких з кожним днем поширяється, аптечноуправління повинні приділяти велику увагу рекламиуванню медикаментів, що в достатніх кількостях виробляються хіміко-фармацевтичною промисловістю країни. Саме з цією метою при обласних аптечноуправліннях і були створені відділи інформації. Роботі одного з таких відділів і присвячена дана стаття.

Інформаційний відділ аптечного управління Вінницького обласного відділу охорони здоров'я працює вже понад 2 роки. Працівники цього відділу у своїй роботі використовують найрізноманітніші методи інформації і рекламиування медикаментозних засобів. Найефективнішим з них є випуск інформаційних листів. У кожному такому листі вміщено відомості про медикаменти, наявні на аптечному складі в достатніх кількостях, а також анотації на нові лікарські засоби. З анотацій кожний читач дізнається про синоніми і аналоги того або іншого препарату, його фармакологічну дію, показання і протипоказання для застосування, дози і способи прийому, форму і строки зберігання. На нашу думку, крім вищенаведених відомостей, в інформаційних листах доцільно висвітлювати питання про зміни показників для застосування окремих препаратів, а також те, якими препаратами, аналогічними за дією, можна замінити ліки, що тимчасово відсутні в аптечній мережі, та ін. Давати в кожному інформаційному листі перелік препаратів, що в достатніх кількостях є на аптечному складі, ми вважаємо недоцільним. Робити це слід 2—4 рази на рік.

За 2 роки працівники відділу видали 31 інформаційний лист загальним тиражем 88 тис. примірників. В їх виданні, крім фармацевтів, взяли участь обласні спеціалісти: терапевт, онколог та інші.

Інформації про наявні і нові лікарські засоби також робляться через пресу і радіо, а на окремі препарати випускаються спеціальні листівки. І інформаційні листи, і листівки передаються медичним працівникам області.

У своїй роботі відділ інформації підтримує тісний зв'язок з працівниками аптек і лікувальних закладів області. У багатьох аптечних установах Вінниччини влаштовані вітрини нових лікарських засобів, причому експоновані препарати систематично поновлюються. Для постійної інформації лікарів один з працівників відділу відвідує майже всі наради медичних працівників, які проходять у Вінниці, і робить там коротеньку доповідь. Нерідко він виїжджає і на районні наради медичних працівників.

Велику допомогу в організації роботи по рекламиуванню медикаментозних засобів надала інструктивна нарада для працівників відділів інформації, організована Головним аптечним управлінням МОЗ УРСР, на якій було вказано на ряд недоліків що мають місце в цій важливій справі. Після наради у нас в області відразу ж були вжиті заходи по поліпшенню інформаційної роботи в аптечноуправлінні та аптечних установах. Зокрема, разом із спеціалістами обласного відділу охорони здоров'я працівники аптечного управління підготували листівки на протитуберкульозні і рентгеноконтрастні препарати, міорелаксанти і засоби, що використовуються для анестезіології та урології. Таких листівок було видано понад 20 тисяч. Крім цього, на ряд препаратів, що є в достатніх кількостях на аптечному складі, надруковували рецептурні бланки, які були передані лікарям. Завдяки цьому

в практику роботи лікарів було впроваджено медикаменти, які мало ними використовувалися.

Активізація роботи відділу інформації сприяла тому, що лікарі стали краще орієнтуватися в тому, які препарати в достатніх кількостях наявні в аптечній мережі і ширше їх застосовувати. А це в свою чергу привело до зменшення дефектури в аптеках. Разом з тим в області зменшились наднормативні лишки медикаментів.

Поряд з інформаційною роботою ми приділяємо велику увагу вивченю попиту населення на ліки. З цією метою інформаційний відділ підтримує повсякденний контакт з довідковими бюро, перевіряє, чи є в аптеках препарати встановленого асортиментного мінімуму, виявляє дефектуру і вживає заходів по її усуненню, вивчає інвентаризаційні описи, виявляє медикаменти, що є в аптеках у великих кількостях, і розробляє пропозиції, як іх краще перерозподілити. Велику увагу повинні приділяти працівники відділу інформації і повсякденному вивченню витрат окремих препаратів.

Для того щоб робота відділів інформації обласних аптечних управлінь не йшла самопливом, Головному аптечному управлінню МОЗ УРСР необхідно надавати їм методичну допомогу. На нашу думку, відділу інформації ГАПУ не слід займатися випуском інформаційних листів, які вони розсилають по областях. По-перше, це економічно не вигідно, по-друге, що роботу успішніше виконують відділи інформації обласних аптечних управлінь, які в своїх листах краще і оперативніше відбиватимуть стан забезпечення області медикаментами. Інформаційному ж відділу ГАПУ доцільно було б випускати в світ довідники для лікарів і фармацевтів про лікарські засоби та іншу подібну літературу.

Такі наші міркування щодо дальнього поліпшення інформаційної роботи в системі аптечноуправління. Корисно було б, щоб на сторінках «Фармацевтичного журналу» періодично друкували матеріали про роботу відділів інформації аптечних управлінь інших областей.

ПРО ОРГАНІЗАЦІЮ РОБОТИ СІЛЬСЬКОЇ АПТЕКИ

К. А. КОЧЕТКОВ

(Керуючий центральної районної аптеки № 14 м. Тлумач)

Районування аптечної мережі, проведене в Івано-Франківській області в 1964 році, дало можливість значно поліпшити роботу сільських аптечних установ. Створені в результаті районування центральні районні аптеки, глибоко вникаючи в потреби прикріплених до них сільських аптек, надають їм постійну допомогу в роботі. Однак така допомога не є основним фактором, від якого залежить організація роботи сільської аптеки. Велике значення для доброї організації роботи установи має підготовка спеціалістів, їх бажання добре працювати, їх допитливість і працьовитість.

Наша аптека керує роботою 2 міських і 4 сільських аптечних установ. В усіх сільських аптеках керуючі — помічники провізора в основному з невеликим стажем роботи. Нам хочеться розповісти про організацію роботи однієї з сільських аптек району — аптеки № 92 села Олеші, якою керує О. І. Данильчук.

Аптека села Олеші VI категорії. До 1964 року вона була розміщена в орендованому приміщенні, а нині займає спеціальний побудований під аптеку будинок. Приміщення оснащене зручними меблями, штанглазами та іншим аптечним обладнанням.

Аптека успішно виконує і перевиконує встановлені планові показники. За 9 місяців 1964 р. (до цього аптека працювала в старому приміщенні) план товарообороту був виконаний на 119%, за 9 місяців

1965 р.— на 115%. Фактичне виконання плану по рецептурі за 9 місяців 1965 року— 8389 рецептів, з них 75,8% готових лікарських форм.

Велику питому вагу у виконанні плану товарообороту аптеки мають прикріплені до неї аптечні пункти.

Організації роботи аптечних пунктів керуюча аптека № 92 т. Данильчук приділяє багато уваги. Вона систематично підтримує зв'язок із завідуочими аптечних пунктів, стежить за тим, щоб в кожному пункті був широкий асортимент лікарських засобів. Медикаменти з аптеки доставляються попутним транспортом по попередніх замовленнях. На кожному пункті є список обов'язкового асортиментного мінімуму. Завідуючих пунктами систематично ознайомлюють з анотаціями на нові препарати. Між аптечними пунктами, які працюють в однакових умовах, організоване соціалістичне змагання.

Для кожного пункту встановлений план товарообороту з розбивкою по кварталах і місяцях. Виконання плану, дотримання правил радианської торгівлі, зберігання й облік медикаментів контролюються щоквартальними перевірками з обов'язковим зняттям лишків товарів. У результаті такої роботи товарооборот аптечних пунктів щороку збільшується. Так, в 1964 році середньомісячний товарооборот одного пункту становив 76, а в 1965 р.— 139 крб. у місяць. В загальному товарообороті аптеки товарооборот аптечних пунктів становить 31%.

Для того, щоб лікарі знали про наявність і надходження медикаментів в аптеку, працівники аптеки систематично передають в амбулаторію анотації на нові лікарські засоби, а також ведуть журнал, в якому 1—2 рази на місяць реєструють одержані медикаменти. Таким чином, лікар завжди має можливість перевірити, які ліки є в аптекі, а яких немає. Це дає лікарям можливість в разі відсутності того або іншого препарату замінити його іншим, аналогічним за фармакологічною дією. Якщо характер захворювання не дає можливості замінити ліки, т. Данильчук консультується по телефону з працівниками центральної районної аптеки і тут же інформує хворого про результати.

Така постійна інформація лікарів дала можливість поліпшити медикаментозне обслуговування населення і позбавила багатьох хворих необхідності відвідувати аптеку й амбулаторію по кілька разів або шукати ліки по інших аптеках.

Починаючи з 1964 року, в аптекі № 92 практикуються виїзди на села разом з дільничним лікарем, який проводить прийом хворих безпосередньо на медпункті. Виїзди провадяться за графіком. Фельдшер завчасно сповіщає хворих про день приїзду лікаря, організовує огляд хронічних хворих, дітей. Перед виїздом лікар, орієнтуючись по амбулаторних картиках і в залежності від сезону, приблизно намічає перелік медикаментів, які можуть бути потрібні хворим, і передає його в аптеку. Керуюча аптеки т. Данильчук підбирає за цим списком медикаменти і виїжджає разом з лікарем в те або інше село. По рецептах, вписаних під час прийому, хворий відразу ж одержує потрібні ліки.

Успішно розв'язує т. Данильчук і господарські питання. За добовленістю з колгоспом вона провела капітальний ремонт аптеки, побудувала підсобні приміщення. Колектив аптеки швидко і якісно обслуговує хворих. За останні 3 роки по аптекі № 92 немає випадків виготовлення ліків з відхиленням від норми, а також скарг з боку трудящих. Раптові і планові ревізії завжди дають добре результати. Тов. Данильчук приділяє велику увагу громадській роботі: вона секретар комсомольської організації села, агітатор, учасник художньої самодіяльності, кандидат в члени КПРС. Завдяки її енергії та ініціативі сільська аптека № 92 неухильно поліпшує медикаментозне обслуговування населення.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Артемізол. Склад препарату:

Ефірного масла надземної частини полину метельчастого 3,0
Олії перцевої м'яти 0,9
Діетилового ефіру етилендіамінотетрацтової кислоти 0,1
Діетилового ефіру яблучної кислоти 1,0
Олії персикової 4,0
Спирту етилового (96°) 1,0

Застосовують артемізол при різних формах сечокам'яної хвороби. Призначають препарат у вигляді крапель на кусочек цукру під языкок 2—3 рази на день за 15 хвилин до приймання їжі, хворим з підвищеною кислотністю — після їжі. Особам, в яких легко запалюються сечові шляхи, для профілактики призначають по 1 краплі артемізолу на цукор 1 раз на день.

Разову і загальну дозу препарату можна змінювати в залежності від форми і ступеня захворювання. Протягом 10—20 днів хворий повинен прийняти від 1 до 15 крапель препарату. Під час лікування слід дотримуватися дієтичного харчування.

При вживанні артемізолу швидко зменшуються або зовсім зникають болі і запальні процеси, усуваються спазми сечових шляхів. Препарат сприяє виділенню солей і виведенню каменів із сечоводів.

Побічних явищ при прийманні рекомендованих доз артемізолу не встановлено.

Препарат випускають в склянках по 10 мл.

Зберігають з обережністю (спісок Б) в прохолодному місці.

Етамід. Білий порошок, без запаху і смаку, майже нерозчинний у воді:

Застосовується при подагрі і захворюваннях, пов'язаних з нагромадженням сечової кислоти в організмі (поліартритах з порушенням пуринового обміну, сечокам'яної хворобі уратного походження).

Призначають етамід всередину по 2 таблетки 4 рази на день протягом 10—12 днів. За цей період вміст сечової кислоти в крові знижується до норми (4 мг%) або нижче.

У хворих на подагру і поліартрит при вживанні препарату помітно зменшуються болі, поступово зникає набряк суглобів і збільшується їх рухомість, поліпшується загальний стан. Після 5—7 днів перерви протягом тижня проводиться повторний курс лікування.

При захворюванні нирок лікування етамідом необхідно проводити під старанним контролем ниркової видільної функції.

Хворі переносять етамід добре. В деяких випадках можуть вини-

кати диспептичні і дизуричні явища, проте приймання препарату не слід припиняти.

Випускається етамід в таблетках по 0,35 г.

Зберігають в скляних банках в сухому місці при кімнатній температурі.

Етимізол (етилнорантіфейн). За хімічною структурою це диметилдіамід 1-етилімідазол-4,5-дикарбонової кислоти.

Препарат являє собою кристалічний порошок без запаху і смаку. При підігріванні розчиняється у воді до 1,5%. Стерилізувати його можна кип'ятінням протягом 1,5—2 годин.

Застосовують етимізол 1) для запобігання пригнічення дихального центра разом з барбітуратами;

2) для промедикації в суміші з промедолом, атропіном і димедролом;

3) для відновлення тонусу дихального центра після застосування в наркозі міорелаксантів неполяризуючого типу дії;

4) в післяопераційний період для профілактики і лікування пневмонії і при ателектазі легень;

5) при різних психічних захворюваннях, що супроводжуються триговою, розладом сну, астенодепресивними станами і особливо при депресивних синдромах з ажитацією, які проходять в'яло;

6) для пролонгування дії снотворних засобів.

Призначають препарат в порошку по 0,05—0,1 г 3 рази на добу у вигляді 1,5% розчину для парентеральних введень.

При внутрішньовенному введенні препарат впорскують повільно в дозі 30—40 мг, при підшкірному і внутрішньом'язовому — в дозі 60—80 мг, але не більше 1 мг на кілограм ваги хворого.

В післяопераційний період етимізол вводять внутрішньом'язово по 30 мг 3 рази на день, для поліпшення сну і пролонгування дії снотворних засобів — по 0,05—0,1 г 2 або 3 рази на день, при психічних захворюваннях курс лікування триває 3—5 тижнів.

Єдиним протипоказанням для застосування може бути сильне рухове збудження.

При застосуванні терапевтичних доз етимізолу побічних явищ не відмічається. При передозуванні може спостерігатися нудота, блювота, незначне рухове збудження. У випадках швидкого внутрішньовенного введення великих доз етимізолу відмічається зрідження серцевого ритму, збудження центрів блукаючого нерва. Всі зазначені явища носять короткий перехідний характер.

Випускається в порошку, таблетках по 0,1 г і в ампулах по 2 мл 1,5% розчину.

Зберігають в сухому темному місці.

Каротолін. До складу препарату входять каротиноїди (каротини, лінопін і його похідні), вітамін Е (сума токоферолів) і лінолева кислота. Одержано каротолін шляхом гарячої екстракції м'якої частини плодів шипшини рослинною олією.

Препарат має оранжевий колір, смак і запах, що характерні для рослинної олії з екстрактивними жиророзчинними речовинами, які є в плодах шипшини.

Застосовують каротолін при трофічних виразках, екземі, атрофічних змінах слизових оболонок та деяких видах еритродермії (псоріатичних і десквamatивних).

Для лікування шкірних захворювань його наносять зовнішньо на уражені ділянки шкіри 1—2 рази на день шляхом накладення марлевих серветок, просочених каротоліном. Зверху їх покривають восковим папером. Курс лікування 1—2 місяці. При необхідності курс лікування можна повторити.

Випускають препарат у флаконах по 100—250 мл.

Зберігають в прохолодному, захищенному від світла місці.

Морфоциклін. Похідне антибіотика тетрацикліну. Препарат являє собою пористу масу темно-жовтого кольору із слабким специфічним запахом, гірку на смак, легко розчинну у воді, в 5% і 40% розчинах глюкози і в ізотонічному розчині хлориду натрію.

Застосовується морфоциклін при захворюваннях, викликаних мікрофлорою, чутливою до антибіотиків групи тетрацикліну,— пневмонії, абсцесах, бронхоектатичній хворобі, емпіемі плеври, перитоніті і гнійних процесах інших локалізацій, хірургічному, гінекологічному і урологічному сепсисах, піелітах і піелонефритах, запаленні жовчних шляхів або жіночих полових органів, анаеробних інфекціях. Морфоциклін можна застосовувати і для профілактики післяопераційних ускладнень при великих операціях на органах грудної клітки та черевної порожнини.

Вводять препарат внутрішньовенно 2 рази на добу повільно або краплями в різні вени з інтервалами між введенням в 12 годин. В окремих випадках, коли хворий знаходиться в особливо тяжкому стані, морфоциклін можна вводити по 150 000 ОД 3 рази на добу з інтервалими 8 годин.

Щоб ввести препарат інтравенозно, вміст одного флакона безпосередньо перед ін'єкцією розчиняють в 20 мл 5—40% розчину глюкози або такій же кількості ізотонічного розчину хлориду натрію.

Разові дози препарату для дітей до 2 років — 5000—7500 ОД на кілограм ваги, від 2 до 6 років — 50 000 ОД, від 6 до 9 років — 75 000 ОД, від 9 до 14 років — 100 000 ОД, старше 14 років — 150 000 ОД.

При лікуванні препаратом необхідно проводити клінічний аналіз крові і досліджувати функціональний стан печінки і нирок.

Вводять морфоциклін обов'язково повільно або крапельно, бо при швидкому введенні можуть виникати болі, а інколи й ущільнення вен. При попаданні під шкіру препарат іноді викликає подразнення та утворення болючих інфільтратів. В окремих хворих після ін'єкції можуть виникати нудота та блівота.

Курс лікування морфоцикліном 5—7 днів, в тяжких випадках — до 10 днів. Після перерви в 3—5 днів його можна повторити.

Препарат протипоказано призначати при порушеннях функції печінки, виразній нирковій недостатності, вагітності, а також у тих випадках, коли хворий не переносить антибіотиків групи тетрацикліну.

Випускається морфоциклін в скляних герметично закритих флаконах по 150 000 ОД.

Зберігають з обережністю (спісок Б) в сухому, захищенному від світла місці, при температурі не вище + 4°.

Нафтусин являє собою слабкомінералізований розчин, в якому є кисневомісні органічні сполуки нафтового походження. Штучно виготовлена вода «Нафтусин» діє аналогічно натуральній воді джерела «Нафтуся» на курорті Трускавець.

Це прозора рідина (допускається незначне помутніння, або опалесценція) своєрідного запаху і смаку, стійка при зберіганні.

Нафтусин стимулює виведення з організму води, азотних речовин, хлоридів. Діуретичні властивості води впливають також на виділення з сечею піску та дрібних конкрементів.

Вода «Нафтусин» застосовується при всіх сечових діатезах, сечо-кам'яній хворобі без виразних порушень функцій, а також як профілактичний засіб після операцій хворих на сечокам'яну хворобу.

Призначають воду по 300—400 мл 3 рази на день за 1—1,5 години до приймання їжі. Курс лікування 3—4 тижні.

Протипоказано призначати нафтусин при серцево-судинній недостатності, різко вираженій нирковій недостатності (азотомії), а також при затримці відтоку сечі (гідронефрозах, звуженні або перегинанні сечоводів, структур уретри, аденою простати).

Випускається в пляшках по 0,25—0,5 л.

Зберігають в звичайних умовах в прохолодному місці. Строк зберігання зазначається на етикетці.

Трасилол. Інактиватор трипсину-калікреїну, кожна ампула якого вміщує 5000 ОД інактиватора калікреїну в 5 мл стерильного ізотонічного розчину. Одержують його із залоз тварин.

Застосовується при гостром і хронічному рецидивуючому панкреатиті, некрозі підшлункової залози, як захисний засіб при операціях у верхній частині черевної порожнини, а також при гостром запаленні привушної залози (післяопераційному паратиті).

Для досягнення терапевтичної ефективності активності інгібіторів у крові трасилол слід вводити внутрішньовенно. Продовження лікування провадять крапельним внутрішньовенным введенням.

При гостром панкреатиті і некрозі підшлункової залози зразу вводять 15 000—25 000 ОД (2—3 ампули) і в цей же день крапельно—ще 20 000—50 000 ОД препарату. Протягом 2, 3, 4 днів дозу залишають великою, потім її поступово зменшують. При новому підвищенні величини діастази дозу збільшують. При хронічному рецидивуючому панкреатиті інактиватор повільно вводять щодня в дозі 5000—10000 ОД.

При операціях у верхній частині черевної порожнини (ревізії і секвестротомії підшлункової залози, холецистектомії, холедохотомії, операції на шлунку та кишечнику) безпосередньо перед їх початком, а також під час операції внутрішньовенно повільно або крапельно вводять по 10 000 ОД інактиватора калікреїну. Після операції препарат вводять внутрішньовенно повільно або краплями протягом кількох днів по 10 000—20 000 ОД щодня, після чого дозу поступово зменшують. Таку ж дозу інактиватора калікреїну вводять на протязі 5—6 і більше днів при післяопераційному паратиті. В залежності від ступеня і протікання хвороби зазначені дози можуть бути більш високими. Інколи при швидкому введенні препарату з'являються нудота і блювота. При повільному введенні такі явища не спостерігаються. В разі необхідності повторного лікування слід зробити дослідження на індивідуальну переносність препарату (утворення пухиря на шкірі при введенні 0,2 мл трасилолу). Якщо реакція на повторне введення препарату буде позитивною, від лікування слід відмовитися до того часу, коли досліди не дадуть негативних результатів.

Випускає трасилол фірма «Байєр» (м. Леверкузен) в ампулах по 5 мл (5000 ОД в кожній), упакованих в коробки по 5 штук.

Урзалін являє собою ефірне масло, яке одержують з цибулини і корінців фітонцидної рослини ведмежої цибулі (*Allium ursinum*) ціляхом екстракції етиловим ефіром. За фізичними властивостями це масляниста рідина темно-жовтого кольору, яка розчиняється в ефірі і хлороформі, погано розчиняється в спирті і зовсім нерозчинна у воді. Препарат має бактерицидні властивості і впливає на грампозитивні і грамнегативні бактерії.

Застосовується при лікуванні гнійних, довго незаживаючих ран, трофічних виразок, опіків у ступеню інфікації, пролежнів, а також при готовуванні поверхні рани до пластичної операції у вигляді 0,3% мазі, яку наносять за допомогою звичайної мазевої пов'язки на поверхню рани. Края рани до цього слід промити 40° спиртом. Пов'язку змінюють кожні 2—3 дні. У випадках значного виділення края рани змазують індиферентною пастою, що підсушує рану та запобігає мацерації епітелію.

Протипоказань для місцевого застосування мазі не виявлено, хоч у деяких хворих на місці накладання пов'язки можливе почуття жару, яке швидко проходить. При місцевих подразненнях концентрацію препарату в мазі слід зменшити або поєднувати застосування мазі з місцевими обезболюючими засобами.

Випускають препарат у вигляді 0,3% мазі на вазеліні.

Зберігають у сухому, захищенному від світла місці при кімнатній температурі (список Б).

Холецин. Аналогічний закордонному препарату «більваль». Кристалічний порошок, жовтого кольору, гіркий на смак, легко розчиняється у воді і спирті.

Застосовується при жовчокам'яній хворобі, хронічному холецисті, холецистогепатіті і різних формах жовтяниці, якщо показано вживати жовчогінні препарати.

Призначають холецин по 2 таблетки 3 рази на день за 15—30 хвилин до їжі. Після поліпшення стану хворого добову дозу препарату зменшують вдвое. Курс лікування продовжується 3—4 тижні.

Інколи при вживанні препарату можуть виникати проноси, які швидко зникають при зменшенні дози.

Випускається холецин в таблетках-драже, що вміщують 0,15 г препарату.

Зберігають в добре закупорених склянках в сухому місці.

Целанід. Кристалічний серцевий глікозид, виділений з листя наперстянки шерстистої.

Призначають при серцевій недостатності з порушенням кровообігу 2—3 ступеня з фібриляцією передсердь, пароксизмальній тахікардії, гострому міокардиті. Целанід застосовується також для лікування дітей з декомпенсацією серця ревматичного походження.

Вводять препарат або внутрішньовенно по 1—2 мл 0,02% розчину 1—2 рази на добу, або перорально по 1 таблетці 2—3 рази на день.

При внутрішньовенному введенні целанід діє з такою ж швидкістю, що і строфантин. Кумулює препарат значно менше дигітоксину. У порівнянні з К-стстрофантином він викликає більше уповільнення ритму серця, зменшення систоли і подовження діастоли.

Препарат переноситься хворими добре. Інколи можуть спостерігатися побічні явища — нудота, блювота, втрата апетиту.

Протипоказано приймати целанід при коронарній недостатності, інфаркті міокарда, порушенні провідності, пароксизмальній тахікардії шлуночків, активному ендокардиті і ревмакардиті.

Випускають в таблетках, що вміщують 0,25 мг препарату, і в ампулах по 1 мл 0,02% розчину.

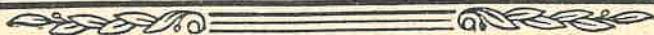
Зберігають з обережністю (список Б).

ЛІТЕРАТУРА

1. Инструкции по применению препаратов артемизола, нафтусина, урзалина, целанида, этилизола, утвержденные ФК МЗ СССР, 1964.—2. Инструкции по применению препаратов каротолина, морфоциклина, холецина, этамида, утвержденные ФК МЗ СССР, 1965.—3. Проспект фирмы «Байер» по применению препарата трасилол, 1965.

I. M. КРАВЧЕНКО, O. K. ПОГРЕБНЯК

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ



На підставі закону Союзу Радянських Соціалістичних Республік «Про зміну системи органів управління промисловістю і перетворення деяких інших органів державного управління» від 2 жовтня 1965 р. Управління медичної промисловості Укрраднархоспу ліквідовано і підприємства хіміко-фармацевтичної та медико-інструментальної промисловості, що розташовані на території УРСР, передані в підпорядкування МОЗ СРСР.

В структурі МОЗ СРСР, крім інших управлінь, створено Головне управління по виробництву синтетичних лікарських препаратів. Головне управління промисловості антибіотиків, кровозамінників та органопрепаратів, Головне управління вітамінної промисловості, Головне управління промисловості готових лікарських засобів, Головне управління промисловості медичного скла та пластичних мас, Головне управління по виробництву бактеріальних і вірусних препаратів (на госпрозрахунку), Головне управління збути медичної продукції (на госпрозрахунку), Головну інспекцію по контролю за якістю лікарських засобів і виробів медичної техніки (на правах Головного управління), Планово-економічне управління медичної промисловості. Крім того, при МОЗ СРСР на правах головного управління створено Всесоюзне об'єднання по продажу, монтажу і ремонту медичної техніки (на госпрозрахунку).

* * *

МОЗ СРСР видало 9 серпня 1965 р. за № 02-15/10 інструкцію про порядок організації і обліку безкоштовного відпуску медикаментів при амбулаторному лікуванні деяких категорій хворих.

В інструкції зазначено, що державним бюджетом СРСР передбачаються спеціальні асигнування органам охорони здоров'я на безкоштовний відпуск медикаментів деяким категоріям хворих при їх амбулаторному лікуванні, зокрема, дітям у віці до одного року, особам, що хворіють туберкульозом, шизофренією, та ін.

Безкоштовний відпуск медикаментів для цих хворих може здійснюватися за призначенням лікарів в лікувальних закладах (амбулаторно) і з госпрозрахункових аптек. Інструкцією рекомендується відпускати безкоштовно ліки переважно з лікувальних закладів. Для цієї мети лікувальні заклади повинні одержувати ліки в госпрозрахункових аптеках. Вимоги в цьому випадку виписуються у двох примірниках і підписуються головним лікарем даного закладу. Один примірник вимоги з розпискою в одержанні ліків залишається в аптекі, другий — вдається лікувальному закладу.

Інструкцією визначений порядок обліку і звітності в лікувальних закладах на ліки, відпущені хворим безкоштовно.

В окремих випадках дозволяється відпускати ліки хворим з госпрозрахункових аптек за рецептами лікарів. Такий рецепт повинен мати штамп лікувального закладу «Безкоштовно», завірений підписом головного лікаря та скріплений круглою печаткою лікувального закладу. Крім цього, на рецепті слід зазначати номер історії хвороби.

Рахунки на відпущені безкоштовно ліки, за якими лікувальні заклади перераховують аптекам їх вартість, повинні виписуватись госпрозрахунковими аптеками окремо від рахунків за інші відпущені даному закладу на його вимоги медикаменти.

* * *

Наказом по МОЗ СРСР від 23 жовтня 1965 р. № 623 установлено, що відпуск аптечним складам і аптекам виробів медичної техніки з баз і магазинів організацій системи «Медтехніка» здійснюється по оптових цінах з націнкою в розмірі 3,5%.

Протези, що не мають роздрібних цін, з 1 січня 1966 р. слід відпускати по оптових цінах; милиці, палиці, бандажні вироби й апарати голосоутворення — із знижкою 1,5%; слухові апарати, очні протези — із знижкою 5%.

На виконання цього наказу по МОЗ УРСР видано наказ від 11 листопада 1965 р. № 529. Крім зазначених вище питань, наказом по МОЗ УРСР також встановлено, що готові окуляри системи «Укрголовмедтехніка» відпускає аптечні мережі по роздрібних цінах з наданням знижки в розмірі 20%.

Наказ по МОЗ УРСР від 21 листопада 1964 р. № 480 вважається таким, що втратив силу.

* * *

МОЗ УРСР видало наказ від 28 липня 1961 року № 430, яким встановлено перелік обладнання, що повинно бути в аптеках.

В додатках до цього наказу МОЗ УРСР видано наказ від 18 грудня 1965 року № 603, яким перелік обладнання для аптек доповнений. Наказ надіслано всім аптечним управлінням.

* * *

Наказом по МОЗ СРСР від 22 січня 1966 р. № 36 повідомлено про те, що на 1966—1968 роки дозволено штатне сумісництво медичних і фармацевтичних працівників.

За цим наказом оплату праці лікарів, середнього медичного персоналу і фармацевтичних працівників, що займають ту або іншу посаду по сумісництву, слід провадити в установленому порядку, не перевищуючи половини встановленого окладу. В тих випадках, коли згідно з діючим законодавством допускається сумісництво з оплатою по основній посаді і по посаді по сумісництву до двох окладів, заробітна плата за роботу по сумісництву не повинна перевищувати встановленого окладу.

* * *

Рада Міністрів СРСР установила новий порядок виплати стипендій немісцевим фармацевтам з вищою освітою, що підвищують свою кваліфікацію з відривом від виробництва в інститутах удосконалення лікарів, на факультетах та курсах удосконалення фармацевтів при вищих медичних і фармацевтичних училищах, закладах, науково-дослідних та інших великих закладах охорони здоров'я.

Цю стипендію одержуватимуть фармацевти, зарплата яких менше 130 крб. Розмір стипендії 30 крб. в місяць, проте загальна сума заробітної плати, що зберігається, і стипендії не повинна перевищувати 130 крб. в місяць.

Цей порядок стосується також фармацевтичних працівників, що прирівнюються за умовами оплати праці до фармацевтів з вищою освітою.

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

В. Г. Западнюк. Протисудорожні препарати. Видавництво «Здоров'я», Київ, 1965, стор. 305, тираж 1170 прим., ціна 1 крб. 09 коп.

Недавно видавництво «Здоров'я» випустило в світ монографію відомого спеціаліста в галузі протисудорожних препаратів Віталія Гнатовича Западнюка «Протисудорожні препарати», розраховану на лікарів-психіатрів, невропатологів, нейрохірургів, фармакологів, патофізіологів, хіміків-синтетиків та фармацевтів. Монографія складається в основному з 4 великих розділів: 1. Відомості про патогенез судорожних падків, 2. Методи дослідження протисудорожної дії препаратів в експерименті, 3. Протисудорожна дія різних хімічних сполук, 4. Принципи застосування протисудорожних препаратів та можливий механізм їх дії. Щінно є та обставина, що автор описує в своїй монографії не тільки дані літератури, але і глибокозмістовні матеріали власних дослідів.

Для фармацевтів та хіміків особливо цінним є розділ монографії, присвячений протисудорожній дії різних хімічних сполук. Цей матеріал розподілений в 14 главах. Автор послідовно розглядає похідні гідантоніу, оксацоліндіону, барбітурової кислоти, піриміндіону, ацетилсечовини, бензіліміду, інгібіторів карбоангідраз, бурштинової кислоти, бромідів, місцевоанестезуючих засобів, глутарової кислоти, амінокислот та транквілізаторів. Описуючи окремі протиепілептичні засоби, В. Г. Западнюк наводить, як правило, фізико-хімічні властивості, протисудорожну активність в експерименті та в клініці, дози, способи введення, побічні дії на ускладнення. Крім цього, наводиться хімічна назва препарату, його структурна формула та, що особливо цінне для фармацевтів, численні синоніми.

При описуванні протисудорожних препаратів автор зупиняється як на вітчизняних (дифенін, фенакон, хлоракон, метинін, ГАМК та ін.), так і на іноземних засобах (за-ронтин, мілонтин, парадіон та ін.), що цінно для наукових працівників, які вивчають епілепсію і методи боротьби з нею.

В монографії окремо описується протисудорожна дія гормональних препаратів, акрихіну, аденоцитріфосфатної кислоти, радіоактивних ізотопів, папаверину, біоміцину, препаратів рослинного походження тощо. Багато цікавих даних одержать фармацевт при ознайомленні з матеріалами щодо протисудорожної дії деяких вітамінів, речовин, що діють на адренореактивні і холінореактивні системи.

В монографії В. Г. Западнюка 45 малюнків та 25 таблиць. Вона написана на сучасному високому науковому рівні і, без сумніву, користуватиметься великою увагою наукових та практичних працівників.

Профессор М. М. ТУРКЕВИЧ

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ З ПИТАНЬ РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ В АПТЕЧНІЙ СПРАВІ

У практичній діяльності провізорам та іншим працівникам аптечних установ часто доводиться користуватися спеціальною літературою і окремими статтями з будь-якого питання фармації. У нижче наведеному бібліографічному покажчику систематизовано всі статті з питань раціоналізації внутрішньоаптечної роботи та механізації окремих процесів при виготовленні ліків, опубліковані у фармацевтичних журналах з 1925 по 1964 рік.

СТАТТІ З ПИТАНЬ РІЗНИХ ВІДІВ РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ

- Агалаков М. О., Пристрій для фільтрування, «Аптечноє дело» № 2, 1964, стор. 74.
- Артем'єв О. І., До питання про раціоналізацію фільтрування рідин в аптеках, «Аптечноє дело» № 3, 1961, стор. 40.
- Безкровний Р. П., Прискорення та поліпшення приготування ін'екційних розчинів, «Аптечное дело» № 4, 1961, стор. 57.
- Безкровний Р. П., Пристрій для відмірювання марлі з рулонів, «Аптечное дело» № 3, 1962, стор. 69.
- Безкровний Р. П., Портативний апарат для приготування ін'екційних розчинів асептичним методом, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1962, стор. 77.
- Брагинська О. М., Про фільтрування ін'екційних розчинів в аптечній практиці, «Аптечное дело» № 4, 1963, стор. 59.
- Бурка М. І., Клебанов Г. С., Про застосування скляних фільтрів в аптечній практиці, «Аптечное дело» № 4, 1961, стор. 61.
- Гурін І. Г., Установка для зберігання і відпуску гумових виробів, «Аптечное дело» № 6, 1963, стор. 59.
- Добрій І. М., Більше уваги раціоналізаторським винаходам та обміну досвідом, «Аптечное дело» № 5, 1960, стор. 55.
- Д. О., Нова інфундирка, «Вестник фармации» № 3, 1927.
- Єфремов Ю. М., Пристрій для дроблення злежаних солей безпосередньо в тарі, «Аптечное дело» № 3, 1963, стор. 59.
- Зак П. Д., Моменти раціоналізації в сільській аптекі, «Советская фармация» № 16, 1931.
- Зак П. Д., Виготовлення ін'екційних розчинів в ампулах в аптекі, «Аптечное дело» № 3, 1961, стор. 61.
- Зоніс М. Л., Титрувальний стіл, що вертиться, «Фармацевтичний журнал» № 11, 1930.
- Конев Ф. А., Карнаухов І. Н., Фільтрування ін'екційних розчинів та інших рідин в аптечній практиці, «Аптечное дело» № 2, 1960, стор. 65.
- Куделіч В. О., Про запровадження деяких раціоналізаторських пропозицій в аптечних установах Полтавщини, «Фармацевтичний журнал» № 3, 1963, стор. 72.
- Лопатін В. П., Винахідництво і раціоналізація в аптечній мережі Москви, «Аптечное дело» № 3, 1958, стор. 44.
- Майзеліс Л. І., Апарат для наповнювання ампул, «Химико-фармацевтический журнал» № 6, 1928.
- Маргуліс Е. Л., Машина для виготовлення таблеток в аптекі, «Фармацевтичний журнал» № 3, 1962, стор. 71.
- Мельниченко В. П., Раціоналізаторська робота в аптекі першої міської лікарні м. Дніпродзержинська, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1960, стор. 69.
- Мініович І. О., Окремі раціоналізаторські заходи в аптеках України, «Фармацевтичний журнал» № 5, 1959, стор. 61.
- Олексюк В. Д., Ручна машинка для завальцовування флаконів з-під пеніциліну металевими ковпачками, «Фармацевтичний журнал» № 4, 1964, стор. 64.
- Панченко Е. Н., Таріс В. Л., Вивчення можливостей відпуску аптечних товарів через автомати, «Аптечное дело» № 5, 1962, стор. 25.
- Семенюк В. В., Про виготовлення етикеток, «Аптечное дело» № 4, 1962, стор. 69.
- Свірков А. І., Автоматизація процесу стерилізації ліків в аптекі, «Аптечное дело» № 2, 1963, стор. 60.
- Тарасов Ф. Р., Про фільтрування ін'екційних розчинів в аптечній практиці, «Аптечное дело» № 2, 1961, стор. 64.
- Шиманко А. І., Раціоналізація і винахідництво в аптечній роботі, «Аптечное дело» № 3, 1954, стор. 40.
- Шиманко А. І., За новаторство та раціоналізацію в аптечній справі, «Аптечное дело» № 5, 1960, стор. 52.
- Шумаков Ю. С., Метод швидкісного фільтрування ін'екційних розчинів та інших лікарських рідин, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1959, стор. 74.
- Шумаков Ю. С., Прилад для змішування мазей та рідин, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1963, стор. 80.
- Яранцева Е. П., Кац А. М., Іонас В. М., Раціоналізація праці аптечних працівників Москви, «Аптечное дело» № 4, 1960, стор. 56.

СТАТТІ ПРО УСТАТКУВАННЯ, АПАРАТУРУ І АПТЕЧНИЙ ІНВЕНТАР

- Артем'єв О. І., Застосування бактерицидних ламп в аптечній техніці, «Аптечное дело» № 5, 1961, стор. 56.
- Артем'єв О. І., Прилад для заповнення желатинових капсул і крохмальних облаток, «Аптечное дело» № 4, 1963, стор. 58.
- Б. Я., Пілюльна машинка, «Вестник фармации» № 3, 1925.
- Бичков І., Стандартизація аптечного устаткування, «Вестник фармации» № 1, 1928.

- Бучнєв Р. П., Машина для наповнення твердих желатинових капсул, «Аптечное дело» № 4, 1964, стор. 80.
- Двіянінов Г., Трикутник для рахування пілюль, «Вестник фармации» № 6, 1926.
- ДОСВАУ, Асистентський стіл для 2 чоловік конструкції «ДОСВАУ», «Фармацевтичний журнал» № 7, 1931, стор. 8.
- Дослідна станція Московського аптечного управління, Раціональні аптечні меблі «МАП», «Вестник фармации» № 4—6, 1929.
- Жураківський І., Удосконалена лійка, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1930.
- Ландер Г. Б., Прилади для штампування назв ліків і завальщовання пробок, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1962, стор. 78.
- Левінштейн І., Шафа для посуду, «Вестник фармации» № 7, 1927.
- Обергард І. О., Апарат для масової розливки, «Вестник фармации» № 3, 1925.
- Обергард І. О., Коган Г. Я., Скляний фільтр в аптечній практиці, «Вестник фармации» № 8, 1929.
- П. С., Інфундирний апарат із скляним фільтром марки Шотт, «Вестник фармации» № 10, 1929.
- Парій С., До раціоналізації асистентського столу, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1932.
- П. З., Посудина для іхтіолу, «Вестник фармации» № 2, 1930.
- Розенцвейг П. Е., Зотіков Ю. М., Нові прилади й апарати для аптечної практики, «Аптечное дело» № 6, 1962, стор. 52.
- Соколовський А. М., Нове в обладнанні аптек та магазинів оптики, «Аптечное дело» № 2, 1964, стор. 14.
- Стройман М. А., Обладнання кокторія і мийної, «Вестник фармации» № 9, 1928.
- Ципкін М., Машина для змішування і просіювання сухих порошків різних речовин, «Вестник фармации» № 4, 1925.
- Ципкін М., Млин для мазі, «Вестник фармации» № 5, 1925.
- Ципкін М., Витяжна шафа, «Вестник фармации» № 1, 1926.
- Шейкман А., Прилад для швидкої фільтрації невеликих розмірів, «Фармацевтичний журнал» № 10, 1930.
- Шестопал Б., Прилад для виготовлення лікарських бацил, «Химико-фармацевтический журнал» № 5, 1925.
- Я. З., Вертушка для настільного довідника, «Советская фармация» № 19, 1931.
- Я. З., Табель-розклад для аптеки, «Советская фармация» № 18, 1931.

СТАТТИ З ПИТАНЬ МЕХАНІЗАЦІЇ ПРАЦІ В АПТЕКАХ

- Геллерлейб Г., Раціоналізований інфундирний апарат, «Фармацевтичний журнал» № 9—10, 1931.
- Гефтер, Раціоналізація масового розливу легкотекучих рідин, «Вестник фармации» № 4, 1927.
- Губочкіна І. К., Соколов А. С., Про впровадження малої механізації в аптеках і аптечних установах, «Аптечное дело» № 3, 1960, стор. 3.
- Дегтярьов С. Я., Досягнення в галузі механізації трудомістких процесів в аптечних установах області, «Фармацевтичний журнал» № 4, 1960, стор. 65.
- Джанаашія Н. М., Деякі питання механізації і технічного оснащення аптечної мережі, «Аптечное дело» № 6, 1958, стор. 33.
- Єдидович Є. С., Краснов Т. Ф., Механізація виробничих процесів в аптекі, «Аптечное дело» № 3, 1955, стор. 10.
- Жученко О. Н., Більше уваги механізації праці в аптеках, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1961, стор. 76.
- Лонеску-Стоян П., Файт І., Станчиу Н., Савопол Е., Кручану І., Механізація деяких технологічних процесів в аптекі, «Аптечное дело» № 1, 1962, стор. 75.
- Лопатін П. В., Механізація виготовлення в аптеках складних порошків за індивідуальними прописами, «Аптечное дело» № 1, 1960, стор. 6.
- Майзеліс Л. І., Ще про раціоналізацію тумби, що вертиться, для такси, «Вестник фармации» № 6, 1927.
- Муравйов І. О., Кобрін В. О., Пінчук В. О., Механізація та раціоналізація аптечного виробництва ліків, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1964, стор. 7.
- Нотківський А. А., Швейна Є. І., За впровадження нової техніки в торгівлю аптечними товарами, «Аптечное дело» № 2, 1958, стор. 37.
- Розенцвейг П. Е., Агалакова І. К., Про застосування малої механізації в аптеках Ленінграда, «Аптечное дело» № 6, 1960, стор. 49.
- Соколов А. С., Чоргові завдання в області механізації і технічної оснащеності в аптечній роботі, «Аптечное дело» № 2, 1958, стор. 7.
- Чорнорот А. М., Ще раз про механізацію аптечного виробництва, «Аптечное дело» № 1, 1958, стор. 34.

Шиманко А. І., Кац А. М., Механізація процесу виготовлення деяких лікарських форм, «Аптечное дело» № 3, 1956, стор. 46.

Яранцева Е. П., Кац А. М., Механізація і раціоналізація роботи в аптеках Москви, «Аптечное дело» № 1, 1964, стор. 58.

СТАТТИ ПРО ОДЕРЖАННЯ ДИСТИЛЬОВАНОЇ ВОДИ

Артем'єв О. І., Алюшин М. Т., Раткевич Г. І., Коромислов С. І., До питання про механізовану подачу дистильованої води на робоче місце, «Аптечное дело» № 2, 1961, стор. 43.

Байков Ф. Я., Подача дистильованої води в аптекі з допомогою електро відсмоктувача, «Аптечное дело» № 4, 1961, стор. 63.

Барсуков Б. Н., Євстаф'єв Б. І., Прилад для захисних електроелементів у перегінних кубах, «Аптечное дело» № 1, 1963, стор. 69.

Брук С. Т., Нове в роботі дистиллятора Д-2, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1964, стор. 78.

Вайсман Г. А., Бушкова М. М., Ямпольська М. М., Одержання води, рівноцінної до дистильованої, із застосуванням іонообмінних адсорбентів, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1961, стор. 34.

Відін Ф. І., Вертикальний дистилляційний апарат, «Вестник фармации» № 5, 1926.

Лисогор І. Я., Одержання і подача дистильованої води на робочі місця, «Фармацевтичний журнал» № 3, 1960, стор. 60.

Лопатін П. В., Шиманко А. І., Стерилізація дистильованої води ультрафіолетовим випромінюванням в аптечних умовах, «Аптечное дело» № 6, 1959, стор. 48.

Рабінович, Метод забезпечення дистильованої води від забруднення під час перегонки, «Фармацевтичний журнал» № 3—4, 1932.

Соботович В. П., Наш досвід по одержанню дистильованої води і подачі її на асистентський стіл, «Фармацевтичний журнал» № 5, 1962, стор. 73.

Федоренко Н. Я., Опис безперебійного одержання двічі перегіпаної води, «Аптечное дело» № 5, 1953, стор. 50.

Харченко А. Ф., Безперервне забезпечення водою вмазного перегінного куба, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1959, стор. 75.

СТАТТИ ПРО БЮРЕТКИ І ПІПЕТКИ

Бартоломеев Ю. В., Про виготовлення в аптеках стерильних розчинів в ампулах, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1963, стор. 75.

Білоусов А. Г., Прилад для відбору рідини піпеткою, «Аптечное дело» № 3, 1953, стор. 54.

Вишнєпольський І., Доповідь на Московській науково-фармасоціації про досвід застосування бюреток в московських аптеках, «Вестник фармации» № 7, 1927.

Зиманюк Є. Н., Про впровадження бюреткової системи в аптечне виробництво, «Аптечное дело» № 5, 1957, стор. 64.

Нодель Г., Апарат для автоматичного заповнення та паяння ампул, «Фармация» № 1, 1947, стор. 39.

Тодошенко М. Д., Ященко В. К., До питання про впровадження бюреткової системи в аптечне виробництво, «Аптечное дело» № 6, 1956, стор. 17.

Шиманко А. І., До питання про номенклатуру рідких медикаментів, вимірювання в аптеках бюретками і піпетками, «Фармация» № 1, 1947, стор. 39.

СТАТТИ ПРО РІЗНІ ПРИЛАДИ

Арлашин М. І., Прилад-сигналізатор про початок стерилізації, «Аптечное дело» № 3, 1958, стор. 38.

Артем'єв О. І., Прилад для топлення мазевих основ, «Аптечное дело» № 2, 1964, стор. 71.

Байков Ф. Я., Пропозиція про удосконалення інфундирного апарату, «Аптечное дело» № 3, 1960, стор. 75.

Байков Ф. Я., Автоматика з сигнальним термометром, «Аптечное дело» № 3, 1961, стор. 59.

Белова О. І., Миронова В. А., Інфундирний апарат з електропідігрівачем нового типу, «Аптечное дело» № 6, 1963, стор. 56.

Гурвич З. Г., Прилад для розділення стержня супозиторій маси та виготовлення вагінальних шариків, «Аптечное дело» № 1, 1961, стор. 65.

Данненберг В. К., З досвіду роботи аптечного складу, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1962, стор. 69.

Джигит О. В., З практики роботи аптеки м. Харкова, «Фармацевтичний журнал» № 3, 1962, стор. 65.

Домніч М. О., Про деякі удосконалення, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1962, стор. 76.

- Зоніс М. Л., Електроінфундирний апарат, «Фармацевтичний журнал», № 10, 1932.
- Колесник М. П., Ємельянов М. І., Механічне миття аптечного посуду, «Аптечное дело» № 6, 1960, стор. 55.
- Мирлін З. І., Технічне удосконалення в аптечних установах, «Аптечное дело» № 2, 1953, стор. 67.
- Мітюров С. А., Спеціальний ключ для вентилів кисневих балонів, «Аптечное дело» № 4, 1961, стор. 64.
- Обергард І. А., Сигнатування ампул, «Вестник фармации» № 11, 1926.
- Олехнович А. І., Зильбер Д. А., Про люмінесцентне освітлення аптек, «Аптечное дело» № 6, 1963, стор. 20.
- Півненко Г. П., Поліпшення та збільшення устаткування аптечного виробництва, «Аптечное дело» № 6, 1957, стор. 50.
- Станчіу Н., Кручіану І., Савопол Є., Подрібнюючий апарат для аптек, «Аптечное дело» № 1, 1961, стор. 85.
- Тольцман Т. І., Технічне оснащення аптек, «Аптечное дело» № 2, 1954.
- Шумаков Ю. С., Устаткування, яке прискорює виготовлення рідких лікарських форм, «Фармацевтичний журнал» № 4, 1961, стор. 61.

СТАТТІ З ПИТАНЬ ВНУТРІШНЬОАПТЕЧНОЇ РОБОТИ

- Барановський І. Н., Зелепухін Б. П., Про досвід роботи міжлікарняної аптеки в Криму, «Аптечное дело» № 3, 1963, стор. 45.
- Брильова Н. І., Організація прокатного пункту, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1962, стор. 73.
- Бушкова М. М., За раціональні методи роботи, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1961, стор. 68.
- Вайсман Г. А., Бушкова М. М., Ямпольська М. М., Городинська В. Я., Костинська Б. Д., Застосування пластичних мас у фармації, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1962, стор. 13.
- Васильєв Ф. Н., Васильєва А. Г., До питання про застосування кібернетики в аптеках, «Аптечное дело» № 6, 1964, стор. 5.
- Гончаренко Н. М., Як ми боремося за право називатися колективом комуністичної праці, «Фармацевтичний журнал» № 5, 1963, стор. 68.
- Гуц А. Ю., Бакало Л. І., Як ми боремося за звання колективу комуністичної праці, «Фармацевтичний журнал» № 1, 1963, стор. 74.
- Даниленко А. А., Технічний огляд медичних автоклавів, «Аптечное дело» № 6, 1964, стор. 68.
- Домнич М. О., Про деякі удосконалення, «Фармацевтичний журнал» № 2, 1962, стор. 76.
- Зильбер Д. А., Олехнович А. І., Про бактерицидне опромінювання повітря в аптекі, «Аптечное дело» № 6, 1964, стор. 8.
- Кейда Г. П., Про роботу бюро по раціоналізації та винахідництву, «Фармацевтичний журнал» № 3, 1964, стор. 83.
- Макаренко П. М., Стан та деякі перспективи в організації лікарського обслуговування трудящих промислових підприємств Харківської області, «Аптечное дело» № 1, 1964, стор. 54.
- Макаренко П. М., Брильова Н. І., Більше піклування про хворих, «Аптечное дело» № 3, 1962, стор. 59.
- Мартинек Б., Пластмаси в фармацевтичній пакувальній техніці, «Аптечное дело» № 4, 1964, стор. 82.
- Мітерев Г. А., Логинова Р. А., Новікова І. М., Набоков Ю. С., Самсонова М. Н., Гігієнічні умови в приміщеннях аптек, «Аптечное дело» № 3, 1962, стор. 48.
- Нодель Г. А., В боротьбі за звання колективу комуністичної праці, «Аптечное дело» № 2, 1962, стор. 51.
- Півненко Г. П., Поліпшити та збільшити устаткування аптечного виробництва, «Аптечное дело» № 6, 1957, стор. 50.
- Сидорков А. М., Лаврент'єва В. З., З досвіду роботи громадських рад при аптеках, «Аптечное дело» № 3, 1963, стор. 14.
- Тарасова М. І., Шо ми бачили в аптечних установах Харкова та Києва, «Аптечное дело» № 2, 1962, стор. 55.
- Тольцман Т. І., Семенова Т. Д., Голосова Н. А., Громадські ради аптек, «Аптечное дело» № 6, 1963, стор. 12.
- Шмарук Л. Г., Жити і працювати по-комуністичному, «Аптечное дело» № 2, 1962, стор. 49.
- Шумаков Ю. С., Деци про нові раціональні методи роботи, «Фармацевтичний журнал» № 5, 1962, стор. 78.
- Шумаков Ю. С., Нове в аптечній практиці, «Фармацевтичний журнал» № 6, 1962, стор. 76.

Провізор І. О. МІНІОВИЧ

ЗМІСТ

Передова	Стор.
	3

ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА

Зубенко В. Г., Колодій Е. Н. Синтез похідних азолідину з можливою гіпоглікемічною дією	6
Зіменківський Б. С. Синтез та властивості 3-алкіл-2-тиотіазанонів-4	11
Якубич В. І. S-Карbamінілтіогліколеві похідні сульфаниламідних препаратів	14
Близнюков В. І., Штурчна В. П. Синтез, будова і бактерицидна активність амінометоксипохідних нафталану	17
Каган Ф. Є., Когет Т. О. Фотоколориметричний метод кількісного визначення феніліну	24
Попова В. І., Крамаренко В. П. Фотоелектроколориметричне визначення барбітулу в сумішах з бромізовалом і амідопірином	27
Єфіменко А. М. Мікроелектрофорез і кольорова індикація алкалоїдів на папері Роговський Д. Ю. Мікрокристалоскопічні реакції на дикайн та їх застосування при дослідженні лікарських суміші	32
Маренич І. П., Щербина О. А. Електрохімічний метод виділення ртуті з біологічного матеріалу	34
Бушкова М. М., Рапапорт Л. І., Шах Ц. І., Ковал'чук Т. В., Верзіна Г. В. До виходу Державної фармакопеї СРСР Х видання. Повідомлення I	37
Півненко Г. П., Перцев І. М., Соболєва В. О. До технології готування складних порошків з барвниками і забарвленими речовинами	41
Борзунов Є. Є., Шевченко С. М. Н-Карбоксиметилцелюлоза як набухаючий розпушувач для поліпшення розпадання таблеток	46
Штейнгарт М. В., Носовицька С. А. Прискорений метод визначення строків зберігання таблеток «ніковерин»	50
Вайсман Г. А., Озерянська Л. А., Саде Г. Г. Приготування ін'екційних розчинів натріо гідрокарбонату тривалої стійкості	54
Затула В. В., Гвоздяк П. І. Ступінчастий ферментативний гідроліз секурида-зиду	58
Дачишин О. Т. Вивчення діагностичних ознак коренів і кореневищ скополії гімалайської	60
Чекман І. С. Похідні пропініламіну — нова група гіпотензивних речовин з ферментним механізмом дії	63
Козловська О. І. Вплив цетаміфену на протромбіновий час і зсідання крові	68
До п'ятдесятиріччя Радянської влади на Україні. Документи минулого	71
	74

ОБМІН ДОСВІДОМ

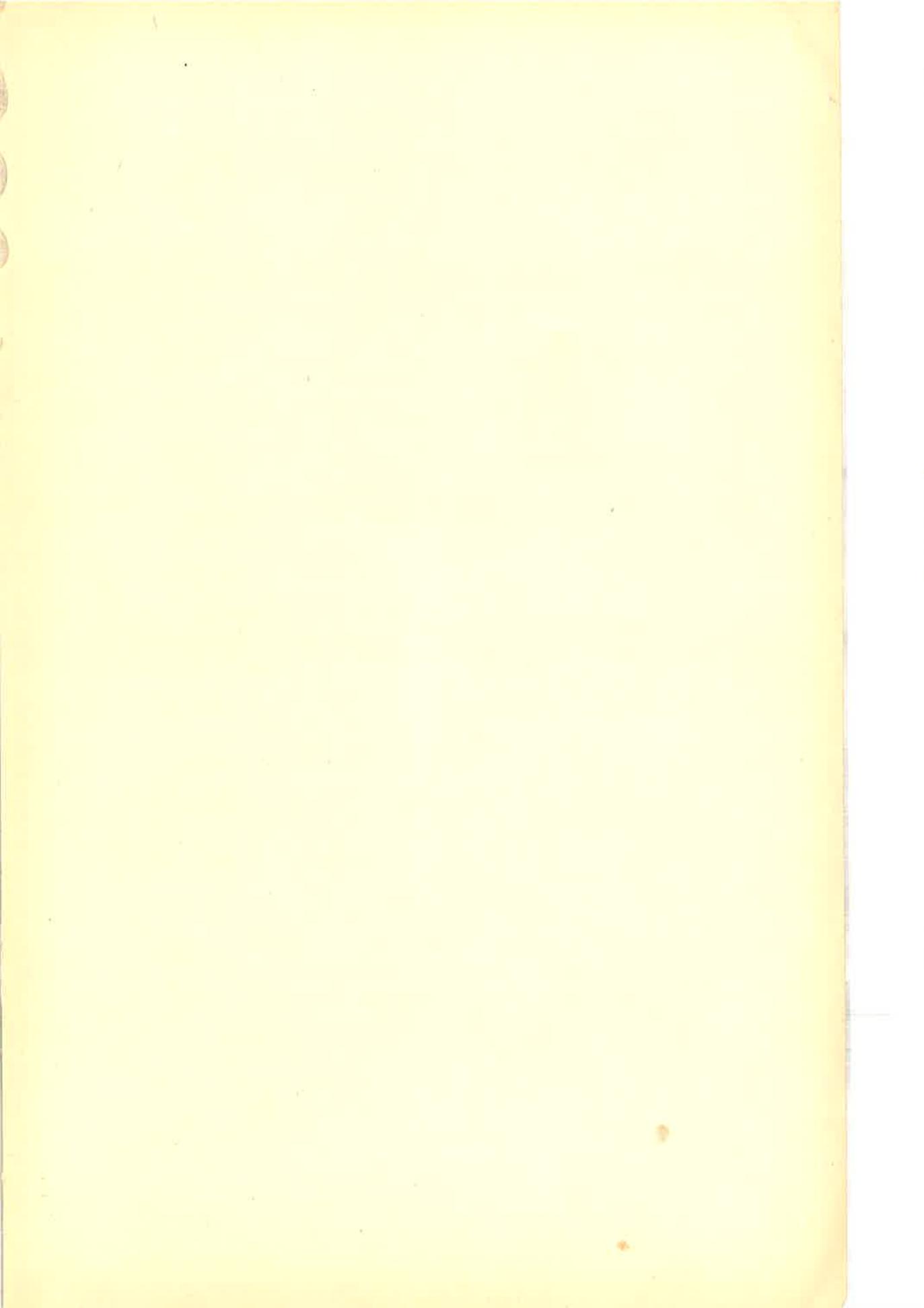
Приворотський В. С. Чигиринській аптекі 170 років	77
Куделич В. О. План відкриття нових аптек виконано достроково	79
Жученко О. Н., Зінов'єв О. М. Далі поліпшувати інформаційну роботу	81
Кочетков К. А. Про організацію роботи сільської аптеки	82

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ХРОНІКА ТА ІНФОРМАЦІЯ

КРИТИКА ТА БІБЛІОГРАФІЯ

Туркевич М. М. Рецензія на книжку «Протисудорожні препарати», автор В. Г. Западнюк	91
Мініович І. О. Бібліографічний покажчик статей з питань раціоналізації в аптечній справі	91



ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Редакція «Фармацевтичного журналу» повідомляє, що всі статті наукового характеру, які надсилаються для друкування в журналі, повинні бути зайдексовані за універсальною десятковою класифікацією.

Статті, що не відповідатимуть цій вимозі, редакцією не прийматимуться.

Редколегія