

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2

ВИДАВНИЦТВО
„ЗДОРОВ'Я”

1969

ШЕВЧУК О. І.— головний редактор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

БУШКОВА М. М.,
ВАЙСМАН Г. А.,
ГУБСЬКИЙ І. М.,
ЗІНЧЕНКО Т. В.,
ПІВНЕНКО Г. П.,
РОДЮНОВ П. В. (заступник редактора),
ТКАЧУК В. А.,
ТУРКЕВИЧ М. М.,
ШУРАБСА Т. К. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

БАРТОЛОМЄСВ Ю. В. (Запоріжжя),
БОРИСЮК Ю. Г. (Харків), ДЬЯЧЕНКО Т. Л. (Київ),
ДЗЮБА Н. П. (Харків), ЄНА М. Г. (Київ),
ІВАНИЦЬКА М. Ф. (Донецьк), КАГАН Ф. Є. (Київ),
КЕИВАЛ Т. С. (Київ), КОРЖ Є. Г. (Київ),
КРАМАРЕНКО В. П. (Львів), КРУЦЕНКО І. П. (Київ),
ЛІТВІНЕНКО М. М. (Харків), МІНІОВИЧ І. О. (Київ),
ПУШКУПА К. Д. (Київ), РОДІНА М. С. (Київ),
ТЕЛЛИ Н. Ф. (Київ), ЧЕРКЕС О. І. (Київ).

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УРСР

№ 2

РІК ВИДАННЯ — 24-й

ВИДАВНИЦТВО «ЗДОРОВ'Я»
Київ — 1969

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗМІСТ

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

- Іванов І. Ю. Про дію слова фармацевта на хворого
Блощук Г. Т. Роль естетики у роботі ручниста
Говало К. В. Наслідувати приклад кращих аптечних колективів
Воронова Л. М. З досвіду роботи хіміка-аналітика центральної районної аптеки
Краснов Г. П., Грудникова Е. П. Ще раз про роботу довідкового бюро
Прокопенко С. С. Про роботу пункту прокату при аптекі

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

- Карамишев А. М., Хаджай Я. І.,
Харченко М. С. Фармакологічна
дія і застосування сорбіту 14

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Зубенко В. Г. Синтез похідних азолідину з можливою гіпоглікемічною дією
Владзімірська О. В., Пашкевич Ю. М. Порівняльне вивчення УФ-спектрів вибрання тіосемікарбазонів і семікарбазонів
Коваленко Л. І., Солодова А. Ф.,
Сенов П. Л. Фотоколориметричне визначення кортизулу ацетату за складноефірною групою
Артамонов Б. П., Майофіс С. Л.
Кондуктометричне визначення тифену

- Шамотієнко Г. Д. Коліорові якісні реакції на пара-аміносаліцилат натрію та його кількісне визначення методом полум'яної фотометрії
Позднякова В. Т., Чаплинська М. Г., Ушбаєв К. У. Мікрокристалоскопічні реакції на апрофен, тифен, спазмолітин та еуфілін і використання їх при дослідженні лікарських форм
Ружицький Д. М., Бартков Я. Ф.,
Матвійків Б. Г. Новий метод стабілізації розчину тіаміну броміду для ін'єкцій

CONTENTS

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICS

- Іванов І. У. On the Effect of the Pharmaceutist's Words on the Patient.
Блощук Г. Т. Role of Aesthetics in the Work of a Ready Drug Store Pharmaceutist.
Говало К. В. To Follow the Example of the Best Pharmacy Staffs.
Воронова Л. М. From the Experience of Work of a Chemist-Analyst of a Central District Pharmacy.
Краснов Г. П., Грудникова Е. Р. Again on the Work of an Inquiry Office.
Прокопенко С. С. On the Work of an Hiring Station in a Pharmacy.

SURVEYS

- Карамышев А. М., Хаджай Я. И.,
Харченко М. С. Pharmacological Action and Use of Sorbitol.

ORIGINAL PAPERS

- Зубенко В. Г. Synthesis of Azolidine Derivatives with Possible Hypoglycemic Action.
Владзімірська О. В. and Пашкевич Ю. М. Comparative Study of the UV-Spectra of Thiosemicarbazones and Semicarbazones.
Коваленко Л. І., Солодова А. Ф.,
Сенов П. Л. Photocolorimetric Determination of Cortisone Acetate after the Complex-Ether Group.
Артамонов Б. П. and Майофіс С. Л. Conductometric Determination of Tiphen.
Шамотієнко Г. Д. Qualitative Color Reaction for Sodium p-aminosalicylate and its Quantitative Determination by Flame Photometry.
Позднякова В. Т., Чаплинська М. Г. and Ушбаєв К. У. Microcrystalloscopic Reactions for Aprofen, Tiphen, Spasmolytin and Euphylline and their Use in the Analysis of Drug Forms.
Ружицький Д. М., Бартков Я. Ф.,
Матвійків Б. Г. A New Method of Stabilization of Thiamine-Bromide Solution for Injections.

Гандель В. Г., Прозоровський О. С. Застосування псевдоозрідження для одержання таблеткового грануляту	45	Gandel V. G. and Prozorovsky A. S. Use of Pseudoliquefaction for Receiving Tablet Granulate.
Борисенко Ю. Б., Борзунов Е. Є., Обухова Р. І., Дехтяренко В. М. Оксипропілметилцелюлоза як зв'язуючий засіб в таблетковому виробництві	51	Borisenko Yu. B., Borzunov E. E., Obukhova R. I. and Dekhtiarenko V. M. Oxypropylmethylcellulose as a Binding Agent in Tablet Manufacturing.
Швидкий Б. І., Крамаренок В. П. Умови екстрагування хлорофосу з водних розчинів органічними розчинниками в залежності від pH середовища	54	Shvydkiy B. I. and Kramarenko V. F. Conditions of Extraction of Chlorophos from Aqueous Solutions by Organic Solvents Depending on the pH Medium.
Акопян О. А., Долотова Т. М. Умови екстракції кофеїну органічними розчинниками в залежності від pH середовища	57	Akopian O. A. and Dolotova T. M. Conditions for Extraction of Caffeine by Organic Solvents Depending on the pH Medium.
Фартушний А. Ф. Ідентифікація мепротану в трупному матеріалі	60	Fartushny A. F. Identification of Meprothane in Cadaveric Material.
Скаакун М. П., Олійник А. М., Романчак М. М. Про комбіновану дію жовчогінних та спазмолітичних речовин на зовнішньосекреторну функцію печінки	63	Skakun N. P., Oleinik A. N. and Romanchak M. N. On the Combined Effect of Cholagogue and Spasmodolytic Agents on the Secretory Function of the Liver.
Клеветенко Г. І., Голубятникова Н. Т. Фітохімічне вивчення блошинці дізентерійної	66	Klevetenko G. I. and Golubiatnikova N. T. Photochemical Study of Plantago Psyllium.
Пашенко М. М., Півненко Г. П., Чуйко О. В., Холуп'як І. Ю. Сескітерпенові лактони нетреби берегової та іх мікробіологічна активність	70	Pashchenko M. M., Pivnenko G. P., Chuiko O. V. and Kholupiak I. Yu. Sesquiterpene Lactones of Xanthium Riparium and their Biological Activity.
Сennіков Г. А., Макарова Г. В., Комісаренко М. Ф. Поліфенольні сполуки таволги Бумальда	75	Sennikov G. A., Makarova G. V. and Komissarenko N. E. Polyphenol Compounds of Spirea Bumalda. Burv.

ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

ДО ВИХОДУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР Х ВИДАННЯ

Вайсман Г. А. Державна фармакопея СРСР Х видання і зміни, що внесені до неї
Каган Ф. Є. Про методи аналізу Державної фармакопеї СРСР Х видання

Gandel V. G. and Prozorovsky A. S. Use of Pseudoliquefaction for Receiving Tablet Granulate.

Borisenko Yu. B., Borzunov E. E., Obukhova R. I. and Dekhtiarenko V. M. Oxypropylmethylcellulose as a Binding Agent in Tablet Manufacturing.

Shvydkiy B. I. and Kramarenko V. F. Conditions of Extraction of Chlorophos from Aqueous Solutions by Organic Solvents Depending on the pH Medium.

Akopian O. A. and Dolotova T. M. Conditions for Extraction of Caffeine by Organic Solvents Depending on the pH Medium.

Fartushny A. F. Identification of Meprothane in Cadaveric Material.

Skakun N. P., Oleinik A. N. and Romanchak M. N. On the Combined Effect of Cholagogue and Spasmodolytic Agents on the Secretory Function of the Liver.

Klevetenko G. I. and Golubiatnikova N. T. Photochemical Study of Plantago Psyllium.

Pashchenko M. M., Pivnenko G. P., Chuiko O. V. and Kholupiak I. Yu. Sesquiterpene Lactones of Xanthium Riparium and their Biological Activity.

Sennikov G. A., Makarova G. V. and Komissarenko N. E. Polyphenol Compounds of Spirea Bumalda. Burv.

CONSULTATION BY CORRESPONDENCE

TO THE PUBLISHING OF THE USSR STATE PHARMACOPEIA X-th EDITION

Vaisman G. A. USSR State Pharmacopeia, X-th Edition and Alterations Introduced in it.
Kagan F. E. On Methods of Analysis in the USSR State Pharmacopeia.

SCIENTIFIC PHARMACEUTICAL SOCIETY

Chikatovich V. P. Scientific-Practical Conference of Pharmaceutic Workers of Rovno Region.

NEW DRUGS

CHRONICLE AND INFORMATION

«Фармацевтический журнал»
(на украинском языке)

Літредактор Т. К. Семенюк.

Техн. редактор Г. С. Дерев'янко.

Здано до набору 11.X 1968 р. Підписано до друку 3.III 1969 р. Формат паперу 70×108^{1/16}. Фізичн. друк. арк. 6. Умовних друк. арк. 8,4. Обліково-видавничих арк. 9,5. Тираж 11122. БФ 09020. Зам. К-197. Ціна 40 коп.

Адреса редакції: Київ, вул. Комінтерну, 16. Телефон 25-42-80.

Київська обласна друкарня, вул. Леніна, 19.

ОРГАНІЗАЦІЯ АПТЕЧНОЇ СПРАВИ

УДК 614.27.907

ПРО ДІЮ СЛОВА ФАРМАЦЕВТА НА ХВОРОГО

I. Ю. ІВАНОВ
Харківський фармацевтичний інститут

Успіх лікування хворого залежить не тільки від правильного призначення ліків, умілого приготування їх фармацевтом та своєчасного користування ними, але у багатьох випадках і від впливу на організм хворого доброго слова лікаря і фармацевта.

Про важливе значення слова на поліпшення стану здоров'я хворої людини лікарі і фармацевти знали давно. Слову відводили першочергове значення у лікарській практиці ще дві тисячі з лишком років тому в іранській медицині. Невипадково тоді серед народу дуже поширеним було прислів'я: «Словом можна пронизати те, що не проколиш голкою». Слово викликає у людини найрізноманітніші емоційні реакції. Воно несе в собі риси прихованого психічного і морально-етичного впливу, настроюючи психіку й організм в цілому на позитивне або негативне враження.

Багато ліків у руках чуйних і уважних лікарів та фармацевтів, які разом з лікарями беруть участь у боротьбі за здоров'я людини, творять чудеса тому, що вони впливають на хворого не тільки прямо, тобто своїми фізико-хімічними властивостями, а й посередньо, через супроводжуючі словесні (усні або письмові) настанови.

Авторитетно і розумно сказані слова лікаря і фармацевта, їх уважене ставлення відвертають психіку хворого від різних переживань, важких думок, мобілізують моральні і фізичні сили людини, допомагають боротися з хворобою, викликаючи упевненість у можливості видужання.

Силу впливу слова на організм хворої людини постійно враховують у своїй роботі по лікарському обслуговуванню багато фармацевтичних працівників, які додержуються норм професійної етики.

Слід відзначити вміле користування добрым словом в аптечних колективах м. Тернополя. В таких аптеках, як № 1 (керуючий П. В. Бекісевич), № 28 (керуюча Є. А. Милосердова), № 78 (керуючий Н. З. Перець), № 95 (керуючий З. Г. Вацек) та інших добре слово поставлене на службу здоров'ю так само, як і ліки, що там готують.

Найбільш уміло серед фармацевтів Тернополя використовують слово при обслуговуванні населення заступник керуючого аптекою № 28 Олександра Юріївна Нечипорук і керуючий аптекою № 1 Петро Васильович Бекісевич. Так, О. Ю. Нечипорук свою ласкавістю, увагою вселяє віру і хворим, і здоровим людям, які відвідують аптеку.

Природне обдарування, покликання, любов до професії у поєднанні з глибокими знаннями і великим досвідом допомагають Олександрі Юріївні бездоганно, від усієї душі, знаходячи для кожного відвідувача добре, ласкаве, доречне слово, робити доручену їй справу.

Дуже чуйним і уважним є Петро Васильович Бекісевич. Він працює в аптечній мережі не один десяток років. Робота в аптекі — це

його покликання. Вся його професійна діяльність — талант фармацевта. Важко врахувати із скількох годин складається його робочий день. Він завжди на виду у людей, уважно вислуховує всіх відвідувачів, викликаючи у них впевненість у видужанні. Девіз роботи Петра Васильовича — постійно добиватися задоволення попиту хворих на ліки й обслуговувати їх чуйно й уважно. Він користується великим авторитетом у населення і лікарів своїми знаннями, чайністю, простотою і скромністю. В аптекі є окремий зошит, куди записуються відвідування лікарів. Ось що пишуть про роботу колективу аптеки та її керуючого П. В. Бекісевича лікарі І. Гетьман, В. Григель і професор А. Хасанов: «Висока культура обслуговування населення аптекою № 1 заслуговує на увагу... У цьому безперечна заслуга її керуючого. Тільки так ми повинні служити народові».

На жаль, у наших аптеках іноді не враховують важливого значення слова, його морально-етичного, психологічного і лікувального впливу на організм хворої людини. Деякі медичні і фармацевтичні працівники часто вважають, що всі обов'язки фармацевта полягають в тому, щоб прийняти від хворого рецепт або замовлення, приготувати і відпустити ліки. Такі люди не хочуть зрозуміти, що фармацевт в умовах нашого суспільства, як і лікар, стоїть на сторожі здоров'я людини і є організатором і борцем за повне задоволення потреб населення медикаментозною допомогою. Враховуючи силу дії слова на стан здоров'я хворого, дуже важливо, щоб розмова фармацевта з відвідувачем аптеки була привітною і взаємоприємною. Підвищена чутливість хворого вимагає від фармацевта, як і від лікаря, обережного користування словом. Необережно кинута фраза іноді може завдати серйозної шкоди хворому.

Одне, коли фармацевт на запитання відвідувача про якість та ефективність дії ліків на організм скаже: «Це дуже добрий засіб, вживайте, як сказав лікар», а інше, якщо на це запитання він відповість: «Тут нічого особливого немає. Звичайні ліки, які призначають багатьом хворим, і вони навряд чи допоможуть вам».

Виходячи з сили дії слова на організм хворого, піклуючись про його здоров'я і подовження тривалості життя людей, фармацевту, як і лікарю, у своїй професійній діяльності зовсім не припустимо не тільки з точки зору етичної, але й з точки зору доцільності розголосувати таємницю рецепту і відомості про небезпечність хвороби та можливі наслідки.

Відомий радянський хірург, один з творців вітчизняної онкології М. М. Петров у своїй праці про належне в хірургії вказував, що психіка хворих піддається часто великій і непотрібній травмі через те, що їм безапеляційно повідомляють діагноз. М. М. Петров підкреслює, що варто подумати про те пригнічує враження, яке таке повідомлення справляє на хворого та його сім'ю, і стане зрозуміло, що цього робити не можна. Далі він відзначив, що інформація про занедужання повинна бути дана хворому у зрозумілій, простій формі і мати деякі прогностичні вказівки про необхідність профілактичних заходів.

Доброзичлива неправда випливає з вимог норм професійної етики, і вона не веде до погіршення здоров'я хворого, відвертає його від підозри і самонавіювання. «Уміому і доброзичливому обману,— говорив М. М. Петров,— вірять, ним втішаються, з ним легше помирають не тільки люди, що не знають медицини, а й лікарі з великими іменами, коли вони захворюють і стають пригніченими хворобою пацієнтами... Святий обман продовжує вогонь життя» *.

* Шеремет. Врачебная этика. Збірник «О коммунистической этике», вид-во «Знание», Л., 1962, стор. 311.

Радянському фармацевту, який дотримується правил комуністичної моралі і норм професійної етики, можна послати на неясність вписаного рецепта стосовно діагноза і залишити, таким чином, на втіху хворому той сумнів, який він може використати на свою користь. Фармацевту не слід говорити й про те, що сучасна медицина не знає засобів від якоїсь хвороби, скажімо, від рака, грипа, і на цій підставі залишати хворого без ліків. Такі дії фармацевта також протирічать вимогам норм його професійної етики, бо вбивають у хворого будь-яку надію на видужання і підсилюють його горе та страждання, прискорюючи хворобу. Фармацевт, як і лікар, повинен підтримувати у хворого надію на видужання. Усе це, як вказував М. М. Петров, не ідеалізована шкідлива для здоров'я романтика, а твереза турбота про людину.

Професійна підготовленість, кмітливість, норми професійної етики підкажуть фармацевту, що зробити в кожному конкретному випадку, як поряд з ліками спрямувати силу впливу слова на стан здоров'я хворого. Заздалегідь дати готові рецепти немає можливості. На нашу думку, фармацевтичному працівникові треба враховувати і ситуації, і особливості людей та багато іншого, додержуючись основної вимоги професійної етики радянського фармацевта — щадити психіку хворого, відвертати його від страху перед хворобою, допомагати мобілізувати фізичну і моральну силу хворого для боротьби з хворобою, уміло користуючись при цьому словом, силою його дії на організм людини. Хворобливий, позбавлений реальної підстави страх ускладнює хворобу і зменшує ефективність дії ліків. Страх хворого — це руйнівник кращих починань лікаря, фармацевта.

Доброчесливе слово фармацевта допомагає справі і перебуває на службі здоров'я, як і ліки. Слово фармацевта повинно діяти, сприяти перетворенню можливості видужання у дійсність. Слово й організм людини перебувають у діалектичній взаємодії.

Уважно вислуховуючи запитання хворого, що звернувся до аптеки по ліки, бесідуючи з ним, даючи поради і рекомендації про вживання ліків, треба пам'ятати про силу дії слова на хворого і вміло користуватися словом у боротьбі за подовження довголіття радянської людини.

УДК 614.27

РОЛЬ ЕСТЕТИКИ У РОБОТІ РУЧНИСТА

Г. Т. БЛОЩУК
Аптека № 78 м. Луцька

У програмі Комуністичної партії Радянського Союзу спеціальний розділ присвячений питанню про здоров'я і подовження віку радянських людей, дальшому поліпшенню медикаментозного обслуговування населення. Багато уваги приділено цим питанням і в звітній доповіді Центрального Комітету КПРС, у Директивах по розвитку народного господарства нашої країни на нове п'ятиріччя, в рішеннях і матеріалах ХХІІІ з'їзду нашої партії, які знайшли гаряче схвалення в усіх радянських людей і надихають їх на нові трудові звершення в ім'я світлого майбутнього — комунізму.

У будівництві комунізму разом з усім радянським народом беруть участь і фармацевтичні працівники. В аптечних колективах пліч-о-пліч працюють асистенти і рецептори, дефектари і фасувальники, касири і санітарки, керуючі аптечних установ. У всіх них своє поле діяльності, свої конкретні форми роботи і обов'язки. Але в цій статті ми хочемо зупинитися на досить складній за своїм характером системі роботи ручних відділів, створених в усіх аптеках з метою поліпшення медикаментозного обслуговування населення.

Складність роботи ручного відділу, на наш погляд, полягає в тому, що, по-перше, цей відділ обслуговує в 2—3 рази більше населення, ніж рецептурний, по-друге, саме тут наявний широкий асортимент лікарських форм, предметів санітарії і гігієни, що викликає необхідність правильно орієнтувати відвідувача в доцільності застосування цих товарів. Все це вимагає, щоб ручник був висококваліфікованим спеціалістом — фармацевтом, добре ознайомленим з асортиментом відповідних лікарських форм не тільки у своїй, але і в інших аптеках міста, уважним, гуманним. Ручник особливо суверо повинен додержуватись норм професійної етики й у багатьох випадках бути терпеливим і пам'ятати, що в переважній більшості він має справу з хворими людьми, для яких часто характерна нервозність, незадоволеність, дратливість. Для того щоб найкраще обслугувати відвідувача, він повинен мати не лише необхідний асортимент медичних товарів, але й відповідний підхід до відвідувача, вміння показати товар, запропонувати його, порадити хворому, які саме ліки слід придбати. Разом з тим ручник повинен вміти культурно оформити і відпустити ліки або інші медичні товари.

Часто до ручника звертаються люди з тим, щоб він надав їм до-лікарську допомогу. І тут розумно і вміло підіbrane слово може стати найкращими ліками. Стриманість, почуття такту, ввічливість вкрай необхідні фармацевту, коли він має справу з хворою людиною. Необачно сказане слово може викликати у хвого не лише неповагу до фармацевта, але й почуття безнадійності в лікуванні, невір'я в дію ліків. Так, один з хворих перестав відчувати благотворний вплив таблеток Бехтерєва після того, як на питання про наявність їх в аптекі ручник відповів, що цих таблеток скільки завгодно і що їх ніхто не бере. Можна також передчасно налякати хвого високою ціною препарату або розчарувати наперед дуже дешевими ліками, що викликає сумнів в ефективності даної лікарської форми.

На превеликий жаль, ще нерідкі випадки, коли хворі можуть почути від фармацевта слово «нема», яке дуже болісно сприймається ними. Хворий приходить в аптеку по допомогу, а покидає її в повному розчаруванні в тих, хто вписав рецепт, і в тих, хто відмовив у ліках. У цих випадках ручник завжди повинен керуватися наказом Міністра охорони здоров'я СРСР № 308, який надає право керуючим аптеками замінити ліки екстемпорального виготовлення на близькі за складом готові лікарські форми. Видавши цей наказ, Міністр підказав нам, фармацевтам, етичну сторону у взаємовідносинах з хворими і дав можливість не механічно виконувати свій обов'язок, а думати про те, як би краще, сердечніше і з найбільшою користю для хвого обслугувати його.

Нам відомо, що більшість хворих, що звертається до нас, це люди, які хворіють на те або інше захворювання більш-менш тривалий час. У тих випадках, коли вписані таким хворм ліки відсутні в аптекі, їм слід сказати: «Дорогий товаришу! В даний час ліків, яких Ви просите, у нас немає, ми їх одержимо тоді-то. Я Вам раджу, щоб не ускладнювати Вашу хворобу, візміть ось ці ліки, які аж ніяк не гірші від тих, що Вам вписано. Як тільки ми одержимо ліки, що Ви просите, то негайно Вас повідомимо про це і Ви їх одержите, залишіть тільки нам Вашу адресу». І у відповідь на це ми завжди одержимо подяку і почуємо добре слово від відвідувача, який піде з аптеки в добром настрої і знатиме, що невдовзі одержить потрібні йому ліки.

Всім нам необхідно рішуче боротися із словом «нема». Сказати це слово легко, а ось подумати і грамотно запропонувати інші ліки, складніше, проте робити це слід обов'язково. Раніше ніж відмовити хвому, який і без того знаходиться у пригніченому душевному стані, і цим нанести йому нову травму, ми повинні подумати про цю хвору людину і показати, що ми, фармацевти, насамперед радянські люди, яким притаманні такі риси характеру, як щирість, доброзичливість, то-

вариська взаємодопомога, готовність прийти товаришу на допомогу в будь-якій найскладнішій обстановці.

У роботі ручниста мають значення всі сторони діяльності. Він повинен бути завжди акуратним, підтягнутим, мати скромний, культурний вигляд. Неохайність працівника ручного відділу, як правило, не викликає довір'я до нього у хворого. Акуратно пов'язана косинка або гарно заправлений берет, свіжий халат, порядок на столі в сукупності із ввічливістю ручниста викличуть не тільки моральне задоволення хворого, але, найголовніше, необхідність звернутися до такого працівника, а в багатьох випадках наслідувати йому в охайності та у взаємовідносинах з людьми. У зв'язку з цим великого значення набуває оформлення робочого місця ручниста — вітрин, шаф, стелажів, предметів наочної агітації, зроблених з добрим естетичним смаком. Перша вимога — це забезпечити на робочому місці ручниста зразковий порядок. Тут не слід нехтувати жодним предметом. Чистий папір або серветка, акуратна рахівниця, гарна ручка або олівець, можливо навіть маленький букетик квітів — все повинно говорити про чистоту, точність і акуратність фармацевта. Разом з тим дуже важливо гарно, із смаком оформити вітрини і шафи. Для досягнення ефекту при оформленні аптечних вітрин і шаф завжди слід мати на увазі фон, на якому розміщаються препарати, їх розміщення і вибір форм та матеріалів для виготовлення етикеток.

Багаторічна практика оформлення аптечних вітрин і шаф показала, що найкращим фоном для аптечних товарів є скло або пластики голубого чи світло-синього кольору. І в жодному разі не бархат, плюш або інші матеріали з тканин, які швидко вицвітають і здатні збирати пил.

Останнім часом частина аптек м. Києва (наприклад аптека № 273), крім пластикових світлих відтінків, як фон використовує чорне скло, на якому дуже добре виділяються препарати, що експонуються, особливо, коли вони мають світлу упаковку. На нашу думку, з цією метою непогано використовувати дзеркальне скло, проте дуже захоплюватися ним не слід, оскільки дзеркало не концентрує, а, навпаки, розпорошує увагу.

Немаловажним є і те, як розмістити аптечні товари у вітринах. У своїй аптесі ми відмовилися від формального суворо симетричного розміщення конвалют, скляних трубок та інших медикаментів і перейшли до викладки їх по окремих фармацевтичних групах. При цьому поруч з медикаментами розміщаються художньо оформлені надписи про їх призначення, наприклад, такі: «При вживанні цих ліків — обов'язково консультуйтесь з лікарем», «Ці ліки відпускаються лише за рецептами лікаря» і т. д. Час від часу надписи доцільно змінювати.

Як правило, ручний відділ розміщується в прийомному залі аптеки. У зв'язку з цим для загального естетичного вигляду відділу має значення оформлення самого залу. Перш за все тут завжди повинно бути свіже повітря. Як декоративне оздоблення в залі слід мати живі квіти, проте їх потрібно гарно розмістити, правильно чередувати. Ефектний вигляд мають квіти в оригінальних керамічних або пластмасових горщечках, які підвішують на тонких шовкових шнурках або синтетичній волосині. Невеличкий столик із санітарно-освітньою літературою, стенді, які пропонують нові препарати, світлові санітарно-освітні плакати і т. д. доповнюють загальний вигляд відділу.

Таким чином, ручний відділ і зал чекання, в якому він розміщений, повинні приваблювати око відвідувача, викликати у нього почуття прекрасного, прагнення до життя і творчої праці, прищеплювати культурні навики у поведінці і взаємовідносинах з оточуючими людьми.

Безкорислива турбота про здоров'я нашого народу, душевна щедрість, готовність своєю працею і участю допомогти людям повинні стати професійними рисами фармацевтичних працівників нашої країни, в якій все підпорядковане великій меті — піднесенням добробуту і поліпшенням здоров'я радянських людей.

НАСЛІДУВАТИ ПРИКЛАД КРАЩИХ АПТЕЧНИХ КОЛЕКТИВІВ

*K. V. ГОВАЛО
Аптечне управління Харківського обласного відділу охорони здоров'я*

Однією з кращих аптек м. Харкова є аптека № 2, колектив якої складається з 46 чоловік, у тому числі 15 провізорів і 8 помпровізорів. З 1956 року аптеку очолює провізор Галина Вікторівна Лаптєва — випускниця Харківського фармацевтичного інституту 1936 р. За сумлінну працю т. Лаптєва Указом Президії Верховної Ради СРСР у 1966 р. нагороджена медаллю «За трудову відзнаку».

З року в рік колектив аптеки № 2 поліпшує свою роботу. Якщо після відкриття аптеки в 1957 р. її товарооборот становив 246 тис. крб., то в 1967 р. планом було передбачено 396 тис. крб., таким чином, аптека з третьої категорії перейшла у першу. Показники роботи аптеки за перше півріччя 1967 року наведені в таблиці.

Показники роботи аптеки № 2 за 1-е півріччя 1967 року

Показники	За планом	Фактично виконано	Виконання в %
Загальна кількість рецептів ..	229 000	289 000	126
у т. ч. готових форм	180 000	229 100	127
Піттома вага готових форм ..	74 900	79 200	
Загальний товарооборот	200 000	226 380	113,4
у т. ч. роздрібний	167 000	185 930	111,3
оптовий	33 000	40 450	122,5
Витрати обігу в % до товаро- обороту	13 270	13 080	
Прибуток	29 470	33 711	114
Товарні запаси			
в крб.	96 000	95 640	
в днях	90	80	

Скарг трудящих на роботу аптеки немає, вся продукція 100%-ної якості. По підсумках соціалістичного змагання за перше півріччя 1967 р. колектив аптеки зайняв перше місце і йому присуджено перехідний червоний прапор обкому профспілки медичних працівників і аптекоуправління. 12 працівникам присвоєне почесне звання ударника комуністичної праці.

Аптека № 2 є школою передового досвіду. Тут при високих показниках фінансово-господарської діяльності в практику роботи впроваджені нові, передові форми обслуговування, мала механізація.

На базі аптеки № 2 провадяться теоретичні заняття для всіх учасників шкіл передового досвіду. Г. В. Лаптєва бере активну участь у цій роботі, організаційно відповідаючи за проведення теоретичних і практичних занять. Вона особисто неодноразово ділилася досвідом і залучала до цієї роботи працівників аптеки Л. Ф. Зайченко, Н. І. Перцеву, Л. Т. Стогній, які також є доповідачами на заняттях школи передового досвіду. Ініціативний керівник — Г. В. Лаптєва широко застосовує в практиці роботи колективу нові, прогресивні форми обслуговування.

В аптекі виділений відділ готових лікарських форм, провадиться велика робота по вивченню рецептuri і виготовленню внутрішньоаптечної заготовки. Завдяки цьому тут завжди є в наявності до 100 назив лікарських форм у готовому вигляді, в тому числі очні каплі фурациліну 1 : 5000 по 10 г, левоміцетину 0,2—0,3% по 10 г, пілокарпіну 1% по

10 г, хініну гідрохлориду 0,5% по 10 г, сульфацилу розчинного 30% по 10 г, цинку сульфату $\frac{1}{4}\%$ по 10 г та ін. Укупорка рідин внутрішньо-аптечної заготовки провадиться за допомогою закатувальної машинки, етикетки замовляють друкарні або роблять за допомогою штампів.

Фасуються рідкі лікарські форми спеціальними піпетками і шприцами безперервної дії; останні застосовуються разом з пристроєм для фільтрування. Використання піпеток і шприців, підвищуючи продуктивність праці, значно полегшує роботу фасувальниць. Кращою фасувальноцею аптеки № 2 є ударник комуністичної праці Р. З. Сатановська.

З малої механізації в аптеці впроваджено двоярусну бюреткову систему, є вантажний ліфт, внутрішньоаптечний мегафонний зв'язок, світло-звуковий зв'язок між асистентською і мийною, марлемоталка.

У 1961 р. в аптекі № 2 вперше не тільки на Україні, а й по Союзу був організований відділ прокату деяких предметів медичного асортименту. Цей вид обслуговування економічно вигідний як населенню, так і аптечній установі. Особливо великим попитом користуються милиці і палиці для інвалідів. За п'ять років існування відділ прокату аптеки № 2 обслужив понад 1000 чоловік при виручці 1228 крб. Втрати від списаного бою, псування і зносу за цей же час становили лише 15 крб. Нині відділ прокату знайшли поширення в аптечній мережі і положення про них затверджене Міністерством охорони здоров'я СРСР.

З 1959 р. в аптекі № 2 організований відділ по виготовленню ін'екційних розчинів в ампулах за екстреморальною рецептурою. Ударник комуністичної праці асистент цього відділу Н. І. Перцева на базі вивчення рецептури організувала роботу так, що частину ін'екційних розчинів в ампулах на короткий строк заготовляють заздалегідь і хворий відразу ж одержує їх за рецептром. У номенклатурі ампульованих розчинів входять 1% розчин 90° спирту по 1 г, 2% розчин іхтиолу по 2 г, 10% розчин глюкози по 10 г, 10% розчин натрію йодиду по 5 і 10 г та 3% по 1 г 10% розчин натрію хлориду по 10 г, а також розчини, у склад яких входить: 1) 3% розчину амідопірину 15 г, йодиду калію 0,3 г, но-вокайну 0,2 г, вітаміну В₁ 0,1 г, атропіну 0,01 г; 2) амідопірину 0,5 г, кофеїну-бензоату натрію 0,2 г, води 5 г та інші.

В аптекі № 2 здійснюються одноразове звертання до рецептара. За реєстрацією відмовлень з наступним повідомленням хворих про надходження ліків за перше півріччя 1967 року аптека обслужила до 50 чоловік. Хворим похилого віку та інвалідам медикаменти доставляються додому співпрацівниками аптеки.

Налагоджений зв'язок з лікарями, своєчасна їх інформація, безпекійне постачання аптеки всіма медикаментами, що є на складі аптечноуправління, сприяли поліпшенню медикаментозного обслуговування населення.

Всі фармацевти аптеки підвищують свою кваліфікацію. Регулярно два рази на місяць в аптекі відбуваються заняття фармацевтичного гуртка, який очолює аналітик аптеки Л. І. Багрій.

Наполеглива праця, прагнення до всього нового, передового, систематичне вдосконалення майстерності — ось ті риси, що характеризують колектив аптеки № 2 і дають їйму можливість відмінно налагодити медикаментозне обслуговування населення.

З ДОСВІДУ РОБОТИ ХІМІКА-АНАЛІТИКА ЦЕНТРАЛЬНОЇ РАЙОННОЇ АПТЕКИ

Л. М. ВОРОНОВА

Центральна районна аптека № 352, м. Дзержинськ Донецької області

Хіміку-аналітику центральної районної аптеки належить відповідальна роль в поліпшенні якості продукції всіх аптек району.

В нашій аптесі, яка є установою II категорії і забезпечує медикаментами 4 лікарні на 400 ліжок, туберкульозний санаторій, два диспансери та два медпункти, виготовляється до сорока назв аптечної заготовки і до 30 назв ін'екційних розчинів. Рідкі лікарські форми приготовляють ваго-об'ємним методом.

В аптесі здійснюються всі види внутрішньоаптечного контролю, який ведуть хімік-аналітик і рецептари-контролери за встановленою формою. Якісний і кількісний контроль здійснює хімік-аналітик, робоче місце якого (аналітичний стіл) влаштовано таким чином, щоб можна було швидко зробити будь-який аналіз ліків. Для проведення хімічного контролю широко впроваджені аргентометричний, меркурометричний, трилонометричний та інші методи аналізу. Широко застосовується рефрактометричний метод аналізу, перевіряються кількісно складні суміші з двох або більше інгредієнтів. В журналах запису кількісного аналізу ліків вказується кількість взятих для аналізу ліків, розведення, індикатор, титрований розчин, дається розрахунок.

Хімік-аналітик спостерігає за роботою асистентів та проводить аналіз виготовлених ними ліків. Особлива увага приділяється додержанню правил виготовлення ін'єкційних і аспертических лікарських форм.

Крім ін'єкційних розчинів, повному хімічному аналізу піддаються всі концентровані розчини, внутрішньоаптечна заготовка, очні каплі, лікарські форми для дітей, лікарські форми з отруйними речовинами, а також до 20% екстемпоральної рецептури за вибором.

Медикаменти, які надходять в аптеку з аптечного складу і при заповненні дефектури в асистентській, перевіряються на ідентичність. Обов'язкову перевірку проходять медикаменти з обмеженим строком зберігання (розчини йоду, аміаку, перекису водню, нашатирно-анісові каплі). Знайдені при перевірці ліків помилки негайно виправляють і потім обговорюють на зборах працівників аптеки. Аналіз помилок дає можливість попередити їх в майбутній роботі.

Хімік-аналітик постійно стежить за правильним зберіганням медикаментів, патентованих препаратів та додержанням строків зберігання, перевіряє якість аптечної фасовки. Разом з тим він перевіряє додержання правил санітарного режиму, обробки аптечного посуду, дезинфікуючу рідину для обробки посуду. Велика увага приділяється перевірці правильності одержання і зберігання дистильованої води.

Крім роботи, що він проводить в центральній районній аптесі, хімік-аналітик відвідує не менше одного разу на квартал аптеки Дзержинського району, яких 16. Аптеки, де виявлено недоліки в роботі, а також де працюють молоді спеціалісти, відвідують частіше. Метою відвідування аптек є організація ефективного контролю та виправлення недоліків на місці. При відкритті нових аптек молодими спеціалістами їм надається допомога в організації аналітичних столів і проведенні аналізів.

Відвідуючи аптеки району, хімік-аналітик звертає увагу на фармацевтичний порядок, додержання санітарного режиму, правила одержання та перевірку якості дистильованої води, обробку аптечного посуду, технологію виготовлення ліків, зберігання медикаментів, додержання

строків зберігання, наявність концентрованих розчинів, здійснення внутрішньоаптечного контролю, вірність ведення журналів запису аналізів, наявність та свіжість хімічних реактивів для проведення аналізів. З асистентами обов'язково провадиться коротка бесіда з технології виготовлення ліків, перевіряється вміння користуватися експрес-методом кількісного аналізу ліків і рефрактометром.

Хімік-аналітик дає роз'яснення, як здійснювати внутрішньоаптечний контроль, навчає методам експрес-аналізу ліків. Велика увага приділяється додержанню правил асептики при виготовленні ліків. Проводиться за вибором експрес-аналіз ліків. Складні лікарські форми надсилаються для перевірки в контролально-аналітичну лабораторію. Якщо за аптекою закріплено лікувальний заклад, то перевіряється зберігання ліків у відділеннях лікарень і деякі лікарські форми беруться для перевірки експрес-методом на місці.

Виїзди в район хіміка-аналітика плануються на ті дні тижня, коли в центральній районній аптекі менше роботи. На той час, коли хімік-аналітик виїжджає до району, в аптекі заздалегідь готуються та перевіряються концентровані розчини та аптечні заготовки. Під час відсутності хіміка-аналітика експрес-аналіз проводять рецептари-контролери. За один день хімік-аналітик відвідує дві-три близько розташовані один на від одної аптеки. Аптеки, які розташовані поблизу від центральної, відвідуються в другій половині робочого дня після проведення поточної роботи в районній аптекі.

Хімік-аналітик є членом бригади громадського контролю та фармацевтичної ради Дзержинського району. Активну участь він бере в проведенні занять по підвищенню кваліфікації аптечних працівників району: читає доповіді, проводить практичні семінари з питань технології лікарських форм та з навчання методам експрес-аналізу ліків. Два рази на рік в центральній аптекі проводяться інструктажі санітарок району, на яких пояснюються правила одержання дистильованої води, обробки аптечного посуду та прибирання приміщення.

Вся робота хіміка-аналітика допомагає попередити помилки при виготовленні ліків та навести фармацевтичний порядок в аптеках району, а це в свою чергу поліпшує якість аптечної продукції.

УДК 614.27

ЩЕ РАЗ ПРО РОБОТУ ДОВІДКОВОГО БЮРО

Г. П. КРАСНОВ, Е. П. ГРУДНИКОВА

Аптечне управління Миколаївського обласного відділу охорони здоров'я

Останнім часом все більшого поширення набуває метод обслуговування населення через довідкові бюро або столи довідок. Саме про досвід роботи такого бюро розповідав т. Косенко на сторінках другого номера журналу за 1967 рік. З цікавістю перечитали ми цю статтю і вирішили розповісти про досвід роботи довідкового бюро м. Миколаєва, в якому працюємо рецептарами.

Довідкове бюро при аптекі № 4 м. Миколаєва було організоване з метою поліпшення медикаментозного обслуговування населення п'ять років тому. Бюро розміщене в спеціальній кабіні в залі для відвідувачів. Обслуговують бюро двоє фармацевтів, які працюють півтори зміни (з 8-ої до 18-ої години) щодня, крім неділі. Бюро має окремий телефон, номер якого вивішено в усіх аптеках і поліклініках міста. Співпрацівники забезпечені достатньою кількістю довідкової літератури і найновішими анотаціями. Крім довідок населенню про наявні в аптеках міста медикаменти, ми інформуємо лікарів про нові лікарські за-

соби, що надійшли в мережу, даємо довідки про їх фармакологічну дію; повідомляємо лікувальні заклади про наявні в аптеках препарати, якими можна замінити тимчасово відсутні медикаменти. Щодня ми обслуговуємо в середньому 90 чоловік у день, не враховуючи консультацій по телефону.

Роботу довідкового бюро ми будуємо в тісному зв'язку з відділом інформації обласного аптечного управління, співробітник якого кожні 3—4 дні повідомляє нас про медикаменти, що надійшли в мережу, і з'ясовує попит. Ця інформація негайно передається в усі аптеки і лікувальні заклади міста.

При наявності медикаментів хворим видається довідка, в якій зазначено прізвище хворого, назва ліків і адреса аптеки з вказівками, як до неї діжати.

Ми вважаємо за доцільне вести таку документацію:

1. Журнал обліку рецептів, по яких ліки видані хворим, за формою:

Назва медикаменту	Аптека, куди направлено відвідувача	Прізвище фармацевта, що прийняв замовлення

2. Книгу обліку рецептів на дефіцитні ліки за формою:

Дата замовлення	Назва медикаменту	Прізвище хворого	Адреса хворого	№ телефона хворого	Дата повідомлення

3. Книгу обліку рецептів на ті препарати, що відсутні в аптечній мережі, за формою:

Прізвище й адреса хворого	Назва ліків	Прізвище лікаря	Назва лікувального закладу

Форма № 2 дає нам можливість додержувати черги в забезпеченні дефіцитними ліками хворих, яким у цих препаратах було відмовлено за рецептами. Форма № 3 допомагає при складанні рекомендацій керівникам лікувальних закладів.

З кожним роком в наше довідкове бюро звертається все більше і більше відвідувачів. Отже, така форма обслуговування населення знаходить своє визнання і її слід дедалі впроваджувати в практику медикаментозного обслуговування населення.

ДИМЕКАРБІН

Препарат має гіпотензивну дію і застосовується для лікування гіпертонічної хвороби I та II стадії.

Вживають димекарбін всередину по 0,01—0,02 г 3—4 рази на день.

Курс лікування 20—30 днів.

Випускається препарат в порошку і таблетках по 0,02 г.

ПРО РОБОТУ ПУНКТУ ПРОКАТУ ПРИ АПТЕЦІ

С. С. ПРОКОПЕНКО
Аптека № 108 м. Полтави

На перший погляд обслуговування населення предметами догляду за хворими через пункт прокату здається дріб'язковою послугою. Разом з тим нерідко відвідувачі нарікають на те, що ніде дістати речі, потрібні для догляду за хворими. Справді, в лікарні вони додому не видаються, а спеціальних магазинів, де б ці речі продавалися, теж немає. Та і навіщо купувати їх назавжди, якщо людина, вилікувавшись, відмовиться від них.

Кілька років тому в Полтаві було організовано пункт прокату предметів догляду за хворими при аптекі № 108. Щоб одержати необхідну річ, відвідувач оформляє договір на користування нею, сплачує певну суму й одержує її для користування на будь-який строк, зазначений в договорі. Все це робиться надзвичайно просто, без будь-якої тяганини. В асортименті прокатного пункту 27 предметів: милиці для дорослих і дітей, інгалятори парові, лампи солюкс, рефлектори тощо.

Практика показала, що попит населення на зазначені предмети досить великий і щороку зростає. Тільки в минулому році послугами пункту прокату користувалися 92 особи загальною тривалістю 2358 днів.

Дані про роботу пункту прокату за шість років наведені в таблиці.

**Дані про роботу пункту прокату предметів
догляду за хворими**

Роки	Кількість осіб, що користувалася послугами пункту прокату	Сума внесків за рік	
		крб.	коп.
1962	28	19	81
1963	44	21	46
1964	50	40	96
1965	77	30	49
1966	91	90	49
1967	190	205	98
I кв. 1968	77	64	49

Ми прагнемо всіляко поліпшувати обслуговування хворих (вдома, при амбулаторному курсі лікування тощо), уважно прислухаємося до їх запитів. Так, приміром, в осінньо-зимовий та весняний періоди зростає потреба в милицях. А минулої зими в нашому пункті за ними навіть виникла черга. Щоб її ліквідувати, аптекоуправління виділило нам додаткову кількість милиць та інших конче потрібних предметів догляду за хворими.

Брати на прокат предмети для обслуговування хворих досить вигідно і з матеріального боку. Наприклад, хворі, що виходять з лікарні, за період одужання користуються милицями не більше тридцяти діб. За це належить сплатити лише один карбованець 20 копійок, у той час як коштують вони майже втрічі дорожче. Щодо пункту прокату, то він теж не має збитків.

ТЕМАТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 615.711

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ Й ЗАСТОСУВАННЯ СОРБІТУ

А. М. КАРАМИШЕВ, Я. І. ХАДЖАЙ, М. С. ХАРЧЕНКО

Харківський медичний та Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститути

Шестиатомний спирт сорбіт $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHON})_4\text{CH}_2\text{OH}$ являє собою кристалічну речовину приємного солодкого смаку з температурою топлення 104—110°, добре розчинну у воді, гірше в спирті (20—25% при 78°) і практично нерозчинну в звичайних органічних розчинниках. Випускається як хімічно чиста речовина та у вигляді харчового продукту в плитках і цукерках. За кордоном його випускають у формі різних препаратів під назвою «сорбіт», «сорбітоль», «сіонін» та ін.

Сорбіт широко розповсюджений у природі (у вишнях, сливах, яблуках, грушах та ін.), особливо багато його в плодах горобини (*Sorbus aucuparia*) (1—3, 5—9). Однак одержання сорбіту синтетичним шляхом більш рентабельно, ніж виділення з природних продуктів. В Радянському Союзі його виготовляють на вітамінних заводах відновленням Д-глюкози під тиском у присутності алюмінієво-нікелевого катализатора. Описані також методи одержання сорбіту з крохмалю та з інших полісахаридів (1—3, 5—7, 18). Сорбіт значно відрізняється від звичайного цукру та інших вуглеводів; маючи солодкий смак та певну поживну цінність (1 г сорбіту дає 3,9 калорії), він привернув увагу клініцистів як замінник цукру, тому що проблема вуглеводного харчування хворих на цукровий діабет до цього часу цілком не розв'язана. Відомо, що споживання іжі, багатої на крохмаль, сахарозу та глюкозу, в цих хворих викликає досить стійке зростання цукру в крові і виділення його з сечею.

У практично здорових людей похилого віку знижується толерантність до сахарози і до інших полісахаридів, внаслідок чого є необхідність введення їм солодких речовин не цукрової природи (17). Триразовий прийом сорбіту по 25 г не викликає значного підвищення цукру в крові хворих на діабет і не збільшує його вмісту в сечі. В сечі здорових людей в аналогічних умовах цукру не було зовсім. Навіть одноразовий прийом великої кількості сорбіту (50—100 г) у здорової людини викликає тільки незначне підвищення цукру в крові. За кордоном також проведені досліди по впливу сорбіту на рівень цукру у здорових осіб і хворих на діабет, які дали аналогічні результати (27). Про це також свідчать експериментальні дані В. Тодда (43), який виявив, що частина сорбіту, введеного внутрішньовенно собакам, перетворюється в глюкозу, збільшує вміст цукру в крові або зберігається в печінці у вигляді глікогену і близько 50% його знайдено в сечі в незмінному стані.

Всмоктуючись в тонких кишках, сорбіт перетворюється в печінці на глікоген. Ф. Елліс та І. Крантц (24) встановили, що в мавп введення сорбіту завжди збільшувало запаси глікогену в печінці. Інсульні

в цьому процесі перетворення сорбіту не бере участі (19). Багаторічне застосування сорбіту для діабетиків та людей похилого віку за кордоном і в нашій країні дозволяє зробити висновок, що сорбіт як замінник цукру в усіх відношеннях перевершує сахарин та інші солодкі речовини. Якщо врахувати, що доза в 25 г більш ніж достатня для заміни цукру і що в цій дозі сорбіт не збільшує цукру в крові, то можна цілком спокійно призначати його при діабеті як солодку речовину (10—14).

В дослідах на собаках була вивчена можливість застосування сорбіту, як джерела енергії при парентеральному живленні з гідролізатом з фібрину (3). Встановлено, що сорбіт сам по собі гірше зберігає харчовий азот, ніж глюкоза, проте в комбінації з глюкозою (1 : 1) він виявився значно ефективнішим за глюкозу. Якщо глюкоза при стерилізації її розчину разом з розчином амінокислот бере участь в хімічній взаємодії, яка приводить до потемніння препарату і руйнування деяких амінокислот, то сорбіт за даних умов з амінокислотами не взаємодіє. У зв'язку з цим його використовують при вливаннях разом з азотистими речовинами.

Л. А. Черкес і А. А. Дінерман (15) застосували сорбіт при холіновій недостатності у тварин; вони прийшли до висновку, що триває включення в дієту сорбіту замість сахарози при відсутності холіну запобігає розвитку патологічних змін в печінці (жирової інфільтрації) і геморагічній дегенерації нирок.

Гіпертонічні розчини сорбіту мають високий осмотичний тиск і знаходять застосування як сечогінні засоби. За даними Г. Ердманн (23) молекули сорбіту вільно проходять крізь клубочки в ниркові канальці і, на відміну від глюкози, не всмоктуються в проксимальних канальцях. В. В. Сміт з співробітниками (33) в дослідах на тваринах і на людях виявив, що швидкість виведення сорбіту та інших гекситів (манітолу, дульцітолу) однакова і при нормальній функції нирок, і при її порушенні. В дослідах на мавпах додавання в їжу 3 г сорбіту на протязі 5 місяців не викликало ніяких змін в безбілковому азоті, кислотно-лужній рівновазі. В людей щоденне на протязі місяця додавання в їжу 10 г сорбіту не змінювало вмісту еритроцитів. Фенолфталейнова проба показала, що порушення функції нирок при такому навантаженні не настає. Прийом сорбітового і маніолового спирту на протязі тривалого часу не впливає на дихання та рівень цукру в крові (20, 21). Г. Ердманн (23), з'ясовуючи в дослідах дію 10% розчину сорбіту на стан нирок при внутрішньовенному введенні, не знайшов патологічних змін в них і вмісту білка в сечі. Проба Феллінга на цукор позитивна.

Внутрішньовенні ін'екції 20% розчину сорбіту в кількості 100—200 мл здатні на довгий час знижувати внутрішньочерепний тиск, зменшувати набрякання головного мозку. Сорбіт, глюкоза, левульоза і сечовина на відміну від звичайного дренажу мозкових шлуночків або спинномозкового каналу не тільки знижували внутрішньочерепний тиск, але й поліпшували кровопостачання головного мозку і споживання їм кисню. Всі вони підвищували кров'яний тиск, збільшували хвилинний об'єм роботи серця і знижували показання гематокриту, причому між останніми двома показниками був пряний зв'язок. Сорбіт значно переважає в ступені і тривалості зниження внутрішньочерепного тиску 40% розчини глюкози і левульози (36). Є повідомлення про застосування розчинів сорбіту для лікування водянок, для зниження спинномозкового і внутрішньоочного тиску при глаукомі (37). І. Таптас з співавторами (39), застосовуючи внутрішньовенно 50% розчин сорбіту в кількості 100—200 мл з метою зменшення набрякання мозку, що виникає при пухлинах, травмах і нейрохірургічних втручаннях, встановив ефективність і нешкідливість зазначених доз препарату.

50% водні розчини ізосорбіду (1, 4, 3, 6-діангідро-Д-глюцитолу), що були введені всередину в дозі 1,58—10 г/кг ваги, викликали вираз-

ний сечогінний ефект. Він знаходився в прямій лінійній залежності від кількості введеного дози. 10 г/кг ізосорбіду збільшували сечогінну дію у щурів у 8—9 разів. Сечогінна дія його більше виявляється в перші 4 год після введення і триває 24 год, поступово зменшуючись. 95% ізосорбіду виводиться з сечою в незмінному стані. В гострих та підгострих дослідах на мишах і щурах була виявлена низька токсичність препарату (42).

В дослідах на теплокровних тваринах встановлено, що сорбіт майже нетоксичний і тільки 26 г/1 кг ваги може викликати смерть (4, 22).

Розвиток В₁ авітамінозу у тварин різко знижується, якщо в дієту замість глюкози включити сорбіт. Це відноситься і до подовження життя, збільшення ваги й порушень нервової системи. Сорбіт виявляє здатність зберігати потребу організму в деяких вітамінах групи В (29). Встановлена здатність сорбіту поліпшувати засвоєння організмом вітаміну В₁₂ (15, 16). Сорбіт (20 мл/кг ваги 20% розчину), введений внутрішньовенно, знижує рівень алкоголю в крові як у нормальніх кролів, так і кролів з пошкодженою чотирихлористим вуглецем печінкою (25).

У зв'язку з повільним всмоктуванням і зміною осмотичного тиску сорбіт підсилює перистальтику кишок і може бути застосований як м'яке проносне. В дослідах на ізольованих кишках щурів було встановлено, що додавання в розчин Тіроде сорбіту в концентрації 2 · 10⁻³ збільшує тривалість скорочень кишок на 90—120 хв. Введення сорбіту до аміназину попереджає гіпотонію й атонію кишок, а після аміназину — відновлює амплітуду скорочень кишок до 75—80% вихідних даних (34). Г. Тібор з співавторами (40) вивчали дію сорбіту і маніту на мікроперистальтику тонких кишок собак. При місцевому застосуванні ізотонічного розчину сорбіту (5,51%) відзначається збільшення рухів ворсинок тривалістю близько 20 хв. Така ж дія була і при внутрішньовенному введенні 2 мл/кг ізотонічного розчину сорбіту. При внутрішньодуоденальному введенні розчину сорбіту збільшення рухів ворсинок наставало через 10 хв. Поступово підсилюючись, воно досягло найвищого рівня на 30—35 хвилин. Ефект сорбіту за інтенсивністю значно перевищує ефект маніту. Дія сорбіту і маніту цілком припиняється після внутрішньовенного введення гексонію. Проносна дія сорбіту виявляється вже після прийому 15—30 г його, але краще при введенні 25—50 г на день (31). Як проносний засіб рекомендується вживати 35—40% розчини сорбіту в клізмах по 100—150 г хворим, що змущені довгий час перебувати в ліжку.

Деякі дослідники повідомляють про відновлення з допомогою сорбіту кишкової прохідності в ранньому післяопераційному періоді після апендектомії, грижерозтинів, операцій на жовчних шляхах і підшлунковій залозі. Вихід газів спостерігається через 30—60 хв після ін'екції сорбіту (28, 41).

Сорбіт застосовують при рентгенологічних обстеженнях шлунково-кишкового тракту, оскільки він прискорює просування барієвої сусpenзії по тонких кишках, а також контрастної маси крізь тонку кишку. Додавання сорбіту до барієвої сусpenзії не викликає негативного впливу на якість зображення рельєфу й тутого заповнення стравоходу, шлунка і петель дванадцятипалої кишки, а також не призводить до порушень функції цих органів. Сорбіт поліпшує смак барієвої сусpenзії і забезпечує її стабільність, в'язкість та здатність вкривати стінки шлунково-кишкового тракту. У багатьох хворих випорожнення кишечника настає на протязі перших 3 год після прийому контрастної маси. Сорбіт краще вводити двічі, причому другу порцію його дають після заповнення тонких кишок контрастною масою. Друга порція сорбіту сприяє особливо швидкому заповненню товстої кишки (26, 35, 38).

Поряд з впливом на кишечник сорбіт проявляє й холекінетичну дію. Прийнятий всередину, він підвищує жовчоутворення, розслаблює

сфінктер Одді. Те, що сорбіт сприяє евакуаційній функції жовчного міхура, ліквідує і попереджає застій жовчі, підтверджується на холецистограмах, а також зменшенням і нормалізацією у хворих підвищеної кількості лужної фосфатази (14). Оскільки сорбіт хворі переносять краще, ніж яечні жовтки і сульфат магнію, за кордоном і в нашій країні в останні роки його застосовують для діагностики захворювань жовчовивідної системи (10—13). Встановлено, що сорбіт в дозі 20 г на 100 мл води, прийнятий всередину, викликає значне скорочення жовчного міхура.

Клінічні випробування сорбіту разом із спазмолітичним препаратом, проведені на хворих з різними захворюваннями печінки та жовчного міхура, вказали, на значне поліпшення загального стану та функціонального стану печінки. Рентгенологічні дослідження вказують на значне скорочення жовчного міхура як у хворих, так і у здорових людей через 30—40 хв після прийому сорбіту (32). Одержані також позитивні клінічні дані при лікуванні препаратом (ампула містить 0,125 мг атропіну сульфату, 0,125 г циклобутирулу натрію і 5 г сорбітолу) гепатохолециститу та інфекційного гепатиту. Наведені вище дані свідчать про перспективність застосування сорбіту при багатьох захворюваннях та більш ретельного його вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. БМЭ, 1963, 30, изд. 2, 935.—2. Вольпер И. М., Здоровье, 1962, № 3, 31.—3. Гром Н., Кремер Ю., Известия Латв. ССР, 1963, № 10, 103.—4. Карамышев А. М., VII з'їзд Українського фізіолог. товариства, м. Львів, 1968, 215.—5. Каррер П., Курс органической химии, 1960, 406.—6. Кочетков Н. К., Торгов И. В., Ботвинник М. М., Химия природных соединений, М., 1961, 100.—7. Кузичева Т. Р., Мед. промышл. СССР, 1964, № 18, 20.—8. Неницеску К. Д., Органическая химия, М., 1963, 2, 265.—9. Поспелев А. Д., Мед. пром. СССР, 1964, № 7, 39.—10. Рафес Ю. И., Мезенцев Г. А., Мед. газета, 1965, 15, 1.—11. Рафес Ю. И., Мезенцев Г. А., там же, 14 XII.—12. Рафес Ю. И., Мезенцев Г. А., Врачебное дело, 1965, № 9, 10.—13. Рафес Ю. И., Мезенцев Г. А., Советская медицина, 1965, № 10, 14.—14. Рафес Ю. И., Мезенцев Г. А., Пищевой сорбит и его применение в гастроэнтерологии, Днепропетровск, 1966.—15. Черкес Л. А., Динерман А. А., Биохимия, 1959, 24, вып. 2, 329.—16. Черкес Л. А., Динерман А. А., Биохимия, 1960, 25, вып. 1, с. 102.—17. Шерман Л. Г., Вопросы гигиены и физиологии питания (инт. радиационной гигиены), Л., 1960, 99.—18. Шайдман Л. О., Производство витаминов, М., 1958, 232.
19. Вацег Н. Г., Roseler H., Das deutsche Gesundheitswesen, 1966, 21, 35, 1647.—20. Beck F. F., Carr C. J., Krantz J. C., Pharmacol., 1938, 11, 234.—21. Carr C. J., Krantz J. C., J. Biol. Chem., 1938, 124, 221.—22. Carr C. J., Forman S. E., J. Biol. Chem., 1939, 128, 425.—23. Erdmann G., Klin. Wochenschr., 1960, 38, h. 19, 1002.—24. Ellis F. W., Krantz J. C., J. Biol. Chem., 1941, № 141, 147.—25. Fukuta Jutaka, Tokushima J., Exptl. Med., 1963, 10, № 2, 102.—26. Fiakowski G., Polski tygodni. lek., 1960, R. 15, № 49, 1882.—27. Hugens G., Bergnard G., Compt. rend. Soc. bid., 1963, 157, № 2, 265.—28. Marge J., Tossege L., Anesth. Analg., 1965, 22, 57.—29. Morgan T., Jurkin J., Nature, 1957, 180, № 4584, 543.—30. Rappnhoedst R., Med. klin., 1959, Bd. 54, 1539.—31. Peters R., Lock R., British. Med. J., 1958, № 5097, 677.—32. Piccinelli O., Timossi G., Minerva med., 1958, 49, № 3, 77.—33. Smith W. W., Finkelstein N., Smith H. W., J. biol. chem., 1940, v. 135, 231.—34. Soulairac A., Schaub C., Compt. rend. Soc. biol., 1962, 156, № 6, 1080.—35. Svatos A., Plessier J., Vokac V., Semaine hopital Pathol. et bid., 1960, 8, № 11, 1197.—36. Schmidt K., Anaesthesist, 1963, 13, № 7, 216.—37. Schwartz H. G., Elman R., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1938, 39, 506.—38. Svoboda M., Радиол. и диагн., 1964, № 3, 344.—39. Taftas J., Согеменос С., Perakakis E., Rev. med. Moyen. Orient., 1963, 20, № 1, 21.—40. Tibor G., Plessier J., Svatos A., Magyar belgyv. arch., 1962, 15, № 5, 166.—41. Thurler R., Med. et hyg., 1963, 21, № 578, 24.—42. Treon J. F., Condwer L. E., Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1965, 119, № 1, 39.—43. Todd W. R. et al., J. Biol. Chem., 1939, 127, 275.

Надійшла 6.I 1969 р.

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ АЗОЛІДИNU З МОЖЛИВОЮ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ

В. Г. ЗУБЕНКО

Львівський медичний інститут

VII. АМІНОМЕТИЛУВАННЯ 2-ТІОГІДАНТОІНУ ТА ЙОГО 1-АЦИЛЬНИХ ПОХІДНИХ

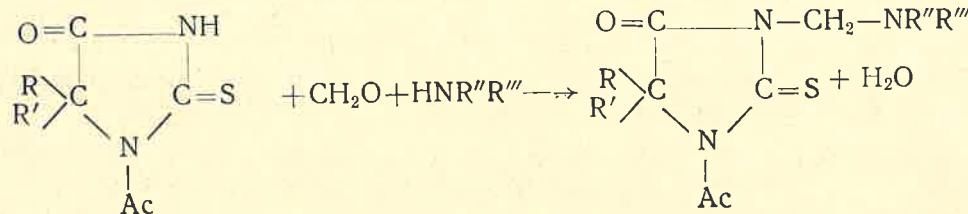
Відомо, що сполуки, які мають у своїй структурі хоча б один реакційно здатний атом водню, реагують з формальдегідом і первинними або вторинними амінами, утворюючи так звані основи Манніха (4, 8, 10, 13). Деякі сполуки цього типу знайшли застосування в медицині як лікувальні засоби. Для прикладу можна навести місцево анестезуючі препарати (фалікайн, диклонін) (5), судинорозширяючі та антиаритмічні засоби (ритмол) (3), N-алкіламінометильні похідні тетрацикліну (реверин) (11), основи Манніха, одержані з норпетидину (12), піразинаміду (піазофолін) (9), теофіліну (ксантуріл) (7) та ін.

Для нас було цікавим одержати основи Манніха з 2-тіогідантоїну та його 1-ацильних похідних, тобто з речовин, які виявляють в експерименті виразну гіпоглікемізуючу активність (1, 2).

Про амінометилування 2-тіогідантоїну та його похідних немає до цього часу в літературі жодних повідомлень. Проте відомо, що ця реакція може проходити не тільки по активній метиленовій групі, але також за рахунок кислого атома водню при азоті (10).

В результаті проведених експериментальних дослідів ми встановили, що 2-тіогідантоїн, а також його 1-ацил-, 1-ацил-5-алкіл- та 1-ацил-5,5-діарилпохідні легко реагують вже при кімнатній температурі з формальдегідом і первинними або вторинними амінами в спиртовому середовищі з виділенням продуктів реакції в осад. На основі даних елементарного аналізу одержаних речовин встановлено, що незалежно від співвідношення введених в реакцію амінометилування вихідних продуктів, завжди утворюються моноамінометильні похідні 2-тіогідантоїну. Крім цього, одержання основ Манніха з 1,5, 5-тризаміщених похідних 2-тіогідантоїну дає підставу зробити висновок про те, що реакція амінометилування проходить по групі NH в положенні 3 імідазолідинового циклу.

На підставі вищезгаданих результатів наших дослідів реакцію амінометилування 2-тіогідантоїну і його похідних можна представити таким загальним рівнянням:



де Ac =ацільна група; $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$; $\text{R}=\text{H}$, R' =алкіл; $\text{R}=\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}''=\text{H}$, R''' =арил або $\text{R}''\text{R}'''=\text{N}$ залишок циклічного аміну.

Усі одержані нами основи Манніха з 2-тіогідантоїні і його похідних (див. табл. 1, 2, 3) є кристалічними речовинами білого або ясно-жовтого кольору, майже не розчиняються в холодній воді, важко розчиняються в холодному метанолі, етанолі та бензолі і добре розчиняються в диметилформаміді. Треба відмітити, що сполуки цього типу досить нестійкі речовини. Значна втрата їх спостерігається вже при кристалізації з метанолу, етанолу або бензолу. Кислотний гідроліз цих сполук проходить з відщепленням амінометильної групи.

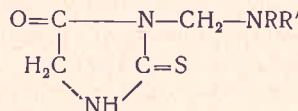
Для характеристики синтезованих речовин ми зняли їх УФ-спектри вбирання за допомогою спектрофотометра СФ-4, застосовуючи етанольні розчини препаратів в концентрації 1—2 мг%. Дані спектрофотометрических вимірювань наведені в таблицях 1, 2, 3.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез вихідних продуктів. 1-Ацетил-2-тіогідантоїн ми одержували за методом Коматсу (14) шляхом конденсації гліококлу з роданідом амонію в середовищі ацетангідриду і в присутності невеликої кількості льодяної ацетатної кислоти. Температура топлення 1-ацетил-2-тіогідантоїну 176°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 235 мк (lg ϵ 4,22), 275 мк (lg ϵ 4,30). В результаті кислотного гідролізу 1-ацетил-2-тіогідантоїну одержували 2-тіогідантоїн (14), температура топлення 228° (з розкладом), $\lambda_{\text{макс.}}$ 225 мк (lg ϵ 4,0), 265 мк (lg ϵ 4,24).

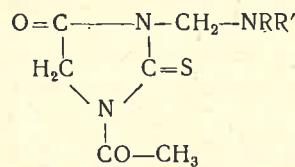
1-Сульфацилпохідні 2-тіогідантоїну та 5-алкіл-2-тіогідантоїну син-

Таблиця 1
N³-Основи Манніха з 2-тіогідантоїну



R	R'	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Знайдено/Вирахувано в %			Максимум вбирання	
					C	H	N	мк	lg ε
H	C ₆ H ₅ —	100	138—140	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃ S	54,17 54,29	4,93 5,01	18,79 19,00	245 265	4,25 4,23
H	<i>o</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	93,6	146—148	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃ S	56,03 56,17	5,63 5,57	17,99 17,87	223 243	4,26 4,23
H	<i>m</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	100	125—127	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃ S	55,97 56,17	5,52 5,57	18,04 17,87	224 250	4,14 4,29
H	<i>n</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	81,5	165—167	C ₁₁ H ₁₃ ON ₂ S	56,29 56,17	5,41 5,57	17,83 17,87	230 255	4,20 4,42
H	<i>n</i> -C ₂ H ₅ O—C ₆ H ₄ —	94,3	164—168	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	54,47 54,32	5,67 5,81	16,23 15,84	228 259	4,20 4,32
H	<i>n</i> -Br—C ₆ H ₄ — . .	91,6	153—156	C ₁₀ H ₁₀ ON ₃ SBr	39,89 40,02	3,41 3,36	14,05 14,03	255	4,45
R	+ R'=C ₄ H ₈ O . .	100	164—168	C ₈ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	44,53 44,65	6,17 6,09	19,13 19,53	223 266	3,77 4,16
R	+ R'=C ₄ H ₉ N . .	82,1	202—204	C ₈ H ₁₃ ON ₄ S	44,67 44,86	6,52 6,59	26,31 26,16	224 265	3,77 4,14
R	+ R'=C ₅ H ₁₀	49,2	255—256	C ₉ H ₁₅ ON ₃ S	50,58 50,70	7,15 7,23	19,71 19,71	228 269 319	3,49 3,74 3,63

Таблиця 2

N³-Основи Манніха з 1-ацетил-2-тіогідантоїну

R	R'	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Знайдено/Вирахувано в %			Максимум вибрання	
					C	H	N	ммк	lg ε
H	C ₆ H ₅ —	86,3	166—67	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	54,57 54,74 55,77	4,85 4,98 5,40	16,17 15,96 15,60	245 290 245	4,34 4,34 4,37
H	<i>o</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	90,5	129—30	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	55,94 55,86	5,56 5,59	15,15 15,27	290 248	4,41 4,32
H	<i>m</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	100	152	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	55,94 55,93	5,56 5,47	15,15 15,30	293 245	4,35 4,39
H	<i>n</i> -CH ₃ —C ₆ H ₄ — . .	77,9	134—35	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	55,94 52,77	5,56 5,16	15,15 14,62	295 245	4,41 4,35
H	<i>o</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ — . .	93,8	143—44	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	52,89 52,96	5,26 5,31	14,33 14,53	290 249	4,40 4,35
H	<i>n</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ — . .	95,7	116—19	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	52,89 51,44	5,26 4,55	14,33 15,26	295 248	4,33 4,18
H	<i>n</i> -HO—C ₆ H ₄ — . .	80,6	145—47	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃ S	51,60 42,25	4,69 3,55	15,05 12,38	294 250	4,29 4,48
H	<i>n</i> -Br—C ₆ H ₄ — . .	95,0	149—51	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₃ SBr	42,11 46,57	3,54 6,16	12,28 22,03	295 255	4,35 4,20
R + R' = C ₄ H ₉ H	. .	94,1	170—72	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₄ S	46,86	6,29	21,86	295	4,41

тезовано шляхом конденсації N-сульфацильних похідних α -амінокислот (гліоколу та алланіну) з роданідом амонію в присутності ацетан-гідриду і льодяної ацетатної кислоти (1).

В результаті конденсації бензилу з тіосечовиною в спиртово-лужному середовищі за методом Більтца (6) ми одержали 5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн. Вихід 100%, т. топл. 235—237°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 271 мк (lgε 4,32). Шляхом ацетилування 5,5-дифеніл-2-тіогідантоїну ацетангідридом при нагріванні одержано 1-ацетил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн. Вихід 95—97%, т. топл. 195—197°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 281 мк (lgε 4,31).

Амінометилування 2-тіогідантоїну та його похідних. До суспензії 3,48 г (0,03 моля) 2-тіогідантоїну в 30 мл метанолу або етанолу додають 2,8 г (0,03 моля) аніліну та 2,4 мл 40% розчину формальдегіду. Реакційну суміш перемішують 20—30 хв і залишають при кімнатній температурі на 2—3 год. За цей час проходить реакція амінометилування 2-тіогідантоїну з виділенням продукту реакції в осад. Продукт розмішують з 50—100 мл води, осад відфільтровують і висушені на повітрі. Вихід неочищеного 3-феніламінометил-2-тіогідантоїну становив 6,6 г (100%). Після перекристалізації одержаного продукту з 50 мл пропанолу одержують 4,7 г кристалічної речовини з температурою топлення 138—140°.

Аналогічним способом ми одержали ще ряд інших N³-основ Манніха з 2-тіогідантоїну і його 1-ацилпохідних (див. табл. 1, 2, 3), а також з 5,5-дифеніл- та 1-ацетил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїну.

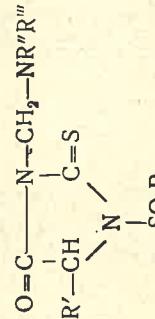
N³-Піперидинометил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн—вихід 100%, т. топл. 134—135°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 271 мк (lgε 4,39).

Для C₂₁H₂₃ON₃S

Вирахувано (в %): N 11,50, S 8,77.

Знайдено (в %): N 11,76, S 8,69.

Таблиця 3

N³-Основи Манніха з 1-сульфанилпохідних 2-тиогідантонійу

№ п/п	R	R'	R''	R'''	Вихід в %	Т. топл. в градусах	Емпірична формула	Знайдено/Видрахувано в %			Максимум вібраторії	1g ε
								C	H	N		
1	C ₆ H ₅ —	...	H—	H—n-C ₆ H ₅ OOC—C ₆ H ₄ —	96	151—52	C ₁₉ H ₁₉ O ₅ N ₃ S ₂	52,69	4,45	9,97	287	4,63
2	C ₆ H ₅ —	...	H—	H—n-O ₂ H—C ₆ H ₄ —	100	148—49	C ₁₆ H ₁₄ O ₅ N ₃ S ₂	52,77	4,42	9,67	240	4,17
3	C ₆ H ₆ —	...	H—	R''+ R'''=C ₄ H ₈ O	100	178—80	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N ₃ S ₂	47,25	3,34	13,69	285	4,31
+ 4	n-CH ₃ —C ₆ H ₄ —	...	H—	C ₆ H ₅ —	100	175—77	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₂	47,28	3,34	13,79	365	4,25
5	n-CH ₃ —C ₆ H ₄ —	...	H—	R''+ R'''=C ₄ H ₈ O	100	162—63	C ₁₅ H ₁₉ O ₄ N ₃ S ₂	47,35	4,73	11,83	242	4,00
6	n-CH ₃ —C ₆ H ₄ —	...	H—	n-C ₂ H ₅ OOC—C ₆ H ₄ —	100	172—73	C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₃ S ₂	47,31	4,82	11,82	285	4,25
7	C ₆ H ₆ —	...	CH ₃ —	H—C ₆ H ₅ —	100	148—49	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃ S ₂	54,42	4,97	9,94	245	4,45
8	C ₆ H ₅ —	...	CH ₃ —	H—n-C ₂ H ₅ O—C ₆ H ₄ —	100	137—39	C ₁₉ H ₂₁ O ₄ N ₃ S ₂	54,40	5,05	10,02	285	4,44
9	CC ₆ H ₅ —	...	CH ₃ —	H—n-C ₂ H ₅ OOC—C ₆ H ₄ —	100	146—48	C ₂₀ H ₂₁ O ₅ N ₃ S ₂	53,79	4,81	9,79	245	4,15
10	C ₆ H ₅ —	...	CH ₃ —	R''+ R'''=C ₅ H ₁₀ ...	86	218—20	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₃ S ₂	53,68	4,73	9,39	290	4,69
								52,19	5,62	10,96	245	4,03
								52,30	5,76	11,44	285	4,37

N^3 -Морфолінометил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн — вихід 95,8%,
т. топл. 161—162°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 270 мк (lg_E 4,43).

Для $C_{20}H_{21}O_2N_3S$

Вирахувано (в %): N 11,44, S 8,73.

Знайдено (в %): N 11,71, S 8,55.

1-Ацетил-3-піперидинометил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн — вихід
83,7%, т. топл. 130—133°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 281 мк (lg_E 4,05)

Для $C_{23}H_{25}O_2N_3S$

Вирахувано (в %): N 10,31, S 7,87.

Знайдено (в %): N 10,66, S 7,59.

1-Ацетил-3-морфолінометил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїн — вихід
81,5%, т. топл. 111—113°, $\lambda_{\text{макс.}}$ 281 мк (lg_E 4,14)

Для $C_{22}H_{23}O_3N_3S$

Вирахувано (в %): N 10,26, S 7,83.

Знайдено (в %): N 10,52, S 7,49.

Кислотний гідроліз N^3 -основ Манніха з 2-тіогідантоїну та його похідних. 3,7 г 1-*n*-tosил-3-феніламінометил-2-тіогідантоїну кип'ятять з 20 мл концентрованої хлоридної кислоти в колбі із зворотним холодильником протягом 2—3 год. Далі суміш охолоджують, розводять водою, осад відфільтровують та висушують. Вихід неочищеного 1-*n*-tosил-2-тіогідантоїну становив 2 г (74%). Після перекристалізації з 30 мл пропанолу одержують 1,6 г безбарвної кристалічної речовини з температурою топлення 225—228° (з розкладом), яка відповідає літературним даним для 1-*n*-tosил-2-тіогідантоїну (1).

Для $C_{10}H_{10}O_3N_2S_2$

Вирахувано (в %): N 10,36, S 23,72.

Знайдено (в %): N 10,73, S 23,75.

Аналогічно при кислотному гідролізі 1-ацетил-3-морфолінометил-5,5-дифеніл-2-тіогідантоїну ми одержали безбарвний кристалічний продукт реакції з температурою топлення 235—237° (з розведеного метанолу), яка відповідає 5,5-дифеніл-2-тіогідантоїну (6)..

Знайдено (в %): N 10,67, $C_{15}H_{12}ON_2S$

Вирахувано (в %): N 10,44.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що реакція амінометилування 2-тіогідантоїну та його 1,5-похідних за Манніхом проходить за групою NH в положенні 3 імідазолідинового циклу.

2. Синтезовано та охарактеризовано даними УФ-спектрів вбирання 32 неописані в літературі N^3 -основи Манніха з 2-тіогідантоїну і його похідних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зубенко В. Г., Туркевич М. М., Фармацевтичний журнал, 1961, № 2, 10.—
2. Зубенко В. Г., Туркевич М. М., там же, 1962, № 3, 10. — 3. Левина А., Мед. пром. ССР, 1965, № 7, 56.—4. Фр. пат. 1933, 741910.
5. Adamantis F., Chemia lekow. Warszawa, 1961.—6. Blitz H., Chem. Ber., 1909, 42, 1792.—7. Burckhaller I. H., Dill D. R., J. org. Chem., 1954, 24, 4, 562.—8. Butenandt A., Hellmann H., Renz E., Hoppe Seylers Z. physiol. Chem., 1949, 284, 168.—9. Felder E., Tiepolo U., Arzneimittel-Forsch., 1964, 14, 1225.—10. Feldman J. R., Wagner E. C., J. org. Chem., 1942, 7, 31.—11. Gottstein W. J., Minor W. F., Cheney L. C., J. Amer. chem. Soc., 1959, 81, 1198.—12. Janssen P., Jegeneau A., Demoen P., van de Westeringh C., Raeymakers A., Wouteras M., Sanczuk S., Hermans B., Loomans J., J. med. pharm. chem., 1959, 1, 105.—13. Mannich C., Apoth. Ztg., 1912, 27, 535; Mannich C., Kröshe W., Arch. Pharmaz., 1912, 250, 647.—14. Komatsu S., Chem. Coll. Science Bugin. Kyoto Univ., 1911, 3, 1; за C. 1911, 11, 537.

Надійшла 21.IX 1967 р.

SYNTHESIS OF AZOLIDINE DERIVATIVES
WITH A POSSIBLE HYPOGLYCEMIC ACTION

V. G. ZUBENKO

Lvov Medical Institute

VII. Aminomethylation of 2-thiohydantoin and its 1-acyl Derivatives

SUMMARY

The Mannich aminomethylation reaction of 2-thiohydantoin and 1,5-derivatives has been studied.

It was found that 2-thiohydantoin and its 1-acylderivatives as well as 1-acyl-5-alkyl- and 1-acyl-5,5-diphenylderivatives easily react even at room temperature in an alcohol medium with formaldehyde and primary or secondary amines with formation of corresponding Mannich N³-bases.

The authors received 32 not yet described in the literature 2-thiohydantoin derivatives. Their UV-spectra are described.

УДК 615. 724.8+615.779:543.422.6

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ УФ-СПЕКТРІВ ВБИРАННЯ
ТІОСЕМІКАРБАЗОНІВ І СЕМІКАРБАЗОНІВ

O. V. ВЛАДЗІМІРСЬКА, Ю. М. ПАШКЕВИЧ
Львівський медичний інститут

Тіосемікарбазони набули в останній час важливого значення як хіміотерапевтичні засоби. Так, тибон та солютізон знайшли застосування в хіміотерапії туберкульозу (2), кутіозон — при лікуванні хворих вірусним грипом (3), а тіосемікарбазон ізатину рекомендується в хіміотерапії віспи (5). Тіосемікарбазони мають специфічну хіміотерапевтичну дію, відповідні їм семікарбазони такої активності не виявляють. Щоправда, деякі семікарбазони також знайшли застосування як хіміотерапевтичні засоби, проте, наприклад, як у випадку фурациліну, специфічна активність залежить від іншої складової частини лікарського засобу (*n*-нітрофурфуриліденового залишку), а не від залишку семікарбазиду.

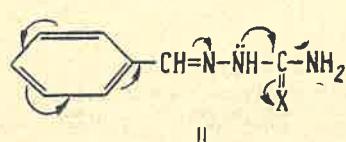
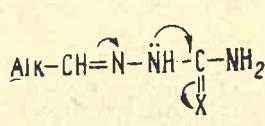
Зважаючи на такі великі різниці у фізіологічній активності тіосемікарбазонів та семікарбазонів, ми поставили собі за мету вивчити різниці в УФ-спектрах цих двох груп речовин, тим більше, що деякі автори (1) вважають, що між фізіологічною активністю і зміщеннями електронів є тісний зв'язок.

Для тіосемікарбазиду характерний один високоінтенсивний максимум вбирання при 239 мк (lgε=4,02, див. рис. 1). Аналогічний максимум при 241 мк (lgε=4,08) має тіосечовина. Така подібність в УФ-спектрах вбирання цих двох речовин зв'язана з тим, що кожна з них має одинаковий хромофор, а саме тіоамідний >N—C—. У цей же час ви-

сокоінтенсивний максимум вбирання семікарбазиду, який зміщує замість тіоамідного амідного хромофор >N—C—, значно зміщений гіпсохромно

по відношенню до тіосемікарбазиду; він знаходиться в області 224—227 мк. Таке зміщення максимуму вбирання при одночасному зниженні інтенсивності (lgε для семікарбазиду 3,16) може бути пояснене значною поляризованістю зв'язку C=S (4).

Конденсація тіосемікарбазиду і семікарбазиду з оксосполуками приводить до продовження ланцюга супряження в аліфатичному ряду (I) до π·ρ·π, а в ароматичному (II) — до π·ρ·π·π.



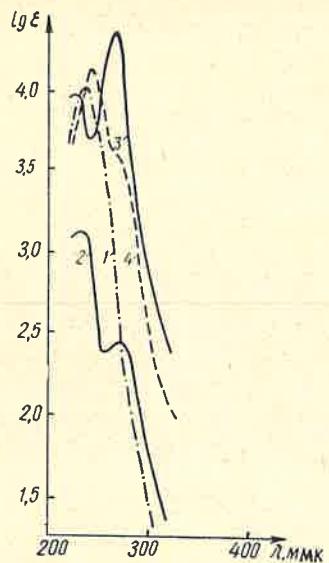


Рис. 1. Спектри вбирання:
1 — тіосемікарбазиду, 2 — семікарбазид-гідрохлориду, 3 — тіосемікарбазону ацетону, 4 — тіосемікарбазону глюкози.

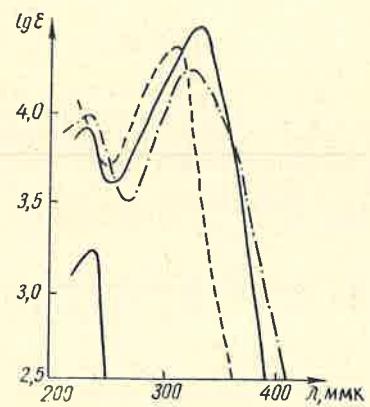


Рис. 2. Спектри вбирання:
1 — семікарбазону глюкози, 2 — тіосемікарбазону коричного альдегіду,
3 — семікарбазону *n*-нітробензальдегіду, 4 — тіосемікарбазону ацетофенону.

У зв'язку з цим при аліфатичних семікарбазонах та тіосемікарбазонах спостерігається невелике батохромне зміщення максимуму вбирання та підвищення інтенсивності, а при тіосемікарбазонах і семікарбазонах ароматичного ряду ці зміщення дуже значні. Так, у випадку похідних глюкози (див. рис. 1 і 2) батохромне зміщення дорівнює від 1 до 10 мк, а інтенсивність збільшується на 0,55—0,12 одиниці (в логарифмічній шкалі). У випадку ж похідних бензальдегіду батохромне зміщення дорівнює 55—66 мк, а інтенсивність збільшується на 0,30—1,21 одиниці в логарифмічній шкалі (див. рис. 3 і 4).

Додаткове продовження ланцюга супряження веде до дальнього батохромного зміщення максимуму вбирання і підвищення інтенсивності.

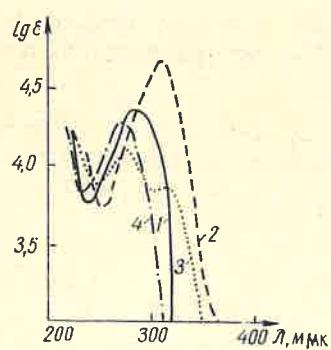


Рис. 3. Спектри вбирання:
1 — семікарбазонів бензальдегіду, 2 — коричного альдегіду, 3 — саліцилового альдегіду, 4 — ацетофеону.

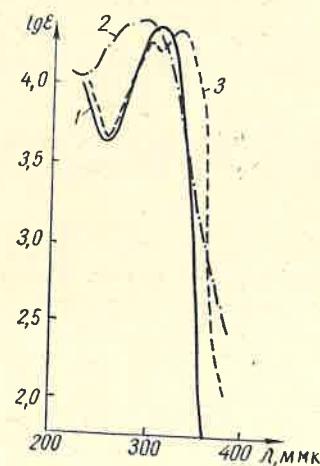
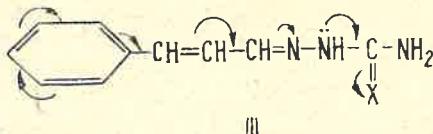


Рис. 4. Спектри вбирання:
1 — тіосемікарбазонів бензальдегіду, 2 — *n*-нітробензальдегіду, 3 — саліцилового альдегіду.

Так, при переході від похідних бензальдегіду до похідних коричного альдегіду (див. рис. 2, 3) зміщення максимумів дорівнює від 20 до 30 мк, причому інтенсивність вбирання збільшується на 0,25—0,27 одиниці в логарифмічній шкалі. Одночасно для тіосемікарбазону корично-го альдегіду (III) з'являється ще один максимум при 230 мк, виник-



нення якого слід розглядати як батохромне зміщення короткохвильово-го максимуму бензилідентіосемікарбазиду, що знаходиться нижче 220 мк.

Введення в ароматичний цикл донорів або акцепторів електронів дуже по-різному впливає на вигляд УФ-спектрів вбирання. Семікарбазон і тіосемікарбазон саліцилового альдегіду мають по два максимуми вбирання в областях 275—305 та 315—335 мк, що характерне також і для інших похідних саліцилового альдегіду (4). Наявність двох максимумів в УФ-спектрах вбирання спостерігаємо також у випадку *n*-нітробензиліденпохідних (див. рис. 2 і 4), проте перший максимум в області 226—235 мк виник, напевно, внаслідок батохромного зміщення відповідних максимумів тіосемікарбазону бензальдегіду, розміщених при хвилях, коротших ніж 220 мк.

На рис. 2 і 3 представлена також спектри вбирання семікарбазону і тіосемікарбазону ацетофенону. Цікаво, що в першому випадку введення додаткової метильної групи привело до гіпсохромного зміщення максимуму вбирання, а в другому випадку — до такого ж зміщення, проте батохромного. З'ясувати явище можна тільки після вивчення УФ-спектрів вбирання модельних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Максимуми вбирання тіосемікарбазонів значно зміщені батохромно в порівнянні з такими ж спектрами відповідних семікарбазонів.

2. При конденсації семікарбазиду і тіосемікарбазиду з аліфатичними оксосполуками настає збільшення підвищення інтенсивності вбирання та невелике батохромне зміщення максимумів вбирання. Це зміщення стає дуже великим для відповідних похідних ароматичного ряду в результаті продовження ланцюга супряження.

3. Продовження ланцюга супряження в молекулах семікарбазонів і тіосемікарбазонів приводить, як правило, до батохромного зміщення максимумів вбирання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Близнюков В. И., ЖХХ, 1952, 22, 1204.—2. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., 1964.—3. Туркевич М. М., Фармацевтична хімія, Київ, 1961.—4. Чубар Б., Механизмы органических реакций, М., 1963.

5. Вацег Д. І., Sheffield, Nature, 1959, 184, 1496.

Надійшла 21.VII 1967 р.

COMPARATIVE STUDY OF THE UV-SPECTRA OF THIOSEMICARBAZONES
AND SEMICARBAZONES

E. V. VLADZIMIRSKAYA and Yu. M. PASHKEVICH
Lvov Medical Institute

SUMMARY

A study was made of the UV-spectra of semicarbazide, thiosemicarbazide and their condensation products with acetone, glucose, acetophenone and benzoic, cinnamylidic, *p*-nitrobenzoic and salicylic aldehydes. The absorption maximum of semicarbazide is at 224–227 *mmc* and that of thiosemicarbazide is 239 *mmc*. Due to elongation of the coupling chain the maxima of semicarbazones and thiosemicarbazones of the aliphatic series shift bathochromically by 1–10 *mmc* and that of the aromatic series by 55–56 *mmc*; simultaneously the absorption intensity increases. The cinnamylidene derivates are shifted bathochromically by 20–30 *mmc* in relation to benzylidene derivatives. Salicylidene- and *p*-nitrobenzylidene derivates are characterized by two absorption maxima.

УДК 615.361.45:535.65!

ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КОРТИЗОНУ
АЦЕТАТУ ЗА СКЛАДНОЕФІРНОЮ ГРУПОЮ

Л. І. КОВАЛЕНКО, А. Ф. СОЛОДОВА, П. Л. СЄНОВ
I Московський медичний інститут ім. І. М. Сєченова

Для фотоколориметричного визначення кортизону ацетату може бути використана реакція його як складного ефіру з основним розчином гідроксиламіну. При цьому утворюється гідроксамова кислота, яка дає з Fe^{3+} інтенсивно забарвлений комплекс. Ця реакція була застосована кількома авторами для спектрофотометричного визначення деяких ефірів стероїдів. Так, Вінцент і Швал (1) розробили методики спектрофотометричного визначення естрадіолу бензоату, дезоксикортикостерону, кортизону і тестостерону ацетату та деяких інших ефірів стероїдів. Вони користувалися спиртовими розчинами ефірів стероїдів, а для утворення забарвленого комплексу застосовували розчин заліза III-хлориду.

Форіст і Тіл (2) для спектрофотометричного визначення стероїдних ефірів гідроксиламіновим методом як розчинник для препаратів використали абсолютний етанол, а для реактивів (хлориду гідроксиламіну та гідроокису натрію) як розчинник було взято метанол. Для утворення забарвлених комплексів автори користувалися перхлоратом заліза.

Ми розробили методики фотоелектроколориметричного визначення кортизону ацетату в порошку, таблетках і сусpenзії для ін'екцій. Як розчинник для порошку і сусpenзії, а також для екстрагування кортизону ацетату з таблеток було взято 95° етиловий спирт. Для утворення більш стійкого комплексу гідроксамової кислоти з катіоном Fe^{3+} ми користувалися розчином залізо-амонійного галуну в нітратній кислоті; для утворення гідроксамової кислоти з кортизону застосовували водні розчини гідроксиламіну і гідроокису натрію *.

Визначення кортизону ацетату у порошку

Розчини і реактиви:

1. Спирт етиловий 95°.

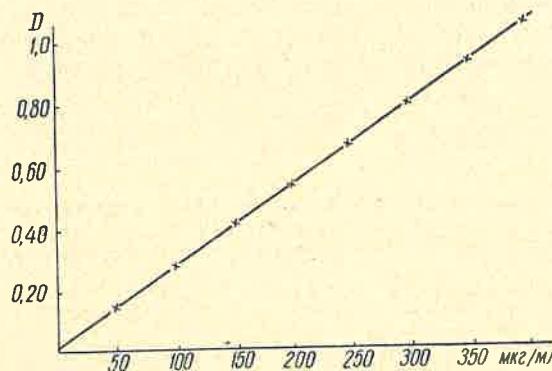
2. Основний розчин гідроксиламіну. Готують окремо 2,5 н. розчин гідроокису натрію і 2 н. розчин хлориду гідроксиламіну. Перед вживанням обидва розчини змішують у рівних кількостях і користуються свіжовиготовленим розчином.

3. 2,5 н. розчин хлоридної кислоти.

4. Розчин залізо-амонійного галуну. 300 г залізо-амонійного галуну кваліфікації «ч.» розчиняють в 1000 мл дистильованої води і додають 450 мл нітратної кислоти з питомою вагою 1,072. До 600 мл одержаного розчину додають 200 мл нітратної кислоти з питомою вагою 1,054.

* Забарвлення одержаного розчину стійке на протязі 10–15 хв і підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера при концентраціях від 40 до 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Близько 50 мг препарату (точна наважка) вносили в мірну колбу місткістю 50 мл і при слабкому нагріванні на водяному огрівнику розчиняли в етиловому спирті. Розчин охолоджували до кімнатної температури, доводили до мітки спиртом і збовтували (розчин А). До 2 мл розчину А додавали 4 мл етилового спирту, 2 мл основного розчину гідроксиламіну і залишали на 5 хв. Потім додавали 1 мл розчину 2,5 н. хлоридної кислоти і 1 мл розчину залізо-амонійного галуну, перемішували і вимірювали оптичну густину одержаного розчину на фотоелектрохроміметрі «ФЭК-56-2» при світлофільтрі № 5 (зеленому) в кюветі завтовшки 10,106 мм. Нульовий розчин складається з 6 мл етилового спирту, 3 мл дистильованої води і 1 мл розчину залізо-амонійного галуну.



Калібрувальна крива для кортизону ацетату.

Кількісний вміст кортизону ацетату знаходили за допомогою калібрувальної кривої (рис.). Для побудови останньої з точної наважки кортизону ацетату, що відповідає вимогам ДФ IX, готовували розчин А, як це зазначено вище. В ряд конусних колб з притертими пробками вносили піпеткою відповідно 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5 і 4,0 мл розчину А. Об'єм розчину в кожній колбі доводили 95° спиртом до 6 мл і потім додавали по 2 мл основного розчину гідроксиламіну. Після цього розчини залишали стояти на 5 хв, додавали по 1 мл 2,5 н. розчину хлоридної кислоти, по 1 мл розчину залізо-амонійного галуну і вимірювали оптичну густину, як це зазначено вище. Результати кількісного визначення кортизону ацетату в порошку наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення кортизону ацетату у порошку

Наважка в г	Оптична густина	Знайдено в %	$X - \bar{X}$	σ_X	$\sigma_{\bar{X}}$	E	Відносна похибка
0,0472	0,475	98,50	- 1,0	1,67	0,6	2,57	1,5 %
0,0534	0,540	100,20	+ 0,7				
0,0519	0,535	102,20	+ 2,7				
0,0489	0,498	100,20	+ 0,7				
0,0420	0,425	97,60	- 1,9				
0,0487	0,490	98,50	- 1,0				
		$X_{cp.} 99,50$					

Одержані результати кількісного визначення ми порівнювали з результатами кількісного визначення, одержаними за методом, прийнятим

ДФ IX для таблеток кортизону ацетату. При цьому було виявлено, що відносна помилка за розробленою нами методикою ($\pm 1,5\%$) не перевищує помилки методу, прийнятого ДФ IX.

Визначення кортизону ацетату в таблетках по 0,025 г

Точну наважку розтертих у порошок таблеток, що містить близько 50 мг кортизону ацетату, вміщували в мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 20—30 мл спирту, нагрівали на водяному огорівнику, збовтуючи протягом 5—6 хв, охолоджували до кімнатної температури, доводили до мітки спиртом і перемішували. Одержані розчин фільтрували через складчастий фільтр, відкидаючи перші 10—15 мл фільтрату. 2 мл одержаного фільтрату вміщували в конусну колбу і далі визначення проводили аналогічно кількісному визначення кортизону ацетату в порошку. Розрахунок проводили за допомогою калібрувального графіка (рис.). Результати кількісного визначення кортизону ацетату в таблетках наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Результати кількісного визначення кортизону ацетату
в таблетках

Оптична густина	Знайдено в 1 таблетці в г	$X - \bar{X}$	σ_X	$\sigma_{\bar{X}}$	E	Віднос- на по- милка
0,472	0,0242	—				
0,444	0,0241	-1,0				
0,513	0,0249	+7,0	0,00036	0,00015	0,00038	$\pm 1,6\%$
0,479	0,0239	-3,0				
0,485	0,0240	-2,0				
0,483	0,0241	-1,0				
$X_{cp.} = 0,0242$						

Визначення кортизону ацетату в сусpenзії для ін'екцій

2 мл добре збовтаної сусpenзії вносили в мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 25—30 мл етилового спирту і нагрівали на водяному огорівнику на протязі 5—6 хв. Після охолодження до кімнатної температури вміст колби доводили спиртом до мітки і перемішували. 2 мл одержаного розчину вносили в мірну колбу на 50 мл і далі визначення та розрахунок проводили, як зазначено в методиці визначення кортизону ацетату у порошку. Результати кількісного визначення кортизону ацетату в сусpenзії наведені в таблиці 3.

Таблиця 3
Результати кількісного визначення кортизону ацетату
в сусpenзії

Оптична густина	Знайдено в 1 мл мг	$X - \bar{X}$	σ_X	$\sigma_{\bar{X}}$	E	Віднос- на по- милка
0,517	25,50	+0,70				
0,506	24,75	-0,05				
0,501	24,63	-0,07	0,36	0,16	0,41	$\pm 1,65$
0,498	24,50	-0,30				
0,501	24,63	-0,17				
0,507	24,75	-0,05				
$X_{cp.} = 24,80$						

ВИСНОВОК

Розроблено методики кількісного визначення кортизону ацетату в порошку, таблетках і суспензії, основані на гідроксиламіновій реакції. Для утворення стійкого забарвленого комплексу запропоновано застосовувати розчин залізо-амонійного галуну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vincent D., Schwal H., Ann. pharm. franc, 1961, v. 19, № 11, 673.—
2. Forist A., Tneal S., J. of the Amer. Pharm. Assoc., 1958, 97, № 7, 520.

Надійшла 27.V 1967 р.

PHOTOCOLORIMETRIC DETERMINATION OF CORTISONE ACETATE AFTER THE COMPLEX-ETHER GROUP

L. I. KOVALENKO, A. F. SOLODOVA and P. L. SENOV
1-st Moscow Medical Institute

SUMMARY

The technique has been worked out of photocalorimetric quantitative determination of cortisone acetate in powders, tablets and injection suspensions. The technique are based on the reaction of the preparation with an alkaline solution of hydroxylamine with formation of hydroxamic acid giving a colored complex with a trivalent iron cation.

Ethyl alcohol was used as a diluent for the powder and suspension as well as for tablets. A solution of ferroammonium alums in nitric acid was used for the formation of a stable complex.

УДК 615.717:543.257.5

КОНДУКТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТИФЕНУ

Б. П. АРТАМОНОВ, С. Л. МАЙОФІС
Ленінградський хіміко-фармацевтичний інститут

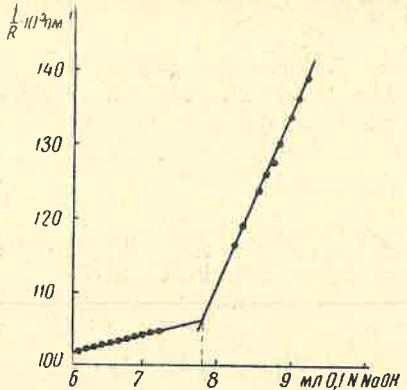
Кількісне визначення тифену згідно з Державною фармакопеєю СРСР IX видання проводиться омиленням препарату спиртовим лугом до дифенілоцтової кислоти з наступним титруванням її розчином їдкого натру (5). Процес включає відгін спирту та ефіру, багаторазові екстракції і ряд інших операцій, що вимагають значної кількості часу, а це, як відомо, є причиною виникнення помилок при дослідженні.

Недоліки фармакопейного методу кількісного визначення тифену примусили дослідників розроблювати нові методи його аналізу. Так, було запропоновано фотокалориметричний метод визначення (7), що базується на одержанні забарвлених сполук між тифеном і метиловим оранжевим. Проте необхідність екстракції забарвленої сполуки хлороформом і дуже висока помилка визначення ($\pm 10\%$) роблять його мало-придатним.

Другий метод фотоелектрокалориметричного визначення (4) полягає в одержанні кольорового тропеолінату тифену. Однак при застосуванні цього методу також потрібно проводити екстрагування, що вимагає додаткової витрати часу. Точність методу трохи вища ($\pm 3\%$).

Запропонований нами метод кондуктометричного визначення тифену має значно більшу точність і вимагає менших витрат часу, ніж розглянуті вище.

Тифен, як сіль слабкого лугу ($pK_b=7,7$) (6) і сильної кислоти, можна визначати кондуктометричним титруванням розчином сильного



Кондуктометричне титрування тифену

Результати кількісного визначення тифену

Взято в г	Знайдено в г	Різниця в г
0,2805	0,2796	+0,0009
0,2821	0,2814	+0,0007
0,2809	0,2800	+0,0009
0,2823	0,2814	+0,0009
0,2809	0,2803	+0,0006
0,2815	0,2807	+0,0008
0,2796	0,2789	+0,0007

повного розчинення, після чого додають 1 мл розчину конго-червоного концентрації 15 мг/мл і 6—6,5 мл 0,1 н. розчину йодного натру з каліброваної бюретки на 10 мл. Потім додають другу порцію дистильованої води, причому кількість її беруть з таким розрахунком, щоб початковий опір розчину в комірці був в межах 900—950 ом. Це дає можливість проводити більш точні відносні вимірювання електропровідності, оскільки кондуктометр «ММЗЧ-59» має максимальну чутливість в кінці діапазону. Всього додають 110—120 мл води. Одержану суспензію титрують розчином йодного натру, що залишився у бюретці. Вимірювання опору проводять після введення кожних 0,1 мл. При цьому на відрізках кондуктограми одержують по 8—10 точок, що забезпечує досить точне графічне визначення еквівалентної точки титрування (рис.). Середні результати 20 визначень наведені в таблиці.

Статистична обробка 20 титрувань препарату однієї серії дає для середньої квадратичної помилки окремого визначення $\pm 0,20\%$, ряду визначень $\pm 0,046\%$, а для 95% довірчого інтервалу $\pm 0,10\%$. З 95% ймовірністю вміст тифену в препараті досліджуваної серії становить $99,50 \pm 0,10\%$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артамонов Б. П., Клюева А. Д., Майофис С. Л., Мед. пром. ССРР, 1965, № 8, 58.—2. Артамонов Б. П., Коненкова Т. Я., Майофис С. Л., там же, 1965, № 9, 57.—3. Артамонов Б. П., Майофис С. Л., там же, 1965, № 6, 48.—4. Боднар І. М., Фармацевтичний журнал, 1966, № 4, 37.—5. Государственная фармакопея ССРР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 590.—6. Перељман Я. М., Евстратова К. И., Аптечное дело, 1963, № 5, 27.—7. Тезисы докладов к Всероссийской конференции студенческих кружков фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов, Л., 1965, 97.

Надійшла 13.IV 1967 р.

лугу. Одержана при цьому основа тифену погано розчиняється у воді і має досить високу адсорбційну ємкість по відношенню до іонів, що знаходяться в розчині.

Адсорбція іонів з рочину може вплинути на його електропровідність і результати кондуктометричного титрування. Одержані нами дані показують, що в цьому випадку адсорбція може бути загальмована введением незначної кількості конго-червоного (3).

Титрування проводили з кондуктометром «ММЗЧ-59» в комірці з платиновими платинованими електродами. Місткість комірки 150 мл, постійна $0,748 \text{ см}^{-1}$. Виміри проводили з фармакопейним препаратом. Далі ж методика роботи й апаратура були аналогічні тим, що застосовувалися раніше (1, 2).

Методика визначення. Точну наважку тифену (блізько 0,28 г) переносять в комірку для замірювання електропровідності і приливають близько 50 мл дистильованої води. Суспензію розмішують до

CONDUCTOMETRIC DETERMINATION OF TIPHEN

B. P. ARTAMONOV and S. L. MAIOFIS
Leningrad Chemico-Pharmaceutical Institute

SUMMARY

The existing methods of quantitative determination of tiphen are time-consuming and do not ensure adequate exactness.

A conductometric method of determination of tiphen is described. This method is recommended for practical use in cases when high exactness of quantitative determination is necessary.

УДК 615.724.8-07.535.24

КОЛЬОРОВІ ЯКІСНІ РЕАКЦІЇ НА ПАРА-АМІНОСАЛІЦИЛАТ НАТРІЮ ТА ЙОГО КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОДОМ ПОЛУМ'ЯНОЇ ФОТОМЕТРІЇ

Г. Д. ШАМОТИЄНКО

Кам'янець-Подільська контролально-аналітична лабораторія аптечноуправління
Хмельницького обласного відділу охорони здоров'я

Серед численного арсеналу протитуберкульозних засобів в сучасній медицині значне місце посідає пара-аміносаліцилат натрію, який широко вживається в чистому вигляді, у вигляді ін'єкційних розчинів, таблеток і суміші з іншими препаратами. Питанню якісного та кількісного аналізу пара-аміносаліцилату натрію присвячено чимало робіт. За літературними даними його ідентифікують діазореакцією та з заліза III-хлоридом (8), за утворенням срібної солі з нітратом срібла (14), зеленуватого розчину або осаду (залежно від концентрації) з солями міді (5), синього забарвлення з ванадатом амонію в концентрованій сірчаний кислоті (13). Деякі із згаданих реакцій малозручні (діазореакція) як за виконанням, так і через нестійкість β -нафтолову, як складової частини реактиву; інші — малоспецифічні (з сіллю міді), оскільки в невеликих концентраціях пара-аміносаліцилат натрію дає таке ж забарвлення розчину, що й аскорбінова кислота. Тому пошуки та розробка простих і чутливих якісних реакцій з легкодоступними та стійкими при зберіганні реактивами не втрачає своєї актуальності.

Для кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію в літературі запропоновано йодхлорометричний (8), ацидиметричний, куприметричний і аргентометричний (5) методи, колориметричне (11) та досить точне і швидке спектрофотометричне визначення (9). Разом з тим за останні роки все частіше використовується полум'яна фотометрія для якісного та кількісного визначення фармацевтичних препаратів — солей, катіонами яких є лужні та лужноземельні метали: натрій, калій, кальцій. Невеликі кількості препарату, які витрачаються для аналізу, швидкість і точність визначення роблять полум'яну фотометрію перспективною у фармацевтичному аналізі. В Радянському Союзі цим методом аналізу займалися М. Т. Бубон (1—3), В. Г. Вережиковська і В. В. Попов (6), В. М. Гречко (7). Останній використав полум'яну фотометрію для визначення активності мазей за концентрацією іонів натрію в крові. За кордоном застосуванню полум'яної фотометрії в аналізі фармацевтичних препаратів присвятили свої роботи Бурріель-Марті та Рамірес-Муньюс (4).

Полум'яний фотометр, який є досить чутливим приладом, дозволяє визначати навіть незначні домішки солей калію, натрію та кальцію до інших препаратів (2). Принципова схема роботи та характеристика

цього приладу з апаратом типу «Цейс» вичерпно наведені в роботах М. Т. Бубона (2), з вітчизняним апаратом типу «ППФ-УНИЙЗ» — в роботах В. М. Грецького (7). Ми обмежимося лише деякими зауваженнями щодо роботи на полум'яному фотометрі типу «Цейс».

Робота приладу розрахована на використання газу ацетилену. В цьому випадку суміш згаряє рівномірним полум'ям і на гальванометрі не спостерігається коливань рухомої шкали. Проте в наших дослідах ми замість ацетилену вживали пропан-бутанову суміш, що не є однорідною за складом, оскільки містить в собі тверді частинки, які, потрапляючи до горілки, спричиняють миттєвий стрибок полум'я внаслідок нерівномірного згаряння. Це призводить до коливання шкали, що утруднює точний відлік поділок на ній. Для усунення зазначених перешкод рекомендується пропускати газ через сірчану кислоту, якою наповнюють дві закриті скляні послідовно з'єднані між собою посудини з вхідним та вихідним отворами. Сірчана кислота значною мірою поглинає тверді частинки. Йдучи з балона, газ проходить через них і потрапляє до горілки вже більш однорідним.

Якщо з будь-якої причини доводиться перервати проведення досліду, при відновленні роботи необхідно встановити апарат на попередній режим, тобто мати такі ж тиск газу та повітря і значення діафрагми, бо навіть незначна зміна режиму впливає на показники гальванометра.

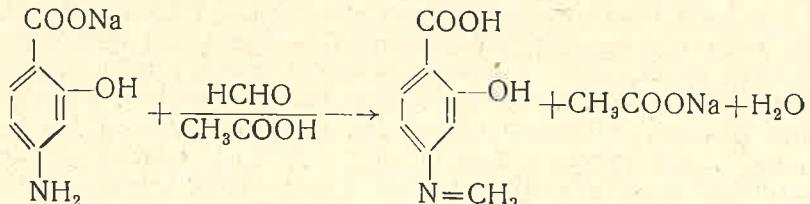
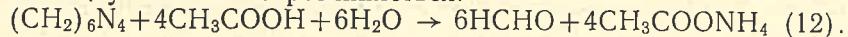
Дуже доцільно при відновленні перерваної роботи перевіряти точність заданого режиму по показниках одного з раніше визначених, стандартних розчинів. Якщо в показниках гальванометра виявляється деякі відхилення, їх слід усунути шляхом незначного переміщення діафрагми. В цьому випадку повністю відновиться попередній режим роботи, а разом з цим зросте і точність визначення.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Якісне визначення

Для ідентифікації пара-аміносаліцилату натрію ми пропонуємо нижченаведені кольорові реакції.

1. З гексаметилентетраміном в льодяній оцтовій кислоті за утворенням прозорого жовтувато-зеленуватого розчину після нетривалого (15—20 сек) кип'ятіння. Забарвлення з'являється внаслідок утворення сполуки типу основ Шиффа, для яких характерний жовто-зеленуватий колір. Якщо замість льодяної оцтової кислоти взяти концентровану сірчану, то розчин відразу ж стане каламутним, бо ПАСК у кислоті не розчиняється.



2. З спиртовим розчином ваніліну або *n*-диметиламінобензальдегіду* у водному або кислому середовищі за утворенням жовто-зеленуватого забарвлення з ваніліном і жовто-оранжевого з *n*-диметиламінобензальдегідом, яке з'являється також внаслідок утворення сполук типу основ Шиффа.

* Спиртові розчини ваніліну та *n*-амінобензальдегіду стійкі протягом трьох місяців і більше.

3. З 5% розчином хлораміну в льодяній оцтовій кислоті. При цьому, якщо відбулося неповне окислення, то прозорий розчин набуває оранжево-червоного забарвлення, яке через 3—5 хв переходить в темно-малинове. При додаванні надлишку хлораміну оранжево-червоне забарвлення зникає і розчин залишається блідо-жовтим. У процесі окислювальної реакції спочатку йде декарбоксування пара-аміносаліцилату натрію і утворення *m*-амінофенолу (12). Дальше окислення молекули призводить до розпаду інших функціональних груп (—OH, —H₂). Це підтверджується відсутністю реакцій діазотування з залізом III-хлоридом.

Методика якісного визначення пара-аміносаліцилату натрію 1. Близько 0,01 г препарату або суміші вносять у пробірку, розчиняють в 0,5 мл води, додають 1—1,5 мл льодяної оцтової кислоти і надлишок гексаметилентетраміну, після чого розчин кип'ятять напротязі 15—20 сек. В результаті він набуває жовтувато-зеленуватого забарвлення. Проведенню реакції не заважають аскорбінова, нікотинова кислоти, ефедрин, евфілін, бутадіон, тіамін, тубазид, гліцерин та наповнювачі: тальк, крохмаль, стеарин. Чутливість реакції 0,2 мг/мл.

2. Близько 0,01 г препарату або суміші розчиняють в 1 мл води, додають 2—3 краплі 1% спиртового розчину ваніліну або *n*-диметиламінобензальдегіду. При цьому розчин забарвлюється в жовто-зеленуватий або жовто-оранжевий колір. Проведенню реакції не заважають аскорбінова і нікотинова кислоти, ефедрин, евфілін, тіамін, бутадіон, тубазид, гліцерин та наповнювачі: крохмаль, стеарин, тальк. Чутливість реакції 0,25 мг/мл.

3. Близько 0,005 г препарату або суміші розчиняють в 0,5 мл води, додають 1 мл льодяної оцтової кислоти і краплями 5% розчин хлораміну. При додаванні перших 5 крапель з'являється бліде рожево-фіолетове забарвлення, яке після додавання наступних 5 крапель стає оранжево-червоним, а через 3—5 хв переходить в темно-малинове. Надлишок розчину хлораміну (20—25 крапель) призведе до зникнення рожево-червонуватого забарвлення і розчин залишиться блідо-жовтим. Реакції не заважають аскорбінова і нікотинова кислоти, ефедрин, евфілін, бутадіон, тіамін, тубазид, гліцерин і наповнювачі: тальк, крохмаль, стеарин. Чутливість реакції 0,3 мг/мл.

Кількісне визначення

Доведено (1), що органічний аніон *p*-аміносаліцилової кислоти в незначній мірі знижує емісію натрію. Але це зниження збільшується по мірі зростання концентрації натрію в одиниці об'єму. Щоб уникнути неточностей при визначенні, ми використали для виготовлення стандартних розчинів не хлорид натрію, а чистий препарат пара-аміносаліцилат натрію, що відповідав вимогам ДФ IX. Експериментальні роботи проводились на полум'яному фотометрі типу «Цейс», до комплексу якого входить стиснена газова суміш пропан — бутану в балонах та повітряний компресор. Режим проведених робіт: тиск газу 11 мм вод. ст., тиск повітря 0,36 ат, діафрагма 30 одиниць. Калібрувальний графік будували з допомогою серії стандартних розчинів, які містили від 0,4 до 1,18 мг/мл пара-аміносаліцилату натрію. В межах концентрації 0,6—1,6 мг/мл крива найбільш точно наближається до прямолінійної залежності і відповідає законові Бугера—Ламберта—Бера (рис. 1).

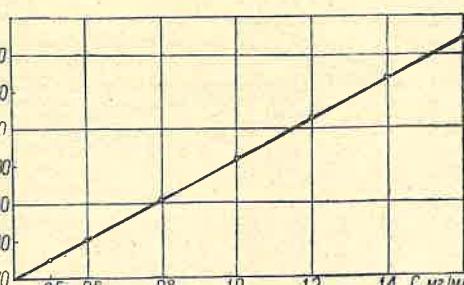


Рис. 1. Калібрувальний графік.

Кількісне визначення препарату проводили за методикою ДФ IX та фотометричним методом відповідно в половинних кількостях первинного розчину. Для кількісного визначення препарату точну його наважку розчиняють у вимірювальній колбі на 100 мл, доводять водою до мітки і перемішують. Потім беруть певний об'єм розчину, щоб показання гальванометра вкладалися в межах калібрувального графіка, знову розводять у вимірювальній колбі на 100 мл, доводять водою до мітки і фотометрють точно за тих же умов, що й стандартні розчини. Кожне визначення проводили тричі. З одержаних результатів брали середні дані. За калібрувальним графіком знаходили кількість пара-аміносаліцилату натрію в 100 мл розчину. Результати кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію методом полум'яної фотометрії та фармакопейним методом наведені в таблиці 1. Статистична обробка

Таблиця 1

Порівняльні дані визначення пара-аміносаліцилату натрію полум'яно-фотометричним та фармакопейним методами

Наважка z	Знайдено за фармако- пейним методом		Взято з наваж- ки на 100 мл	Показа- ння га- львано- метра	Знайдено за полум'я- но-фотометричним методом	
	в г	в %			в г	в %
0,2656	0,263	100,25	20	77	0,2660	100,15
0,3508	0,3505	99,85	20	86	0,3514	100,16
0,4512	0,4514	100,05	20	97	0,4508	99,12
0,5572	0,5866	99,90	20	111	0,5875	100,05
0,6636	0,6645	100,15	20	120	0,6649	100,20
0,7732	0,7752	100,26	20	131	0,7725	99,91

Метрологічні дані

Полум'яно-фотометричний метод: $X = 100,06$; $\sigma = 0,12$; $\sigma_X = 0,0489$; $I_{0,95} = \pm 0,1257$; $M = 100,06 \pm 0,1257$; $A = \pm 0,1256$.

За ДФ IX: $X = 100,08$; $\sigma = 0,1766$; $\sigma_X = 0,0721$; $I_{0,95} = \pm 0,1853$; $M = 100,08 \pm 0,1853$; $A = \pm 0,1852$.

результатів аналізу (10) показала, що кількісне визначення пара-аміносаліцилату натрію методом полум'яної фотометрії не поступається фармакопейному методові.

Результати визначення пара-аміносаліцилату натрію методом полу-
м'яної фотометрії дали нам можливість перейти до вивчення умов визна-
чення пара-аміносаліцилату натрію в лікарських формах і таблетках.
Але перш за все необхідно було встановити, як впливають на емісію на-
трію ті органічні препарати, що прописуються разом з пара-аміносалі-
цилатом натрію. Для цього ми готовували ряд 0,1% розчинів пара-аміно-
саліцилату натрію, в які у зростаючому процентному відношенні

додавали прописувані препа-
рати. Чисті 0,1% розчини па-
ра-аміносаліцилату і такі ж
розчини з домішкамиphoto-
метрували. Одержані ре-
зультати показані на рис. 2.
Як видно з графіка, інгре-
дієнти, що входять до скла-
ду лікарських форм з па-
ра-аміносаліцилатом натрію,
значного впливу на емісію
натрію не виявляють. Се-
редня лінія на графіку
(80 поділок) відповідає

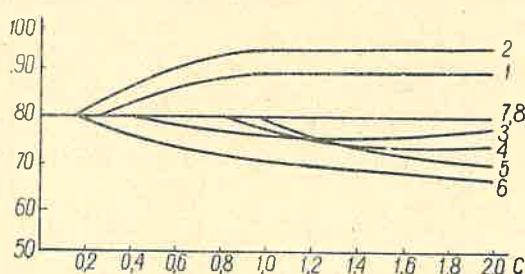


Рис. 2. Графік, який зображує вплив органічних препаратів на екстинкцію натрію в газовому полум'ї.

0,1% розчину пара-аміносаліцилату натрію. В межах концентрацій до 2% найбільше відхилення у бік підвищення дав сфедрин, починаючи з концентрації 0,3%, в бік зниження — евфілін, починаючи з концентрації 0,15%. Максимальне підвищення (на 15 одиниць) дає насычений розчин бутадіону, і починається воно з концентрації 0,15%. Інші інгредієнти або зовсім не впливають на емісію натрію (аскорбінова й нікотинова кислоти), або знижають її в незначній мірі. Одержані результати дали нам можливість розпочати кількісне визначення пара-аміносаліцилату натрію в лікарських формах і таблетках (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Результати визначення пара-аміносаліцилату натрію в лікарських формах

Склад пропису	Взято первинного розчину в мл	Показання гальванометра	Знайдено пара-аміносаліцилату	
			в г	в %
Пара-аміносаліцилату натрію 3% 500,0 Тубазиду 0,6	5	128		2,97
Пара-аміносаліцилату натрію 19,9530 Тубазиду 5,0 Ефедрину 0,5 Гліцерину 10,0 Води дистильованої 100,0	1	91	19,9544	100,01
Пара - аміносаліцилату натрію 19,9528 Тубазиду 3,0 Еуфіліну 0,5 Гліцерину 10,0 Води дистильованої 100,0	1	91	19,9518	99,99
Пара - аміносаліцилату натрію 0,5136 Бутадіону 0,2	20	103	0,5150	100,27
Пара - аміносаліцилату натрію 0,4976 Нікотинової кислоти 0,03	20	101	0,4950	99,47
Пара - аміносаліцилату натрію 0,4856 Тіаміну бромату 0,01	20	100	0,4850	99,9
Пара - аміносаліцилату натрію 0,5068 Аскорбінової кислоти 0,1	20	102	0,5050	99,68
Пара - аміносаліцилату натрію 0,5068 Тубазиду 0,1 Тіаміну броміду 0,02	20	102	0,5000	99,66

Таблиця 3

Результати кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію в таблетках

Таблетки	Наважка в г	Взято первинного розчину в мл	Показання гальванометра	Знайдено	
				в г	в %
Пара-аміносаліцилат натрію по 0,5	0,2704 0,4024 0,7700	30 20 20	91 91 131	0,2640 0,4000 0,7700	98,6 99,25 100

Методика кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію в лікарських формах і таблетках. Виготовлення стандартних розчинів. 1 г препарату (аналітична наважка) розчиняють у вимірювальній колбі на 100 мл, доводять водою до мітки і перемішують. Вимірювальною піпеткою 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 мл цього розчину переносять у вимірювальні колби на 100 мл, доводять водою до мітки, перемішують і фотометрють. Кожне визначення проводять тричі, беруть середнє значення показань гальванометра і за цими даними будується калібрувальний графік. До початку фотометрування стандартних розчинів шкалу гальванометра встановлюють на нульове значення по воді.

Проведення аналізу. Точну наважку порошку або рідкої лікарської форми, що містить 0,06—0,14 г пара-аміносаліцилату натрію, вносять у вимірювальну колбу на 100 мл і розчиняють у воді. З одержаного розведення беруть такий об'єм, щоб показання приладу вмістилися на графіку, знову переносять у вимірювальну колбу на 100 мл, доводять до мітки водою і перемішують, після чого розчин фотометрють і за калібрувальним графіком, побудованим за показаннями гальванометра, знаходять кількість пара-аміносаліцилату натрію в наважці. У випадку таблеток точну наважку розтертих таблеток вносять в мірну колбу на 100 мл, розчиняють у воді, доводять водою до мітки, енергійно і довго перемішують, фільтрують, перші порції фільтрату відкидають. З наступних порцій фільтрату беруть певний об'єм (такий, щоб показники гальванометра вміщувалися на калібрувальній шкалі), переносять у вимірювальну колбу на 100 мл, доводять водою до мітки, перемішують і фотометрють. За калібрувальним графіком, побудованим по показаннях гальванометра, знаходять кількісний вміст препарату.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено кольорові реакції на пара-аміносаліцилат натрію і визначено чутливість кожної реакції.
2. Розроблено умови і метод кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію за натрієм методом полум'яної фотометрії.
3. Вивчено вплив деяких фармацевтичних препаратів на інтенсивність випромінювання натрію в газовому полум'ї.
4. Розроблено методику кількісного визначення пара-аміносаліцилату натрію за натрієм в суміші з тубазидом, еуфіліном, ефедрином, бутадіоном, тіаміном, гліцерином, аскорбіновою та нікотиновою кислотами без попереднього відокремлення прописаних інгредієнтів від пара-аміносаліцилату натрію і визначення його в таблетках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бубон Н. Т., Ященко В. К. Аптечное дело, 1964, № 4, 37.—2. Бубон Н. Т., там же, 1966, № 2, 73.—3. Бубон Н. Т., там же, 1965, № 4, 37.—4. Бурриэль-Мартин Ф., Рамирес-Муньюс Х., Фотометрия пламени, М., 1962.—5. Барон М. С., Аптечное дело, 1955, № 5, 17.—6. Вержиковська В. Г., Попов В. В., Фармацевтический журнал, 1962, № 5, 17.—7. Греккий В. М., Аптечное дело, 1965, № 3, 13.—8. Государственная фармакопея СССР, IX изд., Медгиз, 1961, 311.—9. Ковалчук Т. В., Фармацевтический журнал, 1965, № 3, 23.—10. Ляликов Ю. С., Физико-химические методы исследования, М., 1960, 10.—11. Островский Ю. М., Аптечное дело, 1955, № 6, 10.—12. Туркевич М. М., Фармацевтическая химия, Київ, Держмедвидав УРСР, 1961, 280.—13. Шилов Ю. М., Чичиро В. Е., Аптечное дело, 1963, № 3, 65.—14. Энциклопедический словарь аптечного работника, М., 1960, 305.

Надійшла 13.IV 1967 р.

QUALITATIVE COLOR REACTION FOR SODIUM P-AMINOSALICYLATE
AND ITS QUANTITATIVE DETERMINATION BY FLAME PHOTOMETRY

G. D. SHAMOTIYENKO
Kamenets-Podolsky Control-Analytical Laboratory

S U M M A R Y

Qualitative color reactions have been worked out for sodium *p*-aminosalicylate:

a) with hexamethylenetetramine, b) with a 1% alcohol solution of vanillin or *p*-dimethylaminobenzaldehyde, c) with chloramine. Details of flame fotometry quantitative determination of this preparation are described.

УДК 615.43:548.05.35

МІКРОКРИСТАЛОСКОПІЧНІ РЕАКЦІЇ НА АПРОФЕН, ТИФЕН,
СПАЗМОЛІТИН ТА ЕУФІЛІН І ВИКОРИСТАННЯ
ІХ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

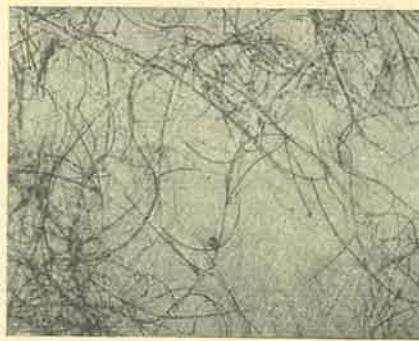
В. Т. ПОЗДНЯКОВА, М. Г. ЧАПЛІНСЬКА, К. У. УШБАЕВ
Львівський медичний інститут

Апрофен, тифен і спазмолітин — хлоргідрати складних ефірів β -діетиламіноетанолу та карбонових кислот. В медичну практику вони введені порівняно недавно. Застосовують їх як препарати спазмолітичної, холінолітичної та судинорозширюючої дії (1, 4, 5).

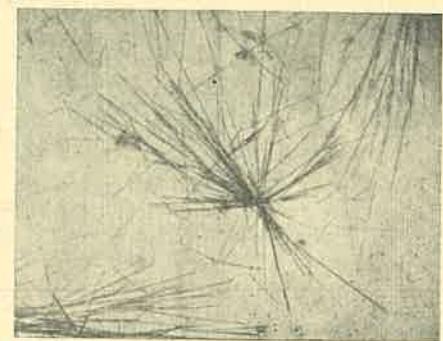
Еуфілін — подвійна сіль теофіліну з етилендіаміном — має аналогічне застосування. В аналітичному відношенні згадані препарати вивчені недостатньо. Якісні реакції на еуфілін базуються на виділенні теофіліну та етилендіаміну в кислому середовищі з наступним проведением мурексидної проби (10) та виявленні етилендіаміну за допомогою міді сульфату (2). В суміші з препаратами, що реагують з іонами міді, остання реакція не вдається. Проведенню ж відомої реакції з нітропрусиодом натрію (11) заважають забарвлени препарати і препарати, що в розчинах мають кислу реакцію. Оскільки специфічні і чутливі реакції для ідентифікації еуфіліну та інших вищезгаданих препаратів у складних лікарських композиціях відсутні, ми поставили собі за мету розробити їх. Для цього нами вивчалось відношення досліджуваних препаратів до багатьох (більш як 90) реактивів: пікринової, пікролонової, стифнінової, фталевої, фосфорномолібденової, флавіанової, платинохлористоводневої, щавелевої кислот, роданідних комплексів: Co, Cd, Sn, Ni, Sr, Sb, Zn, Fe, Mg, Mn, Ba; йодидних комплексів: K, Bi, Hg, а також до розчинів калію перманганату, калію йодиду, калію броміду, натрію нітропрусиду, солі Рейнеке тощо.

З проведених реакцій тільки в 7 дослідах продукти взаємодії препаратів з деякими реактивами (див. табл. 1) були кристалічними. Кристали — похідніaprofenу (мікрофото 1—3), спазмолітину (мікрофото 4) й еуфіліну (мікрофото 6—7) диференціювались нами не тільки за зовнішнім їх виглядом, але і за оптичними властивостями: показниками заломлення, двозаломлення, знаком видовження, кутом погасання. Зазначені кристалооптичні константи та чутливість реакцій наведені в таблиці.

Крім вказаних реакцій, нами були перевірені в мікрокристалоскопічному відношенні окремі продукти гідролізуaprofenу (12), тифену та спазмолітину, а саме: β -діетиламіноетанол, дифенілпропіонова і дифенілоцтова кислоти. Остання та β -діетиламіноетанол з рекомендованими реактивами не утворюють кристалів. Характерні дендрити виділяє лише дифенілпропіонова кислота і тільки з одним реактивом, а саме з золотохлористоводневою кислотою (мікрофото 5). Ці кристали навіть за формою значно відрізняються від хлороауратівaprofenу (мікрофото 3).



Мікрофото 1. Продукт реакції апрофену з калію бромідом.



Мікрофото 2. Продукт реакції апрофену з калію йодидом.

Чутливість реакцій та кристалооптичні константи продуктів реакцій апрофену, тифену, спазмолітину, еуфіліну

Досліджуваний препарат та рекомен- довані реактиви	Форма кристалів продукту реакції	Відкри- вальний мінімум (в мкг)	Гранічна конcenтра- ція	Кристалооптичні виміри			
				кут погас- сання	знак видов- ження	показники за- ломлення	
						n_g	n_p
А про фен							
Калію йодид (кри- сталічний) . . .	Тонкі голки або пучки голок	25	1 : 6667	Пря- мий	Дода- тній	—	—
Калію бромід (на- сичений розчин)	Гострокінцеві волосовидні, звивисті	3	1 : 800	"	"	—	—
Золотохлористо- воднева кислота	Голки	6	1 : 3333	"	Від'є- мний	1,705	1,641
Золотохлористо- воднева кисло- та + ацетон + + концентрова- на хлоридна кис- лота + криста- лик калію бро- міду	Голки червоно- коричневі. (Плеохроїзм: жовтий, світ- ло-оранжевий, темно - чер- воний)	25	1 : 800	"	"	1,767	1,712
С паз мол і тин							
Калію ферицианід	Пучки видов- жених голок	58	1 : 500	Пря- мий	Дода- тній	1,568	1,556
Т и ф е н							
Калію бромід . . .	Видовжені призми	1	1 : 20000	"	"	1,630	1,584
Е у ф і л і н							
Роданідний комп- лекс кобальту . .	Світло - зелені листовидні пластиинки або палички	10	1 : 1000	Косий 0° і 20°	Від'є- мний	—	—
Кадмію хлорид . .	Квадратні, пря- мокутні і ром- бічні пластин- ки або па- лички	12	1 : 833	Косий 15°	"	1,656	1,495

П р и м і т к а. Визначення показників заломлення кристалів, що утворилися при взаємодії апрофену з калію йодидом та калію бромідом, утруднене у зв'язку з незвичайною тонкістю кристалів; у випадку ж продукту реакції еуфіліну з роданідним комплексом кобальту — у зв'язку з надмірною інтенсивністю забарвлення кристалів.



Мікрофото 3. Продукт взаємодії апро-
фену з золотохлористоводневою кисло-
тою.



Мікрофото 4. Продукт реакції
спазмолітину з калію фериціані-
том.



Мікрофото 5. Продукт реакції дифеніл-
пропіонової кислоти з золотохлористо-
водневою кислотою.



Мікрофото 6. Продукт реакції еуфіліну
з роданідним комплексом кобальту.



Мікрофото 7. Продукт реакції еуфіліну
з кадмію хлоридом.

Згідно з літературними даними (3, 6—9) з вищезгаданими реактивами іноді утворюють кристали деякі азотвмісні сполуки, однак ці кристали за формуо ѹ оптичними властивостями також відрізняються від кристалів досліджуваних препаратів.

Отже, запропоновані реакції є специфічними, оскільки виявлення препаратів за їх допомогою проводиться не тільки за зовнішнім виглядом кристалів, але і за їх оптичними властивостями.

Розроблені реакції були використані нами для аналізу ліків, до складу яких входять досліджувані препарати.

Як відомо, а про фен випускається вітчизняною фармацевтичною промисловістю (крім кристалічного) у вигляді 1% розчину для ін'екцій і в таблетках. До складу останніх як допоміжні речовини при таблетуванні входять цукор, кальцію стеарат та крохмаль (1). Жодна з цих речовин, як показала перевірка, відкритту апрофену не перешкоджає. Тифен як синтетичний замінник папаверину можна прописувати з тими ж медикаментами, з якими прописують папаверину гідрохлорид. В ідентичних прописах зустрічається спазмолітин, а іноді й еуфілін. Попередньо нами було перевірено відношення реактивів до медикаментів, що можуть бути прописані разом з досліджуваними спазмолітичними препаратами. Результати досліджень показали, що медикаменти, супутні в прописах тифену, спазмолітину та еуфіліну, з указаними реактивами не утворюють кристалічних осадів.

Далі розроблені реакції були використані для аналізу нижченаведених лікарських форм.

- | | |
|--|---|
| 1. Спазмолітину 0,1
Нікотинової кислоти 0,05
Глюкози 0,3 | 10. Тифену 0,02
Нікотинової кислоти 0,05
Глюкози 0,3 |
| 2. Спазмолітину 0,1
Фенобарбіталу 0,02
Глюкози 0,3 | 11. Тифену 0,03
Амідолірину 0,25 |
| 3. Спазмолітину 0,1
Глюкози 0,3 | 12. Тифену 0,02
Екстракту беладонни 0,02
Цукру 0,25 |
| 4. Спазмолітину 0,05
Папаверину гідрохлориду 0,02
Аскорбінової кислоти 0,05
Глюкози 0,3 | 13. Тифену 0,02
Фенобарбіталу 0,02
Цукру 0,3 |
| 5. Спазмолітину 0,1
Анестезину 0,1
Глюкози 0,2 | 14. Тифену 0,02
Камфори 0,2 |
| 6. Спазмолітину 0,05
Теоброміну натрію з саліцилатом натрію 0,5 | 15. Еуфіліну 0,2
Етилморфіну гідрохлориду 0,015 |
| 7. Тифену 0,05
Теоброміну натрію з саліцилатом натрію 0,5 | 16. Еуфіліну 0,1
Ефедрину гідрохлориду 0,025 |
| 8. Тифену 0,02
Папаверину гідрохлориду 0,03
Цукру 0,3 | 17. Еуфіліну 0,1
Сальсоліну гідрохлориду 0,02
Цукру 0,2 |
| 9. Тифену
Папаверину гідрохлориду
Сальсоліну гідрохлориду по 0,03
Цукру 0,2 | 18. Еуфіліну 0,1
Теоброміну натрію з саліцилатом натрію 0,2
19. Еуфіліну 0,2
Глюкози 0,4 |

Для ідентифікації спазмолітину, тифену та еуфіліну в лікарських сумішах, що вміщували водонерозчинні компоненти (фенобарбітал, камфору), порошок спочатку збовтували з дистильованою водою, фільтрували, а потім з краплею фільтрату проводили відповідні реакції. Порошкові суміші з теоброміном натрію і саліцилатом натрію (прописи 6, 7, 18) обробляли спочатку хлороформом, краплю хлороформового фільтрату наносили на предметні стекла. Після випаровування хлороформу залишок розчиняли в краплі дистильованої води, куди додавали відповідні реактиви.

В усіх випадках були одержані позитивні результати.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано чотири мікрокристалоскопічні реакції на апрофен з калію йодидом, калію бромідом, золотохлористоводневою кислотою, з реактивом складу: золотохлористоводнева кислота, ацетон, концентрована хлоридна кислота і кристалик калію броміду; на тифен з калію бромідом; на спазмолітин з калію ферцианідом та дві реакції на еуфілін — з роданідним комплексом кобальту та з кадмієм хлоридом.

2. Визначені кристалооптичні константи продуктів цих реакцій.

3. Розроблений мікрокристалічний аналіз лікарських форм, до складу яких входять апрофен, тифен, спазмолітин або еуфілін, який можна використати в практиці контрольно-аналітичних лабораторій аптекоуправлінь та при проведенні експрес-аналізу в аптеках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волковинская Л. П., сб. Материалы по обмену передовым опытом и научн. достиж. в хим.-фарм. промышлен., ВНИХФИ, № 1/12, М., 1958, 39.—2. Гос. фармакопея ССР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 165.—3. Головкин В. А., Фармацевтичный журнал, 1965, № 4, 34.—4. Капылова Н. А., Рубцов М. В., сб. Материалы по обмену передовым опытом и научн. достиж., в хим.-фарм. промышлен. Химия и технология новых лек. препаратов, разработан. ВНИХФИ, под ред. А. Г. Бойчикова, М., 1958, № 1/12, 34.—5. Машковский М. Д., Либерман С. С., Фармакол. и токсикол., 1957, 20, № 4, 42.—6. Позднякова В. Т., Микрокристаллоскопические реакции на алкалоиды, Госмедиздат УССР, 1960.—7. Позднякова В. Т., Укр. хим. ж., 1959, в. 4, № 25, 450.—8. Позднякова В. Т., Егорова Э. В., Судмед. ж., 1964, № 1, 30.—9. Позднякова В. Т., Денисова Э. В., сб. Симпозиум Всесоюзн. науч. общ. «Синтез и анализ лек. в-в», Львов, 1966, 287.—10. Перељман Я. М., Анализ лек. форм, М., Медгиз, 1961, 365.—11. Петрова Р. И., Зайцева В. А., Аптечное дело, 1963, 12, № 1, 77.—12. Чаплинская М. Г., Должанская Р. Н., Фармация, 1967, № 2, 20.

Надійшла 24.II 1967 р.

MICROCRYSTALLOSCOPICAL REACTIONS FOR APROPHEN, TIPHEN, SPASMOlyTIN AND EUPHYLLINE AND THEIR USE IN THE ANALYSIS OF DRUG FORMS

V. T. POZDNIKOVA, M. G. CHAPLINSKAYA and K. U. USHBAYEV
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Proposed are 8 new microcrystalloscopic reactions, 4 for aprophen with potassium bromide, potassium iodide, chlorauric acid and with a reagent chlorauric acid, acetone, hydrochloric acid, a small crystal of potassium bromide; one reaction for typhen with potassium bromide; one reaction for spasmolytin with potassium ferricyanide; two reactions for euphylline with cadmium chloride and with a thiocyanate complex of cobalt.

The crystallooptical constants of the products of these reactions have been determined: indices of refraction, angle of extinction, sign of elongation.

Microcrystallooptical analysis of the above preparations in complex drug compositions has been worked out.

ГЕКСАМІДИН

Препарат має протисудорожну дію і застосовується при значних судорожних припадках.

Вживають гексамідин всередину в суворо індивідуалізованих дозах.

Випускається препарат в порошку і таблетках по 0,125 і 0,25 г.

НОВИЙ МЕТОД СТАБІЛІЗАЦІЇ РОЗЧИНУ ТІАМІНУ БРОМІДУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Д. М. РУЖИЦЬКИЙ, Я. Ф. БАРТКОВ, Б. Г. МАТВІЙКІВ
Аптечне управління Івано-Франківського обласного відділу охорони здоров'я

Звичайно стерильні розчини тіаміну броміду стабілізують хлоридною кислотою (1), однак на практиці цей метод стабілізації при pH 3—3,9 не запобігає окисленню препарату при тривалому зберіганні. За літературними даними в розчині тіаміну броміду під впливом тепла, світла і розчиненого кисню відбуваються глибокі хімічні зміни.

Тіаміну бромід при стерилізації частково руйнується на піримідин і тіазол (2), а з багатьма домішками слідів важких металів утворює високочутливі фотоактивні забарвлени металоорганічні сполуки, які при зберіганні каталітично прискорюють процес окислення препарату з участю ланцюгової реакції вільних радикалів.

Процес окислення і руйнування препарату спочатку йде повільно, а з часом прискорюється за рахунок утворення хімічно активних вільних радикалів, які при зберіганні на світлі спричиняють старіння розчину тіаміну броміду, а з часом роблять його непридатним для застосування в медичній практиці. Отже, можна припустити, що зв'язування важких металів одним з комплексоутворювачів і витіснення з розчину азотом розчиненого кисню повинно затримати складний процес окислення вільними радикалами і цим самим підвищити стабільність розчину тіаміну броміду при зберіганні.

Метою нашої роботи було встановити вміст слідів важких металів в порошку тіаміну броміду в розчині хлоридної кислоти і дистильованій воді, які вживаються для виготовлення розчину тіаміну броміду, а також дослідити вплив стабілізатора трилону Б після витіснення азотом розчиненого кисню з препарату на підвищення стабільності стерильних розчинів тіаміну броміду. При виборі стабілізатора ми керувалися тим, що трилон Б є комплексоутворювачем для багатьох металів і порівняно малотоксичним продуктом. Так, кальцій-діонатрієва сіль його «тетацин» використовується для ін'єкцій. В безкисневому розчині в атмосфері азоту трилон Б повинен затримувати утворення вільних радикалів і гальмувати окислення розчину тіаміну броміду та цим самим подовжувати його строк зберігання.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження на вміст слідів важких металів були піддані всі вихідні продукти, що застосовуються для одержання розчину тіаміну броміду: порошок тіаміну броміду, хлоридна кислота і дистильована вода. Тіаміну бромід в кількості 6 г був обзолений парами азотної кислоти в приладі, запропонованому Б. І. Сойбельманом і Д. М. Ружицьким (3). Для визначення вмісту важких металів 100 мл хлоридної кислоти та окремо 1 л дистильованої води, закисленої 1 мл 1 н. розчином очищеної хлоридної кислоти, випаровували на водяному огрівнику. Залишок розчиняли в 2 мл двічі дистильованої води при нагріванні і важкі метали відокремлювали осаджуванням 5% розчином діетилтіокарбамату натрію та екстрагували карбамати важких металів хлороформом при різних pH. Екстрагент відганяли, а карбамати металів руйнували кип'ятінням з кількома краплями концентрованої азотної кислоти з дальнім пропіканням їх. Одержані окиси металів розчиняли в 6 н. розчині хлоридної кислоти й екстрагували залізо-ефіром у вигляді комплексної сполуки $HFeCl_4$. Ефірні витяжки з про-

бірки обережно випаровували на водяному огрівнику і додавали 1 мл двічі дистильованої води. До одержаного водного розчину хлориду заліза, pH якого 2—3, додавали 1—2 кристалики сульфосаліцилової кислоти, і розчин малинового кольору ще теплим титрували з мікробюветкою 0,001 н. розчином трилону Б до знебарвлення (сильно розведені розчини трилонату заліза безбарвні).

1 мл 0,001 н. розчину трилону Б відповідає 28 мкг заліза.

У звільненому від заліза розчині мідь, нікель, цинк і марганець визначали полярографічним методом, розробленим Б. Й. Сойбельманом (4). Фоном служив комбінований реактив, що складався з 0,125 н. розчину роданіду амонію, 0,5 н. розчину гідроокису амонію та 0,1 н. розчину хлориду амонію. Для зв'язування кисню додавали насищений розчин сульфіту натрію. За таких умов потенціали відновлення дорівнюють: для міді — 0,5 в, нікелю — 1 в, цинку — 1,25 в, марганцу — 1,54 в.

Результати наших досліджень наведені на полярограмах (рис. 1, 2) і в таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст важких металів у вихідних продуктах, що вживаються для виготовлення розчину тіаміну броміду

Досліджувані продукти	Кількість речовини	Залізо γ/%	Мідь		Нікель		Цинк		Марганець	
			h хвилі в м.м	γ/%	h хвилі в м.м	γ/%	h хвилі в м.м	γ/%	h хвилі в м.м	γ/%
Тіаміну бромід 10% розчин хлоридної кислоти	6 г	280	6	66,2	4	33	30	204	4	45,8
Дистильована вода	50 мл	420	8	10,1	3	2,97	40	32,9	2	2,76
Стандартний розчин міді, нікелю, цинку, марганцю	1 л	42 γ/л	3	1,9 γ/л	2,5	1,24	35	14,4 γ/л	5	3,6 γ/л
	0,0005 мол		5	3,15	6	2,97	8	3,29	4	2,76

З даних, наведених в таблиці 1 та на полярограмах 1, 2, видно, що найбільше заліза (420 γ%) містить розчин хлоридної кислоти, а порошок тіаміну броміду містить міді — 66,2 γ%, нікелю — 33 γ%,

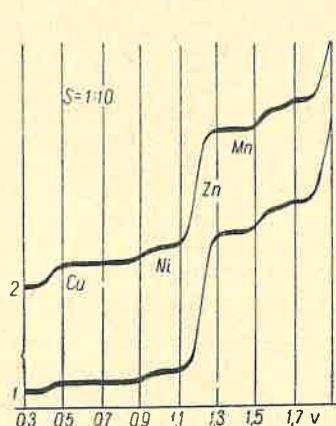


Рис. 1. Полярограми міді, нікелю, цинку і марганцю на аміачно-роданідному фоні в продуктах:

1 — тіаміну броміді, 2 — розчині хлоридної кислоти.

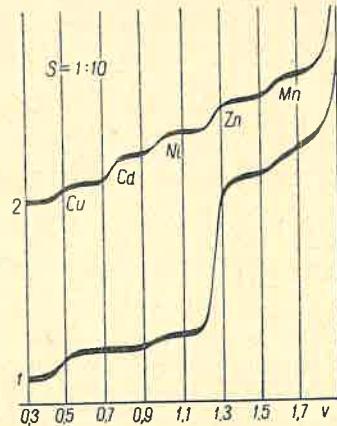


Рис. 2. Полярограми міді, нікелю, цинку і марганцю на аміачно-роданідному фоні в продуктах:

1 — дистильованій воді, 2 — стандартному розчині міді, нікелю, цинку і марганцю 0,0005 мол.

цинку — 204 γ% і марганцю — 45,8 γ%. Дистильована вода містить найменшу кількість важких металів. Характерно, що порошок тіаміну броміду, розчин хлоридної кислоти і дистильованої води містять додаткові слідів заліза, міді, никелю і марганцю, які є сполуками змінної валентності, що під впливом кисню, ультрафіолетового світла і природної радіації негативно впливають на стійкість препарату. За вмістом важких металів вихідні продукти розчину тіаміну броміду можна розмістити в такий спадаючий ряд: тіаміну бромід, хлоридна кислота, дистильована вода.

Для вияснення ефективності дії стабілізатора трилону Б після витіснення азотом розчиненого кисню з препарату нами було приготовлено 5% розчин тіаміну броміду за прописом ДФ IX.

Одержані розчин поділили на дві частини. До однієї частини додали трилон Б з розрахунку 0,1 г на літр (0,01%) і, сильно перемішуючи, розчинили його. Одержані розчин фільтрували і барботували азотом 10 хв, після чого в атмосфері азоту запаювали в ампули. Другу частину розчину в запаяних ампулах залишили для контролю. Приготовлені ампули по 1 мл стерилізували текучою парою при температурі 100° на протязі 30 хв. У зразках розчинів обох серій було точно встановлено концентрацію тіаміну броміду за методом ДФ IX. Досліджуваний і контрольний розчин зберігали протягом двох років при температурі 18—20° і періодично перевіряли забарвлення і вміст тіаміну броміду в них. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив стабілізатора трилону Б після витіснення азотом розчиненого кисню з препарату на стійкість розчину тіаміну броміду при зберіганні

Дати виготовлення і дослідження розчину тіаміну броміду	5 % розчин з стабілізатором після витіснення азотом розчиненого кисню			Контрольний розчин		
	вміст препарату в %	зовнішній вигляд		вміст препарату в %	зовнішній вигляд*	
		забарвлення	осад		забарвлення	осад
1.VI 1964 р. до стерилізації після стерилізації	5,05 5,05 5,04	безбарвний ” ”	прозорий ” ”	5,06 5,04 4,9	безбарвний + +++	прозорий ” ”
1.VI 1965 р.	5,04	”	”	4,7	за інтенсивністю забарвлення і наявністю осаду розчин не відповідає ДФ IX	
1.I 1966 р. 1.VI 1966 р.	5,03 5,02	” ”	” ”		”	

* Інтенсивність забарвлення розчину виражається кількістю хрестиків.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що використання трилону Б і витіснення розчиненого кисню з препарату азотом підвищує стійкість стерильного розчину тіаміну броміду. Розчини зберігаються протягом двох років без істотних змін забарвлення і процентного вмісту препарату.

Контрольний розчин після шести місяців зберігання втрачає 2,97% препарату і за інтенсивністю забарвлення ще відповідає вимогам ДФ IX, а через 12 місяців зберігання втрачає 7,1% препарату і за кольором та наявністю осаду в розчині вже не відповідає вимогам ДФ IX.

ВИСНОВКИ

1. Вихідні продукти для одержання розчину тіаміну броміду хоч і відповідають вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання, містять в різних співвідношеннях значну кількість важких металів із змінною валентністю — залізо, мідь, нікель і марганець та цинк із сталою валентністю.

2. Використання стабілізатора трилону Б і витіснення азотом до-мішки розчиненого кисню з препарату шляхом барботування та приготування його в атмосфері азоту дозволяє подовжити строк зберігання стерильного розчину тіаміну броміду до двох років.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 486.— 2. Но-
вое в зарубежной пищевой промышленности, I, М., Пищевая промышленность, 1966,
24.— 3. Сойбельман Б. И., Ружицкий Д. М., Аптекное дело, 1965, № 3,
43.— 4. Тези доповідей, «Мікроелементи в біології і медицині», Івано-Франківськ,
1964, 21.

Надійшла 24.III 1967 р.

A NEW METHOD OF STABILIZATION OF THIAMINE-BROMIDE SOLUTION FOR INJECTIONS

D. M. RUZHITSKY, Ya. F. BARTKOV and B. G. MATVIYKIV
Ivano-Frankivsk Pharmacy Administration

SUMMARY

Starting materials for thiamine-bromide solutions contain significant amounts of heavy metals with variable valence — iron, copper, nickel and manganese and with stable valence — zinc. Use of the stabilizer B following removal of admixtures of soluble oxygen by a ten minute's bubbling with subsequent preparation of the drug in nitrogen atmosphere resulted in an increased stability of the thiamine-sulphate solution (two years), thus insuring prolonged storage of this drug without losing its validity.

УДК 615.711.5

ЗАСТОСУВАННЯ ПСЕВДОЗРІДЖЕННЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТКОВОГО ГРАНУЛЯТУ

В. Г. ГАНДЕЛЬ, О. С. ПРОЗОРОВСЬКИЙ
І Московський медичний інститут ім. І. М. Сеченова

ПОВІДОМЛЕННЯ II ГРАНУЛЯЦІЯ І СУШІННЯ

В попередньому повідомленні * була дана схема установки для одержання таблеткового грануляту і наведені дані по перемішуванню, здобуті в результаті постановки модельного експерименту.

Метою даної роботи є вивчення можливості одержання таблеткового грануляту в псевдозрідженному шарі і дослідження механізму утворення гранул.

Для одержання таблеткового грануляту у псевдозрідженному шарі було застосовано метод, запропонований в 1964 р. Скоттом із співавторами (7). Цей метод полягає в пульверизації розчину для гранулювання

* Див. «Фармацевтичний журнал», № 3, стор. 85.

в псевдозріджену систему, яка являє собою суміш діючих і допоміжних речовин. Такий спосіб одержання грануляту дуже зручний, оскільки він дозволяє найбільш повно використати переваги псевдозрідження і не вимагає для виконання ніяких додаткових установок, крім основного апарату.

Пульверизацію гранулюючого розчину в шар проводили безпосередньо після закінчення переміщування. Пульверизатор встановлювали так, щоб крапельки розчину повністю потрапляли в шар, а не на стінки апарату.

Як гранулюючі розчини використовували такі сполуки:

1. 1 і 2% крохмальний клейстер;
2. 0,5 і 1% водні розчини МЦ;
3. 0,5 і 1% водні розчини Н-КМЦ;

4. Суміш, у склад якої входять 1 частина 1% водного розчину МЦ і 1 частина 1% крохмального клейстера.

Гранулюючі розчини розпилиювали при температурі 18°.

Знаходження оптимального співвідношення між швидкістю газу і швидкістю пульверизації

Попередні експерименти по одержанню грануляту показали, що процес утворення гранул можливий тільки при певному співвідношенні між швидкістю зріджуючого газу і швидкістю пульверизації гранулюючого розчину. Для знаходження цього співвідношення була поставлена серія експериментів.

Незалежні змінні і рівні, на яких вони досліджувались, наведені нижче.

Швидкість газу* (п'ять рівнів): 2,1, 3,1, 4,2, 5,2, 6,3.

Швидкість пульверизації (дев'ять рівнів) в $\text{мл}/\text{хв}$: 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0.

Досліди планувались як повний факторний експеримент і проводилися тричі. Це дозволило вивести основні залежності на основі результатів $5 \times 9 \times 3 = 135$ окремих визначень.

Процес утворення грануляту в шарі характеризувався виходом фракції з діаметром частинок 0,2—0,5 мм , гранули такого розміру характеризуються високою текучістю й утворюють найбільш міцні таблетки (2, 5).

Всі досліди по одержанню грануляту проводили при 85% відносній вологості повітря в колоні (8). Грануляції піддавались порошкоподібні суміші, які мають у своєму складі модельну речовину — хлоридин і магнію карбонат основний, кальцію сульфат або кальцію гідрофосфат як розріджувачі. Прописи суміші і методика їх одержання наведені в повідомленні I.

Експерименти по одержанню грануляту показали, що незалежно від розріджувача кращим гранулюючим розчином є суміш, яка складається з 1 частини 1% водного розчину МЦ і 1 частини 1% крохмально-го клейстера. При швидкостях пульверизації цієї суміші 15,0—17,5 $\text{мл}/\text{хв}$ і швидкостях газу 2,1—3,1 кількість грануляту з діаметром гранул 0,2—0,5 мм коливається від 69 до 86%. При більш високих швидкостях газу процес гранулоутворення йде значно гірше, що пояснюється, очевидно, швидким руйнуванням вже сформованих гранул в результаті інтенсивного переміщування і тертя гранул між собою.

На основі результатів дослідів по знаходженню оптимального співвідношення між швидкістю газу і швидкістю пульверизації було вирішено прийняти за оптимальні швидкість газу 2,1 і швидкість пуль-

* Швидкість зведена.

веризації 15 мл/хв. Як гранулюючий розчин була відібрана суміш, яка складається з 1 частини 1% водного розчину МЦ і 1 частини 1% крохмального клейстера.

Дослідження процесу утворення гранул

При дослідженні процесу утворення гранул було вивчено такі питання:

- вплив часу пульверизації на розміри гранул, що утворюються;
- вплив розріджувача, який міститься в суміші, на процес грануляції;

в) розподілення одержаного грануляту за розмірами частинок.

Криві залежності середнього розміру гранул, що утворюються в системі, від часу пульверизації зображені на рис. 1. Розмір гранул визначали шляхом відбору проб після кожної хвилини пульверизації з наступним вимірюванням відібраних гранул за допомогою мікроскопа з окулярмікрометром. Дані про середній розмір гранул є результатом 200 вимірювань з кожної проби (1).

Як видно з графіка, для одержання гранул з середнім розміром 0,32 мм з суміші, що містить як розріджувач кальцію сульфат, необхідно 5 хв безперервної пульверизації. Для суміші, що містить магнію карбонат основний, час одержання грануляту з середнім розміром 0,28 мм становить 7 хв. Суміш, що містить кальцію гідрофосфат, гранулюється на протязі 9 хв. Графік дає також змогу зробити висновок, що в рівних умовах досліду процес утворення гранул йде з різними швидкостями для кожного розріджувача, який міститься в суміші, що піддається грануляції. Це пояснюється, на наш погляд, різною міцністю утворених гранул і різними стиранням їх.

Дальша пульверизація гранулюючого розчину в суміші, що містить магнію карбонат основний і кальцію гідрофосфат, приводить до різкого зростання частинок розміром більш як 0,5 мм, а суміш, що містить як розріджувач кальцію сульфат, утворює при цьому великі міцні грудки, що утруднюють процес грануляції.

Гранулометричний склад одержаного грануляту безпосередньо після закінчення пульверизації показаний на рис. 2.

Вигляд кривих на графіках свідчить про значну неоднорідність одержаних гранулятів, особливо в інтервалі від 0,2 до 0,5 мм.

Сушіння грануляту

Сушіння грануляту починалось відразу після закінчення пульверизації. Перед включенням огрівника зволоження повітря, яке надходить в апарат, повністю припиняли. Повітряний струмінь нагрівали до 40°, після чого температуру підтримували на постійному рівні.

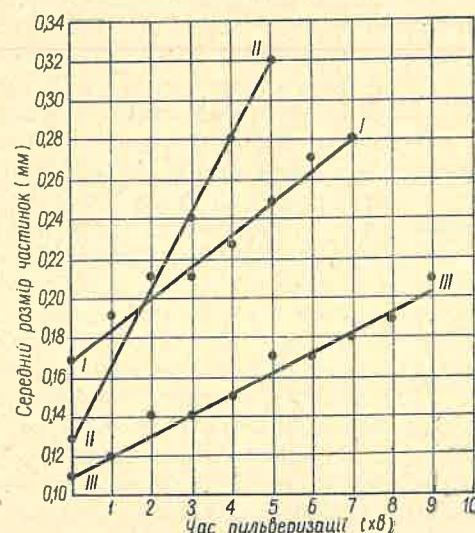


Рис. 1. Графік залежності середнього розміру частинок від часу пульверизації:

I — гранулят, що містить магнію карбонат основний як розріджувач; II — гранулят, що містить кальцію сульфат; III — гранулят, що містить кальцію гідрофосфат.

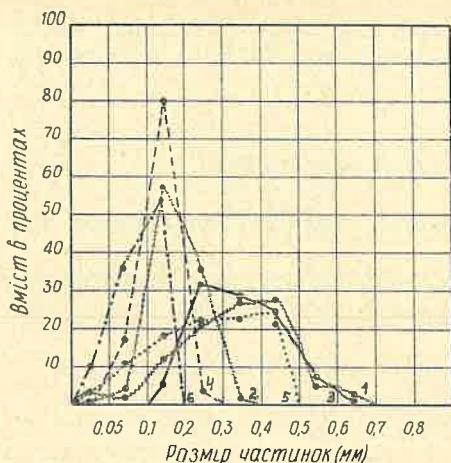


Рис. 2. Гранулометричний склад гранулятів, одержаних у псевдозрідженному шарі:

1 — гранулят, що містить магнію карбонат основний, 2 — склад вихідної порошкоподібної суміші, що містить магній карбонат основний, 3 — гранулят, що містить кальцію сульфат, 4 — склад вихідної порошкоподібної суміші, що містить кальцію сульфат, 5 — гранулят, що містить кальцію гідрофосфат, 6 — склад вихідної порошкоподібної суміші, що містить кальцію гідрофосфат.

Втрати твердого компонента в колоні у процесі грануляції і сушіння, які виникають внаслідок захоплення дрібних частинок висхідним потоком повітря, не перевищували 1,3%. Втрата діючої речовини в результаті уносу на стадіях змішування, грануляції і сушіння становила 0,6%.

Обговорення результатів

Вивчення можливості застосування псевдозрідження для одержання таблеткового грануляту показало, що техніка псевдозрідження забезпечує одержання грануляту доброї якості в досить короткі строки і дозволяє сумістити три стадії, характерні для процесу грануляції: змішування, утворення зерен і сушіння в одній установці.

Вивчення процесу перемішування в шарі підтвердило, що псевдозрідження є ефективним методом швидкого і досить рівномірного розподілення лікарської речовини в масі розріджувача і може бути використане для змішування лікарських порошків.

Результати наших експериментів по перемішуванню добре узгоджуються з даними Тейлбі, Кокверела (4), Сазерленда (3). Так, зокрема, результати проведених експериментів підтвердили висновок Тейлбі і Кокверела, що збільшення швидкості зріджуючого газу збільшує тенденцію до повного перемішування.

При пульверизації гранулюючого розчину в псевдозрідженну систему головна трудність полягає у виборі оптимального розміщення форсунки по відношенню до шару і знаходженні такого відношення між швидкістю газу і швидкістю пульверизації, яке б забезпечувало максимальний вихід грануляту заданого розміру.

При тривалій пульверизації гранулюючого розчину в шар розмір гранул збільшується, а потім починають утворюватися великі грудки. При надлишковому зволоженні шару останній починає прилипати до стінок апарату і процес утворення гранул повністю припиняється. Величина і міцність одержуваного грануляту залежить від склеювальної

Досліди по сушінню гранул в псевдозрідженному шарі показали, що рівноважна вологість гранулятів настає в залежності від розріджувача через 30—40 хв після початку сушіння. Виходячи з цього, процес сушіння здійснюювали протягом 45 хв.

Після 45-хвилинного сушіння грануляти, що містив магнію карбонат основний, мав залишкову вологість 2,8%; грануляти з кальцію сульфатом — 1,3%, а грануляти з кальцію гідрофосфатом — 2,2%. Грануляти з вказаними значеннями залишкової вологості добре дозуються, а при пресуванні утворюють міцні таблетки, які швидко розпадаються.

У процесі сушіння грануляту в псевдозрідженному шарі відмічалося деяке стирання гранул, що супроводжувалося невеликим збільшенням вмісту в грануляті дрібних фракцій (розміром менше 0,2 мм) на 3,3—4,5% в залежності від розріджувача.

здатності гранулюючого розчину: чим вона більша, тим більший і міцніший гранулят. Однак збільшення склеюваної здатності викликає збільшення в'язкості гранулюючого розчину, що утруднює пульверизацію і призводить до попадання в шар надмірно великих крапель. У подібних випадках Ренкелл з співавторами (6) рекомендує збільшити температуру гранулюючого розчину або зменшити концентрацію твердих компонентів, які містяться в ньому.

Численні досліди по одержанню грануляту і його аналіз на різних стадіях проведення процесу дають матеріал для нижче наведеної інтерпретації механізму утворення гранул.

Крапельки гранулюючого розчину при попаданні на поверхню шару приводять до злипання частинок порошку й утворення первинних необкатаних гранул. Вага таких гранул в 10—15 разів перевищує вагу порошкоподібних частинок (рис. 3а), внаслідок чого первинні гранули «потопаються», опускаючись до розподільного пристрою. Тут вони інтенсивно перемішуються рухомим повітрям, нерівності на їх поверхні поступово стираються. Первинні гранули зображені на рис. 3б. В процесі сушіння гранули приймають кінцеву кулеподібну форму (рис. 3в).

Після експериментального підтвердження на моделі можливості використання псевдозрідження для змішування і грануляції в шарі були одержані грануляти, які містять промедол, кодеїн, кодейну фосфат, морфіну гідрохлорид, гідрокодону фосфат, дібазол, фенобарбітал, папаверину гідрохлорид, хлоридин. Одержані з цих гранулятів на таблетковій машині ударної дії таблетки характеризувалися доброю якістю. Після зберігання при звичайних умовах (температура 18—25°, відносна вологість повітря 30—60%) протягом одного року в паперових конвалютах міцність, розпадання,стирання і вміст діючих речовин в таблетках не змінилися.



а



б



в

Рис. 3. Зовнішній вигляд вихідного порошку і гранул (гранулят, зображений на фотографії, містить як розріджувач магнію карбонат основний):

а — вихідний порошкоподібний матеріал, б — первинні гранули, в — готовий гранулят.

ВИСНОВКИ

1. Вивчена можливість одержання грануляту в псевдозрідженному шарі методом пульверизації гранулюючого розчину у псевдозрідженну систему.

2. Показано, що гранулюючий розчин, який складається з 1 частини 1% водного розчину МЦ і 1 частини 1% крохмального клейстеру, забезпечує одержання грануляту з заданим розміром частинок (0,2—0,5 мм) в кількості 69—86% в залежності від розріджувача.

3. Грануляція в псевдозрідженному шарі можлива лише при певному співвідношенні між швидкістю зріджуючого газу і швидкістю розбризкування гранулюючого розчину. В межах проведених експериментів значення цих параметрів становили відповідно 2,1 і 15 мл/хв.

4. Розмір гранул, які утворюються при пульверизації гранулюючого розчину, зростає із збільшенням часу розбризкування. Тривалість процесу гранулоутворення залежить від властивостей сполук, які піддаються грануляції і, в першу чергу, від стійкості сформованих гранул до стирання.

5. У процесі сушіння грануляту в псевдозрідженному шарі проходить деяке зменшення розміру гранул, в основному, за рахунок стирання їх поверхні. Кількість дрібних фракцій (розміром менше 0,2 мм) після сушіння збільшується на 3,3—4,5% в залежності від розріджувача, що міститься в грануляті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борзунов Е. Е., Канд. диссертация, Харьков, 1962, 59.—2. Егорова В. И., Славянин Ю. Н. Мед. пром. СССР, 1964, № 2, 33.—3. Сазерленд К. С., Изучение перемешивания твердых частиц в слоях, псевдоожиженных газом. Предварительное сравнение конусных и неконусных слоев. В кн.: Гидродинамика и массопередача в псевдоожиженном слое, М., «Атомиздат», 1964, 99.—4. Тэйлби С. Р., Кокверел М. А. Т., Некоторые исследования перемешивания твердых частиц в псевдоожиженных слоях, там же, стр. 83.

5. Melichar M., Malý J., et al., Cesk. farm., 1960, 9, № 5, 223.—6. Rappelle A. S., et al., J. Pharm. Sci., 1964, 53, № 3, 320.—7. Scott M. W., et al., J. Pharm. Sci., ibid., 314.—8. Wurster D. E., J. Am. pharm. Ass., Sci. Ed., 1960, 49, № 2, 82.

Надійшла 4.II 1967 р.

USE OF PSEUDOLIQUEFACTION FOR RECEIVING TABLET GRANULATE

V. G. GANDEL and A. S. PROZOROVSKY
1-st Moscow I. M. Sechenov Medical Institute

Communication II

Granulation and Drying

SUMMARY

The authors studied the possibility of receiving granulate in a pseudoliquefied layer and worked out the technology of granulating mixtures containing as diluents magnesium carbonate, calcium sulphate and calcium hydrosulphate.

The granulating properties of several solutions have been studied. It was found that granulation proved possible only at a certain ratio between the velocity of liquefying gas and pulverization velocity of the granulating agent.

In the process of drying there occurs some reduction of the size of granules, mainly due to friction.

On the basis of this technology tablets have been received with poisonous substances and those with strong effects. The quality of these tablets was high.

ОКСИПРОПІЛМЕТИЛЦЕЛЮЛОЗА ЯК ЗВ'ЯЗУЮЧИЙ ЗАСІБ В ТАБЛЕТКОВОМУ ВИРОБНИЦТВІ

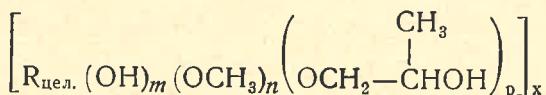
Ю. Б. БОРНІСЕНКО, Є. Є. БОРЗУНОВ, Р. І. ОБУХОВА, В. М. ДЕХТАРЕНКО
Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут

Для надання лікарським порошкам сипкості та достатньої зв'язуючої здатності більшість їх гранулюють, тобто укрупнюють індивідуальні частинки порошку з допомогою зв'язуючих засобів. Для гранулювання в основному застосовують колоїдні розчини, якими зволожують лікарські порошки або їх суміші. Найчастіше з цією метою використовують крохмальний клейстер і розчин желатину різних концентрацій. Проте в силу великої різноманітності фізико-хімічних властивостей лікарських речовин загальноприйняті зв'язуючі засоби не можуть бути універсальними. Тому у вітчизняній та зарубіжній хіміко-фармацевтичній практиці провадяться дослідні роботи по виявленню можливостей застосування як зв'язуючих засобів різних природних і синтетичних речовин (4), а також по вишукуванню ефективних зв'язуючих речовин, які дали б можливість одержувати найбільш якісні таблетки.

Раніше в нашому інституті і за кордоном вивчали як зв'язуючі засоби Na-карбоксиметилцелюлозу (2), полівінілпіролідон (3, 5) і полівініловий спирт (3), а в даній роботі повідомляється про результати дослідження одного з похідних целюлози — оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ).

Полімер ОПМЦ не токсичний (6, 7) і являє собою сірувато-білий аморфний порошок, добре розчинний у воді та органічних розчинниках (1) з утворенням в'язких колоїдних розчинів. Він застосовується у фармації для одержання плівкових покрить (8), у рентгеноскопії для виявлення звуження кишечника, в хірургії як захисне покриття для лікування опіків (9) і т. д.

Для наших досліджень було застосовано чотири зразки полімеру ОПМЦ, синтезованого в лабораторії органічного синтезу Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту М. Х. Глузманом та І. Б. Левитською (1), які наводять таку умовну формулу ОПМЦ:



Співвідношення оксипропільних і метоксильних груп полімеру визначає температуру його гелізації (1), не впливаючи, однак, в досліджуваних зразках на в'язкість розчинів, яка, очевидно, зумовлена молекулярною вагою полімеру, довжиною ланцюга і ступенем полімеризації.

Гелі ОПМЦ мають різну в'язкість в залежності від концентрації та молекулярної ваги полімеру. 3% гель ОПМЦ відповідає за консистенцією 10% крохмальному клейстеру. Розчини полімерів з концентрацією більш як 3% незручні в роботі, тому що являють собою каучукоподібну масу.

В таблиці 1 наведені характеристики чотирьох досліджуваних зразків ОПМЦ.

Ефективність розчину ОПМЦ як зв'язуючого засобу ми визначали за якістю таблеток (міцність, розпадання, зовнішній вигляд) в порівнянні з таблетками, масу яких гранулювали крохмальним клейстером.

Дослідження проводили на лікарських порошках з різною розчин-

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних зразків ОПМЦ

№ зразка	Вміст замінених груп в %			В'язкість водних розчинів в сн		
	ОСН ₃ — (загальний)	ОС ₃ H ₇ —	ОСН ₃ —	0,5 %	1 %	3 %
1	26,5	7,2	23,7	3,75	18,4	40
2	29,3	7,7	26,4	3,1	15,55	28
3	28,3	9,4	24,7	7,12	78,75	170
4	29,1	8—8,4	25,5—26	20,25	138,75	328

ністю у воді: на атофані (нерозчинному), амідопірині (з обмеженою розчинністю) і анальгіні (з доброю розчинністю).

Пресування готової таблеткової маси проводили на ручному гідралічному пресі за однакових умов (тиск пресування 1200 кг/см², діаметр таблеток 9 мм, вага 0,3 г) та на однопуансонній таблетковій машині ударного типу «Енглер». Дані про міцність та час розпадання, що являють середнє з п'яти визначень, наведені в таблиці 2.

Дані про міцність і розпадання таблеток, одержаних з 1% розчином ОПМЦ, в таблиці не наводяться. Вони знаходяться в інтервалі показників міцності та розпадання таблеток з 0,5—3% концентрацією розчинів ОПМЦ.

Для визначення часу розпадання і міцності таблеток ми користувалися приладами фірми «Ервека».

Таблиця 2

Ефективність розчину ОПМЦ як зв'язуючого засобу

Зволожувач	Атофан		Амідопірин		Анальгін	
	міцність в кг	час розпадання в сек	міцність в кг	час розпадання в сек	міцність в кг	час розпадання в сек
0,5—3% розчини ОПМЦ (зразок 1) . . .	4,3—7,2	25—74	1,4—1,6	43—100	2,6—3,9	349—435
0,5—3% розчини ОПМЦ (зразок 2) . . .	5,7—8,0	31—82	1,7—2,8	77—290	3,8—5,0	340—550
0,5—3% розчини ОПМЦ (зразок 3) . . .	8,5—10,7	83—90	1,8—3,0	172—497	2,9—4,4	450—520
0,5—3% розчини ОПМЦ (зразок 4) . . .	8,8—10,8	100—355	2,0—3,3	226—650	3,7—5,0	420—440
10% крохмальний клейстер	6,4	796	2,0	755	3,6	340

Як видно з наведених в таблиці 2 даних, міцність та час розпадання таблеток атофану й амідопірину за всіх інших рівних умов зростає із збільшенням в'язкості розчину, зумовленої концентрацією та молекулярною вагою зразка.

Якщо за критерій оцінки ефективності зв'язуючих засобів прийняти тільки міцність та час розпадання згідно з вимогами Державної фармакопеї СРСР IX видання, то в наших дослідах для таблеток атофану й амідопірину найефективнішим виявився 3% розчин ОПМЦ, який має найбільшу в'язкість з досліджуваних зразків. Таблетки з 10% крохмальним клейстером менш міцні і мають більший час розпадання за тих же умов досліду.

У випадку з таблетками анальгіну такої закономірності ми не спостерігали. Міцність та розпадання таблеток залишилися практично на одному рівні при всіх концентраціях розчинів для будь-якого з досліджуваних зразків. Невеликі відхилення слід віднести за рахунок поми-

лок досліду. Цей факт можна пояснити тим, що характер розпадання таблеток анальгіну не відповідав буквально слову «розпадання». Розпад таблеток анальгіну являв собою швидше процес розчинення таблетки у воді, ніж розпадання її на окремі частини. Очевидно, причиною цього явища є добра розчинність анальгіну у воді, тому ні концентрація, ні в'язкість розчинів ОПМЦ не впливають на міцність та розпадання таблеток.

Процес пресування досліджуваних препаратів з ОПМЦ на таблетковій машині у виробничих умовах проходив без труднощів. Одержані таблетки відповідали вимогам ДФ IX.

В И С Н О В К И

1. Вивчено ефективність розчинів ОПМЦ в концентраціях 0,5—3% як зв'язуючого засобу в таблетках атофану, амідопірину, анальгіну в порівнянні з крохмальним клейстером.

2. Показано, що ефективність ОПМЦ як зв'язуючого засобу в таблетках з обмеженою розчинністю та нерозчинних у воді речовин збільшується із збільшенням концентрації і в'язкості розчинів ОПМЦ.

3. Встановлено, що ОПМЦ по суті не впливає на міцність та розпадання таблеток з розчинними лікарськими речовинами.

4. За всіх інших однакових умов 3% розчин ОПМЦ ефективніший за 10% крохмальний клейстер.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Глузман М. Х., Левитская И. Б., ЖПХ, 1966, 39, 876.—2. Носовицька С. А., Борзунов Є. Є., Сафіулін Р. М., Фармацевтичний журнал, 1962, № 4, 6.—3. Носовицька С. А., Борзунов Є. Є., Огієнко В. П., Борисенко Ю. Б., там же, 1964, № 1, 41.

4. Nelson E., Arndt I. B., Busse L. W., J. Am. Ph. Ass. Sci. Ed., 1957, 46, 257.—5. Lehrman G. Ph., Skauen D. M., Drug Standards, 1958, 26, 170.—6. Mc Collister D. D., Oven F., Greminger G. K., J. Pharm. Sci., 1961, 50, 615.—7. Mc Collister D. D., Oven F., J. Pharm. Ass., Sci. Ed., 1954, 43, 664.—8. Greminger G. K., Windover F. E., Ам. пат. 1962, 3017329, 16, 1; Ch. A., 56, 11723d.—9. Greminger G. K., Swinehart R. W., Maasberg A. T., Ind. Eng. Ch., 1955, 47, 156.

Надійшла 26.I 1967 р.

OXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AS A BINDING AGENT IN TABLET MAKING

Yu. B. BORISENKO, E. E. BORZUNOV, R. I. OBUKHOVA
and V. M. DEKHTIARENKO

Kharkov Scientific-Research Pharmaceutical Institute

S U M M A R Y

The possibility was studied of using the cellulose derivative — oxypropylmethylcellulose (OPMC) as a binding agent in tablet making.

The efficiency of OPMC-gel as a binding agent was compared with that of starch paste in making tablets from soluble, restrictedly soluble and insoluble in water substances.

The OPMC property to gel-formation allows to use its colloid solutions as a moistener in damp granulation of drug powders.

It is shown that the binding properties of OPMC (strength and disintegration of tablets) are increased with the increase of concentration and viscosity of the polymer solutions.

It was found that a 3% OPMC solution was more efficient than a 10% starch paste. Tablets with OPMC met the requirements of the USSR State Pharmacopeia (IX edition).

УМОВИ ЕКСТРАГУВАННЯ ХЛОРОФОСУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД pH СЕРЕДОВИЩА

Б. І. ШВІДКИЙ, В. П. КРАМАРЕНКО
Львівський медичний інститут

Серед хімічних засобів, які використовуються для боротьби з шкідниками сільськогосподарських культур, важливе місце займає група фосфорорганічних отрутохімікатів. Препарати цієї групи отрутохімікатів проявляють фізіологічну дію не лише на шкідників сільськогосподарських культур, але також є токсичними для тварин і людей. Внаслідок широкого використання отрутохімікатів вони можуть бути причиною випадкових або навмисних отруєнь.

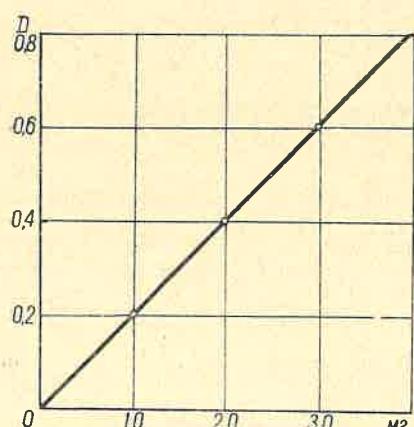
В токсикологічному відношенні фосфорорганічні отрутохімікати вивчені ще недостатньо. В літературі є мало даних про методи якісного та кількісного визначення цих речовин. Також мало вивчені методи ізоляції фосфорорганічних отрутохімікатів з об'єктів біологічного походження і в першу чергу з трудніх органів.

Для кількісного визначення хлорофосу використовують спектрофотометричний (9), колориметричний (1, 5, 6, 10), полярографічний (11), аргентометричний (12), ензиматичний (2—4) та інші методи.

Більшість запропонованих методів кількісного визначення хлорофосу є неспецифічними, а загальними для всіх фосфорорганічних отрутохімікатів. У зв'язку з цим ми поставили перед собою завдання опрацювати фотоелектроколориметричний метод кількісного визначення хлорофосу і вивчити оптимальні умови екстракції даного препарату з водних розчинів в залежності від природи органічного розчинника та pH середовища.

Кількісне визначення хлорофосу

В основу опрацьованого нами фотоелектроколориметричного методу кількісного визначення хлорофосу покладена реакція взаємодії цього препарату з піридином і гідроокисом натрію, при якій утворюється рожеве забарвлення. Інтенсивність світлопоглинання продукту



Калібрувальний графік для фотоелектро-
колориметричного визначення хлорофосу
(реакція з піridином і гідроокисом на-
трію)

реакції вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56.

У пробірки діаметром 18 мм, висотою 180 мм вносили по 5 мл 5%-го розчину гідроокису натрію і по 7 мл свіжоперегнаного піридину. Суміш інтенсивно збовтували (100 різких качань) і ставили в киплячий водяний огрівник на 3 хв. Після цього пробірки з вмістом піридину з лугом знімали з водяного огрівника і додавали по 1 мл розчину хлорофосу різної концентрації (в 1 мл розчину містилося 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3 і 4 мг хлорофосу) і знову ставили в киплячий огрівник на 3 хв. Після трихвілинного охолодження пробірок з вмістом текучою водою до них додавали по 2 мл метилового спирту з метою усунення каламуті й

обережно перемішували вміст пробірок. Оптичну густину одержаних забарвленіх в рожевий колір розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-56 при зеленому світлофільтрі (фільтр № 6) в кюветі з товщиною шару розчину 10 м.м. Результати вимірювань оптичної густини забарвленіх розчинів у вигляді калібрувального графіка наведені на рисунку.

Нами встановлено, що таким способом можна визначити хлорофос в кількостях не менше 0,1 мг в пробі. Оптимальна концентрація від 0,1 до 4,0 мг хлорофосу.

Результати кількісного визначення хлорофосу фотоелектроколориметричним методом наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Визначення хлорофосу
фотоелектроколориметричним методом**

Взято хлорофосу в мг	Знайдено хлорофосу			Значення окремих метрологічних характеристик методу
	оптична густина	мг	%	
1,0	0,20	0,98	98,0	$\bar{X} = 99,69$
1,0	0,20	0,98	98,0	$\sigma = 1,666$
1,0	0,21	1,02	102,0	$s_{\bar{X}} = 0,589$
1,0	0,20	0,98	98,0	$I_p = 1,379$
2,0	0,41	2,00	100,0	$A = \pm 1,38 \%$
2,0	0,41	2,00	100,0	$a = \text{від } 98,31$
2,0	0,42	2,03	101,5	до 101,07 %
2,0	0,41	2,00	100,0	

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, одержані нами результати вкладаються в межі інтервалу надійності і характеризуються відносною помилкою $\pm 1,38 \%$.

Екстракція хлорофосу з водних розчинів органічними розчинниками в залежності від pH середовища

З літератури відомо (8), що розчини хлорофосу в лужному середовищі, а також при нагріванні розкладаються з утворенням диметилхлорвінілфосфату. Водні розчини чистого хлорофосу при довгому зберіганні розкладаються з утворенням хлоридної кислоти і диметилхлорвінілфосфату, завдяки чому стають кислими.

Для вивчення легкості хлорофосу з органічними розчинниками у фарфорові чашки вносили по 1 мл розчину хлорофосу (20 мг) і по 10 мл органічного розчинника. Суміші перемішували і залишали при кімнатній температурі до повного випаровування органічного розчинника. Сухий залишок розчиняли в 10 мл води. Для аналізу брали 1 мл розчину і визначали вміст хлорофосу опрацьованим нами фотоелектроколориметричним методом.

З даних, наведених в таблиці 2, видно, що при випаровуванні розчинів хлорофосу в органічних розчинниках і воді втрачається від 2 до 14% препарату.

При вивченні умов екстракції хлорофосу нами були використані свіжоперегнані (хлороформ, дихлоретан, четыреххлористий вуглець, бензол, петролейний ефір, ізобутиловий та ізоаміловий спирти) розчинники. Кислотність або лужність середовища створювали за допомогою універсальної буферної суміші (7). Числове значення pH виготовлених розчинів визначали потенціометричним методом.

В ділильні лійки вносили по 2 мл водного розчину хлорофосу (в 1 мл містилося 10 мг хлорофосу), 8 мл буферного розчину або води і

Таблиця 2

**Результати визначення леткості хлорофосу
з органічними розчинниками**

Взято хлорофосу в мг	Додано 10 мл розчинника	Знайдено хлорофосу в сухому залишку в %	Втрати хлорофосу внаслідок леткості в %
20,0	води	90,5	9,5
20,0	бензолу	98,0	2,0
20,0	петролейного ефіру	95,0	5,0
20,0	ефіру	95,0	5,0
20,0	ізобутилового ефіру	86,0	14,0
20,0	хлороформу	94,0	6,0
20,0	дихлоретану	95,0	5,0
20,0	ізоамілового спирту	93,0	7,0
20,0	чотирихлористого вуг- лецю	95,0	5,0

10 мл одного з органічних розчинників. Розчин, який містив 20 мг хлорофосу в 10 мл води, мав pH 2,87. Ділільні лійки з вмістом збовтували на механічній мішалці протягом 15 хв. Після 15-хвилинного відстоювання шар органічного розчинника переносили у фарфорові чашки, а розчинники випаровували до одержання сухого залишку. Залишок розчиняли в 10 мл води і для аналізу брали по 1 мл розчину. Кількість хлорофосу, екстрагованого органічними розчинниками, визначали фотоелектроколориметричним методом, як описано вище. Результати наших дослідів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Результати кількісного визначення хлорофосу, екстрагованого різними
органічними розчинниками при різних pH середовища
(середні з 3-х визначень)**

Взято хлоро- фосу в мг	pH буферного розчину	Екстраговано хлорофосу в %						
		бензолом	петролейним ефіром	ефіром	ізобутиловим спиртом	ізоаміловим спиртом	хлороформом	дихлоретаном
20,0	2,95	14,5	7,5	22,5	77,5	85,0	37,0	24,5
20,0	3,95	14,5	7,5	24,5	81,0	88,0	39,5	24,5
20,0	4,90	17,0	9,5	24,5	81,0	88,0	39,5	24,5
20,0	7,33	17,0	12,0	22,0	77,5	81,0	37,0	19,5
20,0	9,00	12,0	9,5	19,5	41,5	54,0	19,5	7,5
20,0	10,00	9,5	7,5	14,5	24,5	24,5	9,5	5,0
20,0	вода	14,5	7,5	22,0	77,5	88,0	34,5	22,0

З даних, наведених в таблиці 3, видно, що найкраще хлорофос екстрагується з водних розчинів ізоаміловим і ізобутиловим спиртами, гірше — хлороформом, дихлоретаном та ефіром і найгірше — ефіром і чотирихлористим вуглем. Максимально хлорофос екстрагується з водних розчинів органічними розчинниками в межах pH 3,9—7,33.

В И С Н О В КИ

1. Розроблено фотоелектроколориметричний метод кількісного визначення хлорофосу, який базується на реакції його з піридином і гідроокисом натрію.

2. Показано, що хлорофос краще екстрагується з водних розчинів ізобутиловим та ізоаміловим спиртами, гірше — хлороформом, дихлоретаном та чотирихлористим вуглем.

етаном і ефіром. Найгірше хлорофос екстрагується бензолом, петролейним ефіром і чотирихлористим вуглецем.

3. Вивчено межі pH середовища, при яких хлорофос максимально екстрагується з водних розчинів органічними розчинниками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вилегжанина Г. Ф., Методы определения пестицидов в пищевых продуктах, М., «Медицина», 1965, 51.—2. Голубев Т. И., там же, 42.—3. Голубев Т. И., Бюллетень Всесоюзного научно-исследовательского института защиты растений, 1963, 8, 31.—4. Махкамов Г. М., Красильников Д. Г., Методы определения пестицидов в пищевых продуктах, М., «Медицина», 1965, 34.—5. Фартушный А. Ф., Аптечное дело, 1965, № 4, 42.—6. Фартушный А. Ф., там же, 1965, № 6, 57.—7. Фиалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, М., Медгиз, 1946, 144.—8. Шрадер Г., Новые фосфороганические инсектициды, «Мир», 1965, 36.

9. Alessandrini M. E., Lanforti G. F., Rendicoti istituto superiore di sanità, 1957, 22, 993.—10. Giang P. A., Barthel W. E., Hall S. A., J. Agric. Food Chem., 1954, 2, 1281.—11. Giang P. A., Caswell K. L., J. Agric. Food Chem., 1957, 5, 753.—12. Kokuro Sato, Toshinaru Uejima, Botyu Kagaku, Scientific insect control, Kyoto, 1959, 24, 36.

Надійшла 6.III 1967 р.

CONDITIONS OF EXTRACTION OF CHLOROPHOS FROM AQUEOUS SOLUTIONS BY ORGANIC SOLVENTS DEPENDING ON THE pH MEDIUM

B. I. SHVYDKIY and V. F. KRAMARENKO
Lvov Medical Institute

SUMMARY

A technique has been worked out of quantitative determination of chlorophos photo-colorimetrically. A coloured solution resulted from the reaction of chlorophos with solution of caustic soda and pyridine.

The optimal conditions have been studied of extraction of chlorophos from aqueous solutions depending on the pH medium and nature of organic solvent. It was shown that chlorophos is best extracted from aqueous solutions by isobutyl and isoamyl alcohol, worse by chloroform, dichlorethane and ether and least by benzene, petroleum ether and carbon tetrachloride.

It was found that maximum extraction of chlorophos is obtained at pH 3.9—7.33.

УДК 615.711.6-07:543.432

УМОВИ ЕКСТРАКЦІЇ КОФЕІНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД pH СЕРЕДОВИЩА

O. A. AKOPIAN, T. M. DOLOTOVA
Львівський медичний інститут

Кофеїн як лікарський засіб широко застосовується в медицині і тому часто є об'єктом досліджень в контролльно-аналітичних та судовохімічних лабораторіях. Незважаючи на значну кількість робіт з аналізу кофеїну, умови виділення цього алкалоїду опрацьовані недостатньо.

З біологічного матеріалу кофеїн ізоляється підкисленим спиртом або підкисленою водою, а потім екстрагується з кислого або лужного розчину хлороформом (6).

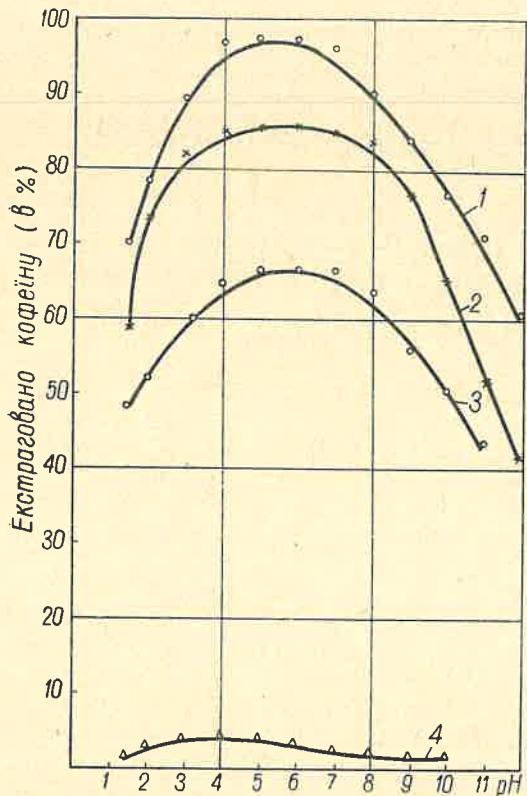
Враховуючи, що до цього часу умови екстракції кофеїну з водних розчинів не вивчені, ми поставили собі за мету встановити вплив pH середовища і природи органічних розчинників на ступінь екстракції кофеїну з кислих та лужних водних розчинів. Для екстракції був використаний кофеїн-бензоат натрію, який відповідав вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання (3). Як органічні розчинники були використані бензол (т. кип. 80,7°), дихлоретан (т. кип. 83,0°), ефір (т. кип. 34,0°), хлороформ (т. кип. 62,0°).

Щоб створити відповідне pH розчину до водного розчину кофеїну-бензоату натрію додавали універсальну буферну суміш (5) і вимірювали pH за допомогою потенціометра.

Для кількісного визначення кофеїну описані вагові (2), об'ємно-аналітичні (3, 7), колориметричні (1, 8), спектрофотометричні (4, 9) та інші методи. Серед описаних в літературі колориметричних методів визначення кофеїну нашу увагу привернув колориметричний метод, який базується на розкладі кофеїну в лужному середовищі і наступній реакції продуктів розкладу кофеїну з фосфорномолібденовою кислотою (1). Розробивши стабільні умови фотоелектроколориметричного визначення кофеїну, ми використали вищезгаданий метод для кількісного визначення кофеїну, екстрагованого органічними розчинниками в залежності від pH середовища.

Методика фотоелектроколориметричного визначення кофеїну. До 2 мл розчину кофеїну (які містять від 0,1 до 3,0 мг солі цього алкалоїду) додають 2 мл 35% розчину ідкого натру і залишають на 10 хв при кімнатній температурі. Потім до суміші додають 2 мл 50% розчину оцтової кислоти, перемішують, додають 5 мл 10% розчину фосфорномолібденової кислоти і 4 мл води. Оптичну густину забарвлених в синій колір розчинів вимірюють за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (світлофільтр червоний, кювета з товщиною шару рідини в 10,05 мм). Вміст кофеїну в досліджуваних пробах визначають за допомогою калібрувальної кривої. Світлопоглинання забарвлених розчинів кофеїну за цим методом підлягає закону Ламберта — Бера в межах концентрацій 0,1—3,0 мг. Чутливість методу 0,1 мг кофеїну-бензоату натрію в 15 мл розчину. Даний метод чутливий, швидко виконується та простий за методикою.

Щоб провести екстракцію кофеїну-бензоату натрію, в ділильні лійки вносили по 1 мл розчину кофеїну-бензоату натрію (в 1 мл 3 мг кофеїну-бензоату натрію), 9 мл універсального буферного розчину з відповідним pH і 10 мл органічного розчинника. Ділильні лійки вміщували в апарат для збовтування, яке проводили протягом 15 хв. Потім їх залишали на 10 хв для відокремлення водної фази від фази органічного розчинника. Після десятихвилинного відстоювання фаз шар органічного розчинника відділяли і випаровували (ефір при кімнатній температурі, бензол, дихлоретан і хлороформ в термостаті при 30°). В сухому залишку проводили кількісне визначення екстрагованого кофеїну вищеописаним фотоелектроколориметричним методом. Для цього до сухого залишку додавали по 2 мл води, далі все робили так, як описано вище. Розрахунок кількості екстрагованого кофеїну в перерахунку на кофеїн-бензоат натрію проводили за калібрувальною кривою.



Криві залежності екстракції кофеїну органічними розчинниками від pH середовища:
1 — хлороформом, 2 — дихлоретаном, 3 — бензolem, 4 — ефіром.

Результати кількісного визначення кофеїну, екстрагованого бензolem, дихлоретаном,

ефіром і хлороформом з водних розчинів з різними значеннями pH, наведені в таблиці та у вигляді графіка на рисунку.

Результати дослідів, наведені в таблиці, свідчать про те, що кофеїн екстрагується органічними розчинниками як з кислого, так і з

Екстракція кофеїну органічними розчинниками в залежності від pH середовища (середнє з трьох визначень)

Взято для екстракції кофеїну-бензоату натрію в мг	pH	Екстраговано кофеїну							
		хлороформом		дихлоретаном		бензолом		ефіром	
		мг	%	мг	%	мг	%	мг	%
3,0	1,4	2,10	70,0	1,77	58,9	1,44	48,0	0,03	1,0
3,0	2,0	2,36	78,2	2,19	73,0	1,51	50,5	0,07	2,8
3,0	3,2	2,68	89,4	2,47	82,4	1,78	59,5	0,10	3,5
3,0	4,0	2,91*	97,0	2,55	85,0	1,93	64,5	0,13	4,2
3,0	5,0	2,92	97,2	2,56	85,2	1,97	65,8	0,129	4,3
3,0	6,1	2,91	97,0	2,54	84,8	1,97	65,6	0,087	2,9
3,0	7,0	2,89	96,3	2,55	85,3	1,96	65,4	0,078	2,6
3,0	8,1	2,66	88,8	2,52	84,0	1,90	63,3	0,066	2,2
3,0	9,0	2,50	83,3	2,28	76,0	1,65	55,0	0,060	2,0
3,0	10,0	2,29	76,2	1,91	63,6	1,51	50,5	0,060	2,0
3,0	11,2	2,13	71,1	1,53	51,0	1,30	43,3	0,060	2,0
3,0	12,0	1,81	60,3	1,22	40,8	1,20	40,0	0,060	2,0

* Статистична обробка результатів дослідів з екстракції кофеїну хлороформом при pH 4,0 (при цьому pH екстрагується максимальна кількість кофеїну): $\bar{X} = 97,0$; $\sigma = 1,000$; $\sigma_{\bar{X}} = 0,577$; $I_p = 2,483$; $A = \pm 2,51\%$.

лужного середовища. На ступінь екстракції кофеїну в значній мірі впливає природа органічного розчинника та pH середовища. Найкраще екстрагується кофеїн хлороформом: при pH 4,0—7,0 екстрагується 96,0—98,0% кофеїну, дихлоретаном в цих умовах екстрагується 84,0—86,0%, бензолом — 64,5—65,8%, ефіром — 2,6—4,3%.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що кофеїн найкраще екстрагується з водного середовища вказаними органічними розчинниками при pH 4,0—7,0. Хлороформом в цих умовах екстрагується 96,0—98,0% кофеїну, дихлоретаном — 84,0—86,0%, бензолом — 64,5—65,8%, ефіром — 2,6—4,3%.

2. Враховуючи, що ефір практично не екстрагує кофеїн з водних розчинів, його можна використати для очистки витяжок, які містять цей алкалоїд.

ЛІТЕРАТУРА

- Арзамасцев А. П., Аптечное дело, 1958, № 5, 72.—2. Государственная фармакопея СССР, VIII изд., М., Медгиз, 1952, 121.—3. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 126.—4. Кирichenko L. O., Фармацевтический журнал, 1966, № 4, 43.—5. Фиалков Я. А., Методы исследования лекарственных веществ, М., Медгиз, 1946.—6. Швайкова М. Д., Судебная химия, М., Медгиз, 1965, 199.—7. Шевченко Н. П., Аптечное дело, 1964, № 1, 71.
- Daoust R. A., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1953, 42, 747.—9. Devi L. G., Khogana M. L., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1953, 10, 15.

Надійшла 20.IV 1967 р.

CONDITIONS FOR EXTRACTION OF CAFFEINE BY ORGANIC SOLVENTS
DEPENDING ON THE pH MEDIUM

O. A. AKOPIAN and T. M. DOLOTOVA
Lvov Medical Institute

SUMMARY

Data are presented on the extraction of caffeine by chloroform, dichlorethane, benzene and ether depending on the pH medium.

It was found that the degree of caffeine extraction from aqueous solutions is significantly influenced by the nature of the organic solvent and pH of the medium from which the alkaloid is extracted. The largest quantity of caffeine is extracted at pH 4.0—7.0. Maximum extraction was obtained with chloroform, then follow dichlorethane and benzene. Ether practically does not extract caffeine from aqueous solutions (2.6—4.3%).

УДК 615.786-079.6

ІДЕНТИФІКАЦІЯ МЕПРОТАНУ В ТРУПНОМУ МАТЕРІАЛІ

A. F. ФАРТУШНИЙ
Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

Мепротан (андаксин, мепробамат) широко застосовується для лікування нервово-психічних захворювань. Останнім часом зустрічаються випадки смертельних отруєнь цим препаратом, особливо серед наркоманів, у зв'язку з чим виникла необхідність досліджувати трупний матеріал на наявність цього препарату. Але специфічних реакцій на дану речовину не опрацьовано. Недостатньо опрацьовані також методи ізоляції його з трупного матеріалу. Так, згідно з МРТУ (3) прийнята єдина якісна реакція на таблетки мепротану, яка базується на зміні забарвлення лакмусового паперу від парів аміаку, що утворюється в результаті нагрівання з ідким лугом. Ця реакція неспецифічна і малочутлива. В літературі для ідентифікації та кількісного визначення мепротану в біологічному матеріалі пропонуються різні модифікації колірової реакції з фурфуролом (6—8, 10, 11) і реакція з сірчаною кислотою та бензидином (5, 9). Однак вони також неспецифічні. У зв'язку з цим ми поставили собі за мету розробити нові якісні реакції на цей препарат та встановити їх специфічність і можливість застосування в судовохімічному аналізі.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Наявність аміногруп в молекулі мепротану наводило на думку про можливість конденсації цього препарату з альдегідами за типом реакції Шіффа (12). З альдегідів нами були вибрані ванілін і *n*-диметиламінобензальдегід. Застосовуючи ці реагенти, ми опрацювали низче-наведені реакції.

Реакція з ваніліном. До невеликої кількості препарату (порошку або таблетки) у фарфорову чашку додають краплю 1% розчину ваніліну в концентрованій сірчаній кислоті. Суміш нагрівають на невеликому полум'ї до потемніння, а потім охолоджують. При цьому спостерігається сине забарвлення. Відкривальний мінімум 3 мкг у пробі.

Реакція з *n*-диметиламінобензальдегідом. До невеликої кількості препарату у фарфорову чашку додають краплю 10% розчину *n*-диметиламінобензальдегіду в 80% сірчаній кислоті, нагрівають на невеликому полум'ї до появи білих парів. Після перемішування й охолодження суміші спостерігається червоно-фіолетове забарвлення, яке від додавання води переходить в синє, а потім швидко зовсім зникає. Відкривальний мінімум 10 мкг у пробі.

Крім вказаних вище реакцій, ми перевірили відношення до мепротану реактивів Толленса та Несслера. Реактив Толленса ми готували за прописом, який наводить Губен-Вейль (1). Для виготовлення реактиву Толленса в добре вимиту пробірку вносять 2 мг 5% розчину срібла нітрату, додають краплю 10% розчину ідкого натру, а потім краплями при збовтуванні 2% розчин аміаку до повного розчинення утвореного осаду. Реактив готовують безпосередньо перед вживанням.

Реактив Несслера готували за Державною фармакопеєю СРСР IX видання (2). З цією метою 10 г калію йодиду розчиняють в 10 мл води, до розчину поступово при постійному перемішуванні приливають насичений розчин сулеми до появи не зникаючого червоного осаду. Потім додають 30 г ідкого калію і після розчинення його ще 1 мл насиченого розчину сулеми. Суміш розводять водою до 200 мл. Після відстоювання прозорий розчин обережно зливають з можливого осаду. Реактив зберігається у склянках з оранжевого скла в темному місці.

Реакція з реактивом Толленса. До невеликої кількості препарату додають краплю реактиву Толленса і нагрівають на невеликому полум'ї. При цьому по краях суміші з'являється оранжеве забарвлення.

Реакція з реактивом Несслера. До краплі водного розчину препарату на предметному склі додають краплю реактиву Несслера, склад якого описаний у Державній фармакопеї СРСР IX видання (2). Через 20—30 хв спостерігається утворення характерних сигароподібних кристалів або їх зростків у вигляді хрестиків (рис. 1). Відкривальний мінімум 25 мкг. Границне розведення 1 : 2000.

Ми звернули увагу на те, що при охолодженні розчинів мепротану випадають характерної форми кристали. Ця властивість була використана для ідентифікації вказаного препарату. Для відкриття мепротану ми рекомендуюмо нижченаведену реакцію.

Невелику кількість препарату розчиняють на предметному склі в 3—4 краплях гарячої води (70 — 80°) і залишають при кімнатній температурі. Через 1—2 год спостерігається утворення гострих призматичних кристалів і зростків з них у вигляді снопиків (рис. 2). Відкривальний мінімум 1,2 мг в 1 мл (60 мкг в краплі). Границне розведення 1 : 830.

З метою встановлення специфічності цих реакцій для мепротану ми перевірили відношення вказаних вище реактивів до препаратів, які часто вживаються у фармацевтичній практиці: кодеїну, ерготалу, кофеїну, хініну, резерпіну, платифіліну, дикаїну, хлорохіну, пахікарпіну, амідолірину, нітропентону, тофранілу, піпольфену, дипарколу, аміназину, депаркіну, акрихіну, трихомонациду, амінохінолу, барбамілу, етаміналу, фенобарбіталу і ноксирону. З цих препаратів похідні фенотіа-



Рис. 1. Продукт реакції мепротану з реактивом Несслера.



Рис. 2. Кристали 2-метил-2-н-пропіл-1,3-пропандіол-дикарбамату.

зину з ваніліном і *n*-диметиламінобензальдегідом давали рожеве або червоне забарвлення, яке переходило в чорне. З реактивом Толленса похідні фенотіазину утворювали буро-фіолетове забарвлення. Деякі похідні барбітурової кислоти давали рожеве (нембутал) або червоне (барбаміл) забарвлення з *n*-диметиламінобензальдегідом. Таким чином, специфічними для мепротану є мікрокристалічні реакції та реакція з реактивом Толленса.

Ізолювання мепротану з трупного матеріалу проводили підкисленим спиртом за методом Стас — Отто, який описано М. Д. Швайковою (4). До 100 г подрібненої печінки додавали 1—10 мг мепротану, перемішували і суміш залишали на 24 години. Потім додавали спирт, підкислений оксалатною кислотою, і настоювали протягом доби. Витяжку зливали, а трупний матеріал настоювали з новою порцією підкисленого спирту. Настоювання біологічного матеріалу з новими порціями підкисленого спирту проводили тричі. Об'єднані кислі спиртові витяжки з біологічного матеріалу випаровували до густоти сиропу і додавали спирт для осадження білкових речовин та інших домішок. Осад відфільтровували, фільтрат знову упарювали до густоти сиропу і розчиняли в 100 мл гарячої води (70—80°). Гарячу суміш фільтрували. Охолоджений фільтрат вносили в ділильну лійку, додавали 25 мл хлороформу й екстрагували ним мепротан з кислої витяжки. Екстракцію мепротану хлороформом повторювали 4 рази. Об'єднані хлороформові витяжки випаровували до об'єму 10 мл. Одержані таким чином хлороформовий розчин використовували для відкриття в ньому мепротану вказаними вище реакціями.

Для проведення реакцій з реактивом Толленса і Несслера, з ваніліном і *n*-диметиламінобензальдегідом по 1 мл хлороформового розчину наносили на предметні стекла і фарфорові пластинки і при слабкому нагріванні випарювали хлороформ. До сухих залишків додавали реактиви, як вказано вище. Для виконання реакції, яка полягає в перевірці кристалізації, брали 1 мл хлороформового розчину, наносили на предметне скло, хлороформ випаровували і до сухого залишку додавали гарячу воду. Після охолодження рідини під мікроскопом спостерігали зростки кристалів у вигляді снопиків. Результати дослідів наведені в таблиці.

Границі ідентифікації мепротану в біологічному матеріалі

Додано мепротану в мг	Результати реакцій				
	з ваніліном	з <i>n</i> -диметиламінобензальдегідом	з реактивом Толленса	з реактивом Несслера	перекристалізація
0	—	—	—	—	—
1	+	+	—	—	—
2	+++	+++	+	+	+
10	+++	+++	++	++	++

Умовні позначення: — — негативна реакція, + — позитивна реакція, ++ — більш позитивна, +++ — яскраво виражена реакція.

Ці дані свідчать про те, що границя ідентифікації мепротану в трупному матеріалі становить 2 мг в 100 г об'єкту.

Таким же способом були досліджені внутрішні органи людини (наркомана), яка вмерла від отруєння мепротаном. Найбільш інтенсивне забарвлення кольорових реакцій одержане при дослідженні шлунку, кишок, нирок, печінки і мозку.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновані кольорові реакції на мепротан з ваніліном, *p*-диметиламінобензальдегідом і реактивом Толленса, мікрокристалічні реакції з реактивом Несслера, а також спосіб відкриття вказаного препарату після перекристалізації його з гарячої води.
2. Встановлена чутливість цих реакцій.
3. Специфічними на мепротан є реакції з реактивами Толленса і Несслера, а також проба, яка базується на перекристалізації вказаного препарату.
4. Установлені граници відкриття мепротану в біологічному матеріалі. 1 мг мепротану, виділеного з 100 г трупного матеріалу, вже можна відкрити реакціями з ваніліном і *p*-диметиламінобензальдегідом; іншими запропонованими реакціями можна відкрити 2 мг цього препарата у 100 г трупного матеріалу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губен-Вейль, Методы органической химии, М., Госхимиздат, 1963, 438.—
2. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961, 804.—3. МРТУ-42 № 1026-63.—4. Швайкова М. Д., Судебная химия, М., Медгиз, 1959, 146.
5. Friori A., Mago M., Nature, 1958, p 182, 943.—6. Neundricky A., Schaufiede S., Blomme A., J. Pharmac. Belg., 1965, 20 № 3—4, 117.—7. Hoffmann A. J., Ludwig A. M., Arch. Biochem. (Biophysics), 1957, № 72, 234.—8. Lagrange I., Thomas J. J., J. Pharmac. Belg., 1958, № 13, 402.—9. Lindfors R., Ann. med. lyptl. et biol. fenniae, 1963, 41, № 3, 355.—10. Moss M. S., Jackson J. V., J. Pharmacy and Pharmacol., 1961, № 13, 361.—11. Rosenthaler I., Pharmac. Act. Helv., 1948, № 23, 114.—12. Schiff H., Ber. disch. chem. Ges., 1877, № 10, 173.

Надійшла 13.IV 1967 р.

IDENTIFICATION OF MEPROTHANE IN CADAVERIC MATERIAL

A. F. FARTUSHNY

Donetsk Regional Bureau of Medico-Legal Expertise

SUMMARY

Five reactions are described for identification of meprothane: with vanillin, *p*-dimethylaminobenzaldehyde, Tollens and Nessler reagents and recrystallization reaction from water. The last three reagents proved to be specific. The proposed reactions may be used for both identification of the pure preparation and for examination of cadaveric material.

УДК 615.742+615.784

ПРО КОМБІНОВАНУ ДІЮ ЖОВЧОГІННИХ ТА СПАЗМОЛІТИЧНИХ РЕЧОВИН НА ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ

M. P. СКАКУН, A. M. ОЛІЙНИК, M. M. РОМАНЧАК
Тернопільський медичний інститут

Комплексна терапія є провідним методом лікування багатьох захворювань, в тому числі печінки і жовчних шляхів. В останньому випадку часто доводиться призначати хворим одночасно декілька препаратів з різних фармакологічних груп — хіміотерапевтичних, вітамінних, ліпотропних, гормональних, анальгезуючих, жовчогінних та інших. За цих умов ефективність лікування вищезгаданих захворювань могла б значно підвищитись при впровадженні в лікувальну практику найбільш раціональних поєднань лікувальних речовин та комплексних препаратів. Тому одним з важливіших завдань сучасної фармакології в галузі

фармакотерапії захворювань печінки і жовчних шляхів слід вважати вивчення комбінованої дії лікувальних засобів.

В даному повідомленні наведені результати вивчення особливостей дії жовчогінних засобів — хологону й оксафенаміду — при комбінованому вживанні, а також хологону й оксафенаміду із спазмолітиками — атропіном, бензацином або метацином.

Досліди проводили на 187 білих щурах. В кожному досліді враховували не тільки швидкість секреції жовчі, але і її склад — вміст води, органічних і неорганічних речовин, солей жовчних кислот (холатів), білірубіну, натрію і калію. В раніше виконаних нами дослідах методом холецистохолангіометрії (7) було встановлено, що атропін, метацин і бензацин проявляють виражену спазмолітичну дію на сфинктер Оді і позапечінкові жовчні шляхи (6, 8).

Хологон і оксафенамід викликають різке збільшення секреції жовчі. Під впливом хологону в дозі 10 мг на 100 г ваги, введеного в двадцятипалу кишку у вигляді суспензії на 1% крохмальному клейстері, швидкість секреції жовчі збільшувалась в середньому з $3,5 \pm 0,2$ — $3,0 \pm 0,2$ до $5,8 \pm 0,3$ — $3,9 \pm 0,2$ мг за 1 хв до 100 г ваги ($\text{мг}/\text{хв}/100$), або на 65,8—30,0%. Оксафенамід в цій же дозі та за аналогічних умов підсилював жовчовиділення в менший мірі. Тут швидкість секреції збільшувалась тільки до $4,6 \pm 0,3$ — $3,9 \pm 0,2$ $\text{мг}/\text{хв}/100$. Однак збільшення дози оксафенаміду до 25 мг/100 приводило до підвищення цього показника до такого ж рівня, який ми спостерігали при введенні хологону в дозі 10 мг/100. Під впливом оксафенаміду, як і хологону, вміст води, сумарно органічних та неорганічних речовин в жовчі змінювався мало, але дещо зменшувалась концентрація холатів, білірубіну та калію. Звідси виходить, що оксафенамід, як і хологон, є активним холеретиком. За ступенем холеретичної дії він поступається хологону в середньому в 2—2,5 раза. Однак, незважаючи на більш слабку холеретичну активність, цінність оксафенаміду залишається високою у зв'язку з наявністю в нього спазмолітичних та ліпотропних властивостей (12—15).

При комбінованому введенні хологону й оксафенаміду їх дія на жовчовиділення взаємно підсилювалась. Ефект потенціювання спостерігався як при сполученні обох препаратів в дозах 10 мг/100, так і при комбінації хологону в дозі 10 мг/100 з оксафенамідом в дозі 25 мг/100. При першій комбінації швидкість секреції жовчі збільшувалась в середньому до $8,4 \pm 0,9$ — $4,1 \pm 0,3$ $\text{мг}/\text{хв}/100$, а в другому — до $9,0 \pm 1,1$ — $4,7 \pm 0,3$ $\text{мг}/\text{хв}/100$. Потенціюча дія найбільш чітко проявлялась на протязі перших 2—3 годин досліду. Зокрема, якщо на протязі першої години досліду хологон в дозі 10 мг/100 викликав збільшення швидкості секреції жовчі в середньому на 65,7%, а оксафенамід у цій же дозі тільки на 17,1%, то комбінування цих препаратів давало приріст швидкості жовчовиділення в середньому на 140%. Аналогічна картина спостерігалася на протязі другої години досліду при даній комбінації, на протязі першої і третьої години — при комбінації хологону в дозі 10 мг/100 з оксафенамідом 25 мг/100. В інші часи досліду спостерігалаась сумація. При цьому в хімічному складі жовчі відхилень від нормальних коливань не було. Встановлена закономірність взаємного підсилення жовчогінного ефекту при комбінованому вживанні дегідрохолевої кислоти й оксафенаміду вказує на доцільність комбінованого використання вищезгаданих препаратів в клінічній практиці.

Необхідно також підкреслити, що не при будь-якій комбінації жовчогінних препаратів їх вплив на секрецію жовчі сумується, а тим більше потенціюється. В дослідах, виконаних нами раніше, було встановлено, що при поєднуваному введенні хологону і холінхлориду або холінхлориду і холензimu в дозах, стимулюючих жовчовиділення, підсумовування ефектів не наставало (9). В даному випадку печінка відповідала на комбінацію двох препаратів у такій же мірі, як і на один з

них, але більш активний: в першому сполученні як на хологон, в другому — як на холінхлорид. В літературі є дані і про антагоністичні відношення між жовчогінними препаратами (2). Наприклад, П. М. Каплан (2) спостерігав, що при сполученні фізостигміну і секретину в дозах, підсилюючих секрецію жовчі, жовчовиділення не збільшується, а, навпаки, різко зменшується. Аналогічні результати були одержані і групою угорських авторів (11) при комбінації букарбану і фелогену.

В інших дослідах ми з'ясували, як впливають спазмолітики (бензацин, метацин, атропін) на холеретичну дію хологону й оксафенаміду.

Бензацин і метацин при введенні їх всередину або підшкірно в дозах 0,05 mg/100 не виявляли істотного впливу на жовчовиділення. Атропін викликає помітне пригнічення цього процесу. Якщо на протязі першої години після його введення швидкість секреції не змінювалась, то, починаючи з другої години, вона зменшувалась: на другій годині з $3,4 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,3$, на третій — з $3,3 \pm 0,2$ до $2,7 \pm 0,3$, на четвертій — з $3,2 \pm 0,1$ до $2,5 \pm 0,2$ і на п'ятій — з $3,1 \pm 0,2$ до $2,3 \pm 0,2$ mg/xv/100, або відповідно на 17,6, 18,2, 21,9 і 25,8%. Аналогічну дію атропіну на секрецію жовчі раніше спостерігали інші дослідники (1,3—5, 10).

При комбінованому введенні оксафенаміду по 25 mg/100 і вказаних спазмолітиках в дозах 0,05 mg/100 істотних змін в швидкості секреції, викликаної оксафенамідом, не наставало при всіх комбінаціях і періодах досліду. Сполучення цих препаратів з хологоном давало неоднакові результати. Якщо при одночасному застосуванні хологону з бензацином або метацином швидкість секреції жовчі не змінювалась, то при комбінації з атропіном вона зменшувалась на протязі чотирьох з п'яти годин досліду. На протязі першої години досліду цей показник знижувався в середньому з $6,1 \pm 0,3$ до $4,4 \pm 0,3$, другої — з $4,7 \pm 0,2$ до $3,9 \pm 0,4$, третьої — з $4,0 \pm 0,3$ до $3,7 \pm 0,1$ і п'ятої — з $3,8 \pm 0,3$ до $3,1 \pm 0,3$ mg/xv/100, або на 27,9, 17,0, 7,5 і 18,4% відповідно. Звідси виходить, що бензацин і метацин не пригнічують холеретичної активності оксафенаміду і хологону. Що ж до атропіну, то він помітно пригнічує хологонову гіперсекрецію жовчі, але подібно бензацину і метацину не впливає на холеретичну дію оксафенаміду. Зазначена різниця в дії атропіну на холеретичну дію хологону й оксафенаміду свідчить також про те, що механізм впливу цих препаратів на жовчовиділення неоднаковий.

Відсутність пригнічувального впливу метацину і бензацину на жовчовиділення, а також на холеретичну активність хологону і оксафенаміду слід вважати їх цінною властивістю.

Щодо атропіну, то цей препарат пригнічує жовчовиділення, зменшує холеретичну активність хологону, викликає ряд інших негативних реакцій і не завжди в достатній мірі купірує приступи жовчної коліки. Звідси, застосування атропіну при захворюваннях печінки і жовчних шляхів навряд чи можливо вважати доцільним.

В И СНОВКИ

1. Жовчогінні засоби — хологон (10 mg/100) і оксафенамід (25 mg/100) при їх комбінованому введенні виявляють потенціюючу дію на жовчовиділення.

2. Спазмолітичні засоби — метацин і бензацин — не впливають на жовчовиділення і не пригнічують холеретичної активності хологону; атропін викликає помітне пригнічення жовчовиділення, а також хологонову гіперсекрецію жовчі.

3. При лікуванні деяких захворювань печінки і жовчних шляхів найбільш раціональне одночасне введення хологону й оксафенаміду в комбінації з метацином і бензацином.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов А. П., Журнал экспериментальной биологии и медицины, 1927, 6, 16.—2. Каплан П. М., Експериментальна медицина, 1936, № 9, 81.—3. Куимов Д. К., Физиологический журнал СССР, 1955, 41, № 4, 532.—4. Медяник И. А., Доклади та повідомлення Львівського університету, Львів, 1955, в. 5, ч. 2, 33.—5. Михеев М. А., Труды Государственного Дальневосточного медицинского института, 1934, I, в. 1, 5.—6. Олійник А. М., Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед. наук, Тернополь, 1965.—7. Сакун М. П., Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1964, № 5, 122.—8. Сакун М. П., Интерорецепторы и первичная регуляция системных функций в норме и патологии. Ивано-Франковск, 1963, 94.—9. Сакун М. П. и И. И. Лесюк, Фармакология и токсикология, 1963, 26, № 5, 616.—10. Чемолосов Ю. Б., Материалы к докладам Поволжской конференции физиологов и фармакологов с участием морфологов и клиницистов, Куйбышев, 1957, 274.
11. Kaldor A., Pogatsa G., Buzas G., Acta med. scand., 1961, 169, 451.—12. Charlier R., Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 94, 103.—13. Charlier R., Van dermissen L., Arch. Int. Pharmacodyn., 1956, 107, 461.—14. Gonzalez-Galvan J., Clin. J. lab., 1959, 67, 263.—15. Warembourg H., Lille med., 1961, 6, № 6, 523.

Надійшла 17.IV 1967 р.

ON THE COMBINED EFFECT OF CHOLAGOGUE AND SPASMOlytic AGENTS ON SECRETORY FUNCTION OF THE LIVER

N. P. SKAKUN, A. N. OLEINIK and M. N. ROMANCHAK
Department of Pharmacology, Ternopol Medical Institute

SUMMARY

It was found that combined administration of chologogue agents—chologon and oxaphenamide—exerts a potentiating effect on bile secretion. Spasmolytic agents benzacin and methacin did not suppress the choleric effect of the above drugs, while atropine inhibited their choleric effect.

It is recommended thus to combine chologon and oxaphenamide in some diseases of the liver and bile tract. If spasmolytics are indicated it is recommended to use methacin and benzacin.

УДК 615.43

ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ БЛОШНИЦІ ДІЗЕНТЕРІЙНОЇ

Г. І. КЛЕВЕТЕНКО, Н. Т. ГОЛУБ'ЯТНИКОВА

Нововоронцовська центральна районна лікарня Херсонської області і Київський інститут
удосконалення лікарів

Рід *Pulicaria* Gaerth налічує близько 50 видів, поширеніх переважно в Середземномор'ї. Зустрічаються ці види також в Європі, Африці та Азії.

За флоорою СРСР (13) у Радянському Союзі зростає 5 видів блошниці, з них три на Україні (14).

Блошниця дизентерійна (*Pulicaria dysenterica* (L.) Gaertn.) поширеня головним чином в Західній Європі, трапляється вона і в Криму, на Кавказі, в Туркестані і Південному Казахстані. В останній час рослину знайдено і в степовій частині України: в Одеській, Миколаївській та Херсонській областях. Росте блошниця дизентерійна по канавах, при дорогах, на вологих луках, по краях боліт і берегах річок, а також на засолених ґрунтах.

Це багаторічна, трав'яниста рослина, підземна частина якої являє собою товсте повзуче кореневище з прямостоячим, жорстким, поветис-то-волосистим стеблом; листки сидячі, зверху темно-зелені, розсіяно-

опушениі або майже голі, зі споду сірі від густого, нерідко поветистого опушення, цілокраї або часом виїмчато-зубчасті, загострені, нижні довгасті або ланцетні, середні та верхні — довгасто-яйцевидні або довгасті. Квітки золотисто-жовті, зібрани в кошики. Рослина має неприємний запах, цвіте в серпні-вересні місяцях.

В народній медицині блошниця дизентерійна застосовується як лікарський засіб проти дизентерії (15).

Згідно з нашими клінічними спостереженнями, які ведуться на протязі 5 років (8), 5% водний відвар з трави блошниці дизентерійної, заготовленої в період цвітіння, дає позитивні результати при лікуванні гемороїдальних вузлів. Відвар застосовується регестум, а при виражених зовнішніх гемороїдальних вузлах зовні у вигляді примочок. У зв'язку з цим ми вирішили зайнятись більш детальним вивченням блошниці дизентерійної. Даних про хімічний склад цього виду рослин в доступній літературі ми не знайшли. Ця робота присвячена фітохімічному вивченню блошниці дизентерійної з метою виявлення в ній біологічно активних речовин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Об'єктом нашого дослідження була висушенна трава блошниці дизентерійної, яку заготовлено в період цвітіння (1966 рік) в околицях Нововоронцовки Херсонської області. Подрібнену повітряно-суху сировину піддавали якісному вивченю на наявність в ній алкалоїдів, глікозидів серцевої дії, сапонінів, антракінонів, флавоноїдів, кумаринів та ефірних масел; для більш повної характеристики сировини в траві блошниці визначені загальні константи — волога, зола загальна та нерозчинна в 10% соляній кислоті й екстрактивні речовини (табл. 1).

Таблиця 1

Результати фітохімічного вивчення блошниці дизентерійної

Сировина	Фаза	Наявність діючих речовин							Числові показники в %		
		алкалоїдів	глікозидів серцевої дії	сапонінів	антракінонів	флавоноїдів	кумаринів	дубильних речовин	ефірних масел	волога	зола
Трава . .	цвітіння	сл.	0	0	0	+	+	7,33	0,16	14,83	9,0
Суцвіття . .		сл.	0	0	0	+	+	+	+	—	—
Листя . .		сл.	0	0	0	+	+	+	+	—	—
Стебло . .	"	0	0	0	0	сл.	сл.	сл.	0	—	—

Умовні позначення: 0 — відсутність діючих речовин; сл. — сліди діючих речовин; + — наявність речовин; — — діючі речовини не визначалися.

Примітка. Вміст золи, екстрактивних речовин, ефірних масел та дубильних речовин подані в перерахунку на абсолютно суху вагу сировини.

Як видно з таблиці 1, трава, листя і суцвіття рослини містять флавоноїди, кумарини, дубильні речовини, ефірні масла та сліди алкалоїдів. Стебло дуже бідне на ці речовини. Тому як сировину слід рекомендувати надземну частину рослини, зібрану в період цвітіння та очищеної від нижніх безлистих стебел.

Визначення деяких природних речовин

Наявність алкалоїдів визначали дихлоретановим методом, запропонованим ВІЛАРом (1), та кислотним методом, розробленим для деяких рослин родини губоцвітих (6).

Глікозиди серцевої дії визначали за методикою, описаною Г. Н. Ніконовим із співробітниками (10), що базується на екстрагуванні глікозидів 20% етанолом з наступним осадженням глікозидів хлороформово-спиртовою сумішшю (2 : 1). З упареними витяжками проведені якісні випробовування на глікозиди реакціями Бальє (12), Легала (2) та Ліберманна (16). В усіх випадках одержані негативні результати.

Сапоніни визначали в 1% настоях, виготовлених з сировини на ізотонічному розчині хлориду натрію при нагріванні на водяному огрівнику протягом 30 хв, пробою піноутворення, деякими хімічними реакціями та гемолізом дефібринованої баранячої крові. В усіх випадках одержані негативні результати.

Дослідження на антрахінони (3) теж показали негативні результати.

Дубильні речовини (7, 9) визначали в 10% водних настоях, виготовлених з подрібненої трави блошниці з допомогою реактивів, що осаджують дубильні речовини (1% розчин желатину в 10% розчині хлориду натрію, розчин солей тривалентного заліза, розчин основного ацетату свинцю). При цьому спостерігали появу осаду або темно-зелене забарвлення рідини, що вказує на наявність дубильних речовин конденсованої групи.

Флавоноїди визначали в попередньо очищених водно-спиртових витяжках загальновідомими реакціями: ціанідиновою пробою, розчином ідкого лугу, заліза III-хлоридом, хлоридом алюмінію (5) та ін. Одночасно в тих же витяжках наявність флавоноїдних сполук підтверджували хроматографією на папері в системах: А — 15% оцтова кислота; Б — н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5).

Наявність кумаринів визначали за такою методикою (11) : 2 г подрібненої трави заливали 45 мл 10% етанолу і нагрівали протягом 30 хв на водяному огорівнику зі зворотним холодильником. Витяжку фільтрували, фільтрат обробляли 3 мл 10% розчину ацетату свинцю, кип'ятили 30 хв і жовтий осад, що випав, відділяли. Водно-спиртовий розчин тричі екстрагували хлороформом по 15 мл. Об'єднані хлороформові фракції промивали 10 мл дистильованої води. Хлороформовий розчин сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник відганяли досуха, залишок розчиняли в 10 мл 96% етанолу, приливали 15 мл 0,14 н. гідроксиду натрію і нагрівали 5 хв на водяному огорівнику при 80°. До 3 мл розчину приливали 1 мл свіжоприготовленої діазотованої сульфанілової кислоти. В результаті цієї реакції спостерігалось характерне для кумаринів вишнево-червоне забарвлення. Наявність кумаринів підтверджували також методом хроматографії на папері в системах: н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 5), 15% оцтова кислота. Хроматограму висушували на повітрі й обприскували 10% розчином карбонату натрію, потім витримували в сушильній шафі при 100° протягом 5 хв і обробляли свіжоприготовленим розчином діазотованого н-нітроаніліну. Про наявність кумаринів судили по пурпуровому забарвленню плям.

Процентний вміст ефірних масел, дубильних речовин, вологи, золи загальної і нерозчинної в 10% розчині соляної кислоти, а також екстрактивних речовин визначали за методиками, прийнятими Державною фармакопеєю СРСР IX видання (4).

У зв'язку з тим, що лікувальну дію мають водні відвари з трави

блошиці дизентерійної, екстрактивні речовини з сировини екстрагували водою.

Певний інтерес викликають флавоноїди, значну кількість яких вміщує сировина. З метою встановлення якісного складу флавоноїдів та розподілу їх по органах проведена порівняльна характеристика спиртово-водних витяжок з суцвіття, листя і стебла методом висхідної хроматографії на папері в системі А і Б, але більш чіткий розподіл плям спостерігався в системі А. Висушенні на повітрі хроматограми роздивлялись в ультрафіолеті до і після проявлення парами аміаку. За позитивні результати вважали чіткі плями бурого, жовтого та жовто-зеленого кольору (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика якісного складу флавоноїдів в окремих частинах блошиці дизентерійної

№ п/п	Позначення речовин на хроматограмі			Значення Rf речовин в 15% оцтовій кис- лоті	Забарвлення плям в УФ на хроматограмі після проявлення па- рами аміаку
	суцвіття	листя	стебло		
1	ясно виражена флуоресценція	ясно виражена флуоресценція	виражена флуоресценція	0,08	блідо-жовте
2	слабка флуоресценція	слабка флуоресценція	слабка флуоресценція	0,16	жовто-зе- лене
3	виражена флуоресценція	ясно виражена флуоресценція	-	0,31	зелене
4	-	виражена флуоресценція	-	0,40	буре
5	виражена слабка флуоресценція	ясно виражена флуоресценція	виражена флуоресценція	0,52	блакитне
6	-	виражена флуоресценція	слабка флуоресценція	0,66	-
7	-	ясно виражена флуоресценція	-	0,72	-

Дані, наведені в таблиці 2, показують, що в різних частинах блошиці дизентерійної містяться від 4 до 7 речовин. За інтенсивністю забарвлення плям можна припустити, що більше речовин нагромаджується в листі, менше в суцвіттях та значно менше в стеблах.

Для виділення суми флавоноїдів 100 г подрібненої сухої трави блошиці дизентерійної тричі екстрагували десятикратною кількістю 70° етанолу при нагріванні на водяному огрівнику, кожного разу протягом години. Спиртово-водні витяжки об'єднували, фільтрували й упарювали під вакуумом до повного видалення спирту. Водний залишок (близько 300 мл) залишали на 12 годин при 6° для видалення домішок та нерозчинних у воді баластних речовин. З очищеного водного екстракту флавоноїди багаторазово екстрагували етилацетатом по 100 мл. Об'єднані етилацетатні екстракти збезводнювали сульфатом натрію, фільтрували та упарювали під вакуумом до невеличкого залишку. Після охолодження випадав бурувато-жовтий аморфний порошок, який давав яскраво виражену ціанідинову реакцію. Вихід суми флавоноїдів в перерахунку на абсолютно суху вагу становить 0,55% (середнє з 3-х визначень). При хроматографуванні розчину суми флавоноїдів на папері одержано 5 плям із значенням Rf 0,08, 0,16, 0,31, 0,40, 0,52.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що трава блошиці дизентерійної містить сліди алкалоїдів, кумарини, флавоноїди (0,55%), ефірне масло (0,16%) та дубильні речовини (7,33%).

2. Методом хроматографії на папері в різних частинах блошниці дізентерійної встановлено наявність від 4 до 7 речовин, в тому числі не менше 4 речовин флавоноїдної природи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баньковський А. И., Зарубина М. П., Сергеева Л. Л., Труды ВИЛАР, М., 1947, вып. IX, 143—2. Гаммерман А. Ф., Шупинская М. Д., Фармация и фармакология, 1937, № 3, 20—3. Гаммерман А. Ф. Курс фармакогнозии, М., Медгиз, 1948.—4. Государственная фармакопея СССР, IX изд., М., Медгиз, 1961.—5. Гейсман Г., В кн.: Биохимические методы анализа растений, М., ИЛ, 1960, 483.—6. Зінченко Т. В., Фармацевтичний журнал, 1959, № 6, 47.—7. Іванов Н. Н. Методы физиологии и биохимии растений, М.—Л., 1946, 164, 251.—8. Клеветенко Г. И., Клиническая хирургия, 1965, № 12, 62.—9. Либизов Н. И. и Землинский С. Е., Сумах и скумпия, М., Медгиз, 1953.—10. Никонов Г. К., в др., Аптекарское дело, 1961, № 2, 71.—11. Никонов Г. К., Мед. пром. СССР, 1958, № 3, 16.—12. Турова А. Д., Чукичева М. Н., Никольская Б. С., Лекарственные средства растительного происхождения, М., 1954, 6.—13. Флора СССР, М.—Л., XXV, 1959, 487.—14. Флора УРСР, Київ, XI, 1962, 137.—15. Энциклопедический словарь лекарственных и ядовитых растений, 1951, 42.—16. Libermann C., Ber. Deutsch. chem. Gs., 1885, 18, 1803.

Надійшла 21.XII 1967 р.

PHOTOCHEMICAL STUDY OF PLANTAGO PSYLLIUM

G. I. KLEVETENKO and N. T. GOLUBIATNIKOVA
Novovorontsovsk Central District Hospital, Kherson Region and Kiev Institute
of Postgraduate Training of Physicians

SUMMARY

The chemical composition of Plantago psyllium herb has been studied. It was found to contain flavonoids (0.55%), tanning substances (7.33%), coumarins, essential oil (0.16%) and traces of alkaloids.

Paper chromatographic studies of extracts from different parts of the plant revealed the presence of about 7 substances, 4 of them being of flavonoid nature.

УДК 615.43

СЕСКВІТЕРПЕНОВІ ЛАКТОНИ НЕТРЕБИ БЕРЕГОВОЇ ТА ІХ МІКРОБІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

M. M. ПАЩЕНКО, Г. П. ПІВНЕНКО, О. В. ЧУЙКО, І. О. ХОЛУП'ЯК
Харківський фармацевтичний інститут

Це повідомлення є частиною виконуваних на кафедрі досліджень для вивчення представників дикорослої флори України з метою виділення й поділу природних біологічно активних речовин і дальнішого застосування їх у медичній практиці.

Рід нетреба (*Xanthium* L.) родини складноцвітих (Compositae) у флорі України репрезентований одинадцятьма видами (2, 6, 8). Досить поширенім бур'яном серед них є нетреба берегова (*Xanthium riparium* Itz. et Hertsch.). Це — трав'яниста рослина із стеблом 15—120 см заввишки, ясно-жовтого кольору, з рідким щетинистим опушеннем; листя трикутне або яйцевидне, 3—5-слаболопатеве, біля основи клиновидне, на верхівці короткозагострене, 9—18 см завдовжки і 7—13 см завширшки, нерівномірно і великопилчастозубчасте, обабіч шорстке від щетинистих волосків, з короткими золотисто-жовтими залозистими волосками; чешуї 5—15 см завдовжки і 5 мм завширшки з рідким щетинистим опушеннем; обгортка насінного кошика еліптична або довгаста, симетрична чи нерівнобока, бура, жовто-бура або часто червонувата, 16—22 мм завдовжки і 5—9 мм завширшки, з часто розміщеними трохи зігнутими

щетинистоопушеними жовтими шипами до 2—3 мм завдовжки, з прямими дзьобиками до 5 мм завдовжки, що розходяться від основи.

В СРСР цей вид був відомий досі лише з Прибалтики і околиць Москви. Нетребу берегову зібрали і визначив М. І. Котов ще в 1946 році в Києві, але ця знахідка ніде не була опублікована. Тепер цей вид поширенний, крім Київської області, ще в Запорізькій і Харківській областях, де він росте по берегах річок (6, 8).

Об'єктом нашої роботи була висушена в тіні трава нетреби берегової, зібрана в період повного цвітіння вздовж річок Харків і Лопань у Харкові.

У попередніх роботах ми досліджували хімічно нетреби зобовидну й голчасту (3, 4, 5).

Відомостей про фармакологічну дію та хімічний склад нетреби берегової у вивчений нами літературі не вдалося виявити.

Оскільки в нетребі зобовидній ми виявили її виділили сесквітерпенові лактони ксантинін і ксантатин, цю сировину також досліджували на наявність у ній сесквітерпенових лактонів.

Ми користувалися експрес-методом, запропонованим К. С. Рибалко із співробітниками (7).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

100 г подрібненої квіточкої трави заливали гарячою дистильованою водою (80—85°) у співвідношенні 1 : 5 і настоювали при цій температурі 1 год на водяному огрівнику. Водну витяжку фільтрували крізь вату і після охолодження до кімнатної температури екстрагували тричі хлороформом у співвідношеннях 10 : 1, 10 : 1, 20 : 1.

Хлороформ відганяли на водяному огрівнику. До залишку (густої тягучої «смолки») додавали 0,5 мл хлороформу, потім знімали інфрачервоний спектр розведеної «смолки» у вигляді тонкої плівки в зоні 1700—1800 см⁻¹ на спектрофотометрі ІКС-14. При цьому виявлено смуги вибрання при 1769 і 1720 см⁻¹, що дає змогу твердити про наявність γ-лактонного карбонілу. В α, β-ненасичених γ-лактонах карбонільна смутка міститься в інтервалі 1760—1740 см⁻¹ (1).

Далі «смолку», одержану за методикою Рибалко, хроматографували на ленінградському папері «Чисті солі» (повільно фільтруючий) у системі петролейний ефір — бензол — метанол (5 : 4 : 2). Папір імпрегнували формамідом. Хроматографували низхідним способом у камері, насичений парами бензолу. Проявляли хроматограму 1% розчином перманганату калію в 1% розчині сірчаної кислоти (9). При цьому виявилася чітко окреслена, дещо видовжена пляма з R_f 0,67.

Для нагромадження лактону ми використали описаний вище метод водної екстракції.

З 1 кг трави нетреби берегової одержано 2,90 г жовтої, прозорої, із специфічним запахом «смолки», яку після висушування протягом трьох діб при 40—60° розчиняли в невеликій кількості спирту (6—10 мл) і виливали в десятикратний об'єм ефіру.

Одержані жовто-блій порошок відсмоктували, промивали ефіром і висушували. Він важив 2,41 г. Після багаторазової перекристалізації з етилового спирту і суміші спирт — вода (1 : 1) виділилися голчасті кристали з т. топл. 109—110°, [α]_D²⁰—13,7°.

Знайдено (в %): С 73,30, 73,70; Н 7,44, 7,61. C₁₅H₁₈O₃.

Вирахувано (в %): С 73,15; Н 7,37.

Інфрачервоний спектр одержаної речовини у вигляді суспензії у вазеліновому маслі (див. рис. 1) мав характерні смуги вибрання при 1765 см⁻¹ (γ-лактонний цикл), при 1690 см⁻¹ (супряжений діенон), при 1590 см⁻¹ і 820 см⁻¹ (супряжені подвійні зв'язки).

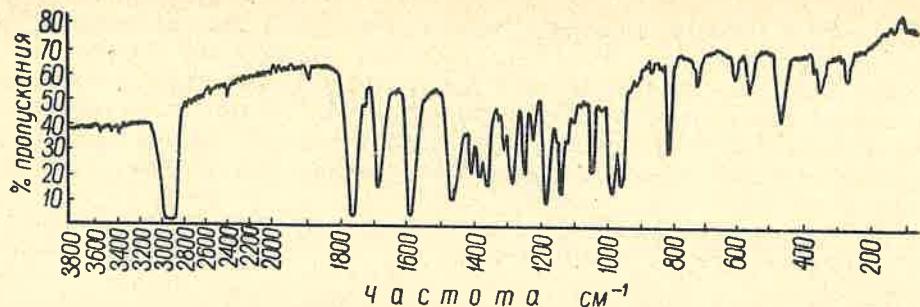


Рис. 1. ІЧ-спектр речовини $C_{15}H_{18}O_3$.

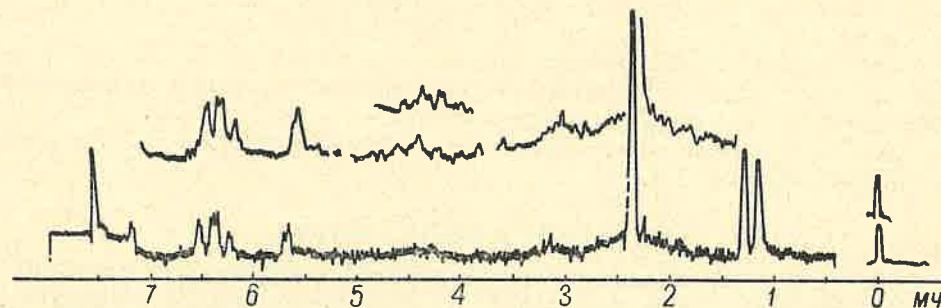
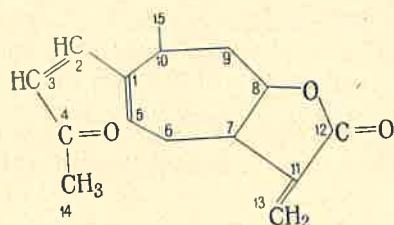


Рис. 2. ЯМР-спектр речовини $C_{15}H_{18}O_3$.

У спектрі ЯМР (див. рис. 2) відмічено дублет при 1,2 мч (мільйонних частки), що відповідає CH_3 при CH . У зоні 2—3 мч є один синглет при 2,4 мч, що характеризує угруповання $CH_3C=O$. Хімічне зрушення при 5,6 мч притаманне протонам лактонної екзоциклічної метиленової групи. Значення хімічного зрушення при 6,25 мч характерне для метиленового протона (при C_5). Дублет при 6,4 мч і 6,55 мч відповідає вінільному угрупованню $\begin{matrix} H \\ | \\ 2 \end{matrix}C=CH^*$.

Змішана проба одержаної речовини з ксантатином, виділеним вперше через кальціеву сіль з трави нетреби зобовидної, не давала депресії температури топлення. Це дає змогу ідентифікувати її як ксантатин-4-кето-ксанта-1(5), 2, 11-тріен-8, 12-олід і репрезентувати структурною формулою, яку пропонують Гейссман і Шорм із співробітниками (10, 11).



Із концентрованих ефірних екстрактів під час стояння в холодильнику (-40°) випав осад, який після багаторазового промивання на ході петролейним ефіром і перекристалізації з бензолу та суміші

* Висловлюємо подяку докторові хімічних наук К. С. Рибалко за допомогу в розшифруванні спектрів ЯМР і співробітникові Інституту природних сполук В. І. Шейченкові за зняття спектрів.

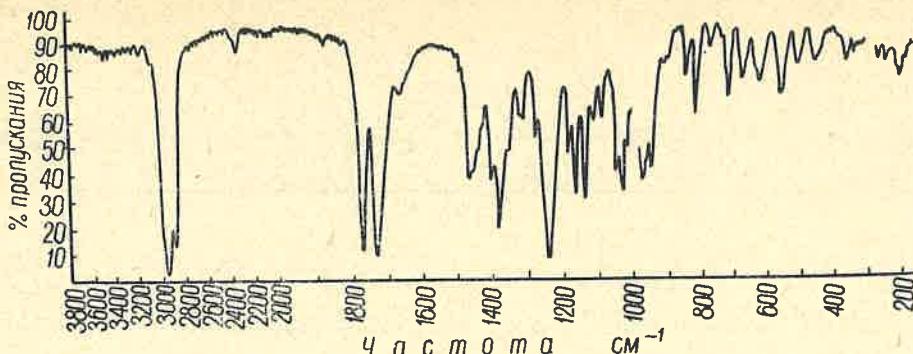


Рис. 3. ІЧ-спектр речовини $C_{17}H_{22}O_5$.

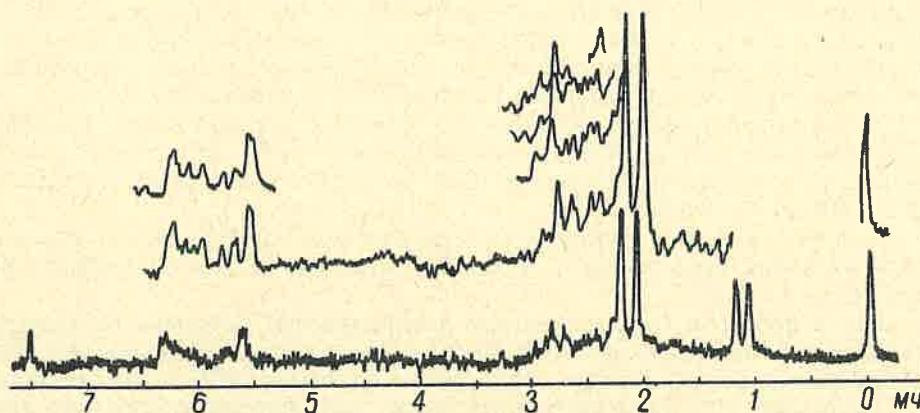


Рис. 4. ЯМР-спектр речовини $C_{17}H_{22}O_5$.

спирт — бензол закристалізувався у вигляді пластинок з т. топл. 119—120° $[\alpha]_D^{20} = -47,30^\circ$ (концентрація 0,132 г в 5 мл хлороформу).

Мікроаналіз дав такі результати:

Знайдено (в %): С 65,96, 66,42; Н 6,80, 6,73. $C_{17}H_{22}O_5$.
Вираховано (в %): С 66,65; Н 7,34.

ІЧ-спектр одержаної речовини у вигляді суспензії у вазеліновому маслі (див. рис. 3) давав характерні смуги вбирання при 1769 і 1730 cm^{-1} завдяки γ -лактонному угрупованню і наявності ацетилоксигрупи.

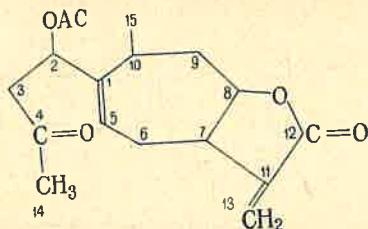
Смуга при 1250 cm^{-1} додатково характеризує присутність ацетилоксигруповання.

У спектрі ЯМР (див. рис. 4) речовини $C_{17}H_{22}O_5$ дублет при 1,1 мч відповідає CH_3 при СН; синглет при 2 мч — CH_3 при $C = O$, тобто в молекулі є $CH_3-C=O$. Синглет при 2,2 мч відповідає ацетоксигрупі $CH_3-C=O$. Дублет при 5,55 мч відповідає протонам α -метилен- γ -лакто-

$$\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \\ | \\ CH_2=C-C-O- \\ || \\ O \\ | \end{array}$$

ну ($CH_2=C-C-O-$), а дублет при 6,25 мч — протонові метиленової групи при вуглеці, тобто є угруповання $HC=C-$.

Фізико-хімічні властивості, а також змішана проба з вперше виділеним з трави нетреби зобовидної ксантиніном, що не дала депресії температури топлення, дозволяють визначити одержану сполуку як



ксантинін і репрезентувати її як 2-ацетокси-4-кето-ксанта-1(5), 11-діен-8,12-олід.

Активність ксантиніну визначали відносно ряду патогенних і умовно патогенних видів грибків, що уражают шкіру, нігті, вуха, верхні дихальні шляхи, а також здатні викликати генералізовану інфекцію з утворенням вогнищ у внутрішніх органах. Культури грибків одержали в Харківському інституті шкірних і венеричних захворювань.

Ксантинін практично нерозчинний у воді. Тому активність препарату вивчали методом серійних розведень його в 96° етиловому спирті. Потім на живильному середовищі Сабуро робили послідовні розведення від 1 : 500 до 1 : 8000.

Контролем були пробірки із середовищем Сабуро, в які вносили спирт в таких кількостях і концентраціях, що і для розведення речовини.

Вміст пробірок (після внесення досліджуваної речовини чи спирту) ретельно перемішували, а пробірки складали в похилому положенні. Потім на затверділу поверхню середовища висівали грибок. Вирощували 5—7 днів при 30°, далі провадили облік, визначаючи мінімальну концентрацію ксантиніну, що затримувала зростання досліджуваних грибків.

Титрація фунгіцидних властивостей ксантиніну наведена в таблиці (див. табл.).

Титрація фунгіцидних властивостей ксантиніну

Назва грибків	Інтенсивність зростання					
	Ксантинін у розведенні					
	1:500	1:1000	1:2000	1:3000	1:4000	1:8000
Trichophyton violaceum . . .	—	—	—	—	—	+-
Trichophyton gypseum . . .	—	—	—	—	+-	+
Epidermophyton inguinale . .	—	—	—	—	—	+
Epidermophyton Kaufman Wolf.	—	—	—	—	—	+
Microsporum lanosum . . .	—	—	—	—	—	+
Aspergillus oryzae	—	—	—	+	+	+
Aspergillus niger	—	—	—	+	+	++
Penicillium expansum . . .	—	—	—	—	+	++
Penicillium granulosum . .	—	—	—	+	+	+
Penicillium Sophi	—	—	—	—	+	+
Mucor racemosus	—	—	—	—	+	+
Mucor mucedo	—	—	—	+	+	+

Умовні позначення: два плюси — зростання велике; один плюс — зростання середнє; плюс мінус — зростання слабке; мінус — зростання немає.

Як видно з даних таблиці, ксантинін активний щодо всіх взятих у дослід культур грибків. Найбільш чутливими до його дії були збудники дерматомікозів. Зростання їх припинялося в пробірках з розведенням препаратом 1 : 4000 і 1 : 8000.

Збудники плісневих мікозів — грибки пеніциліну, мукору та аспергілусу були стійкішими. Зростання їх припинялося лише в тих пробірках, де розведення препаратору не перевищувало 1 : 2000 і 1 : 3000.

ВИСНОВКИ

1. З квітучої трави нетреби берегової методом водної екстракції вперше виділено кристалічну речовину складу $C_{15}H_{18}O_3$ з т. toppl. 109—110°, $[\alpha]_D^{20} -13,7^\circ$. На підставі хімічних і спектральних досліджень її ідентифіковано як ксантатин.

2. Ефірною екстракцією одержано кристалічну речовину (складу $C_{17}H_{22}O_5$ з т. toppl. 119—120°, $[\alpha]_D^{20} 47,3^\circ$), ідентифіковану як ксантинін.

3. Мікробіологічні дослідження ксантиніну показали, що він має виразну фунгіцидну дію, особливо до збудників дерматомікозів, виявляючи свою активність у розведенні 1 : 4000 та 1 : 8000.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беллами, Инфракрасные спектры сложных молекул, М., 1963. — 2. Визначник рослин України, Київ, 1965, 670.—3. Пашенко М. М., Півненко Г. П., Фармацевтичний журнал, 1964, № 3, 16.—4. Пашенко М. М., Півненко Г. П., там же, 1964, № 4, 50.—5. Пашенко М. М., Півненко Г. П., Литвиненко В. І., там же, 1966, № 1, 44.—6. Протопопова В. В., Укр. ботанічний журнал, АН УРСР, 1964, № 4, 78.—7. Рыбалко К. С., Перельсон М. Е., Шретер А. И., Власов М. И., Губанов И. А., Пименов Р. Е., Новосельцева Н. А., Серебрякова А. А., Аптечное дело, 1965, № 5, 37.—8. Флора СССР, М.—Л., 1959, XXV, 1—16, 529.

9. Венешова V., Hegout V., Coll. Czechosl. Chem. Communs, 1961, № 11, 2917.—10. Geissman T. A., J. Org. Chem., 1962, 27, 7, 2692.—11. Doleys L., Hegout V., Novotny L., Šorm F., Coll. Czechosl. Chem. Communs, 1958, 23, 504.

Надійшла 7.I 1967 р.

SESQUITERPENE LACTONES OF XANTHIUM RIPARIUM AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

M. M. PASHCHENKO, G. P. PIVNENKO, O. V. CHUIKO
and I. Yu. KHOLOUPIAK
Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

A crystalline substance ($C_{15}H_{18}O_3$, melting temperature 109—110°C) has been isolated by aqueous extraction from blossoming Xanthium Riparium herb. Clinical and spectral analysis showed that it was a sesquiterpene lactone—xanthathin. By means of ether extraction one could isolate a sesquiterpene lactone ($C_{17}H_{22}O_5$)—xanthinine.

Microbiological studies revealed distinct fungicidal properties of xanthinine: activity to dermatomycoses in dilution 1 : 4000, 1 : 8000 and activity to mold fungus in dilution 1 : 2000, 1 : 3000.

УДК 615.43

ПОЛІФЕНОЛЬНІ СПОЛУКИ ТАВОЛГИ БУМАЛЬДА

G. A. СЕННІКОВ, Г. В. МАКАРОВА, М. Ф. КОМІСАРЕНКО
Харківський фармацевтичний інститут

ПОВІДОМЛЕННЯ II

Як повідомлялося раніше, в листі таволги Бумальда (*Spiraea Bumalda* Bur.) родини розових (Rosaceae) ми виявили 7 речовин флавонoidної природи (3).

Ця робота присвячена виділенню й вивченю хімічної структури речовин ТБ-Зл та ТБ-Бл.

Фізико-хімічні властивості досліджуваних сполук наведені в таблиці 1.

Таблиця I

Фізико-хімічні властивості речовин ТБ-3л і ТБ-5л та їх агліконів

Речовини	Властивості речовин та їх агліконів	Якісні реакції (забарвлення)										
		сумарна формула	[α] _D	температура top-лення (в градусах)	у системах:	магній + хлоридна кислота	цинкінова за брантом (1)	гідрокарбонат натрію	алетат натрію + заліза III-хлорид	заліза III-хлорид	цирконій-димонійний реактив (6)	діазотована сульфанолова кислота (5)
A	B											
ТБ-3 л.	$C_{20}H_{18}O_{11}$	-175° (метанол)	208—211	0,46	0,73	малинове	забарв. у водній фазі	сине	фіолетове	зелене	—	оранжеве
ІІ аглікон	$C_{15}H_{10}O_7$	—	308—310	0,09	0,71	забарв. в органічній фазі	—	—	—	зелено-коричневе	жовте	”
ІІ ацетильне похідне	$C_{20}H_{11}O_{11}(COCH_3)_7$	—	78—81	—	—	рожеве	—	—	—	—	—	—
ТБ-5 л.	$C_{21}H_{20}O_{11}$	-170° (метанол)	175—177	0,65	0,67	малинове	забарв. у водній фазі	сине	фіолетове	зелене	—	оранжеве
ІІ аглікон	$C_{15}H_{10}O_7$	—	309—310	0,09	0,71	забарв. в органічній фазі	—	—	—	зелено-коричневе	жовте	”
ІІ ацетильне похідне	$C_{21}H_{13}O_{11}(COCH_3)_7$	—	107—109	—	—	рожеве	—	—	—	—	—	—

Примітка. А — 25% оцтова кислота; Б — н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2).

Кількісним кислотним гідролізом кожної з цих речовин одержано еквімолекулярні кількості агліконів і цукрових компонентів. Це дозволяє твердити, що перша і друга речовини є монозидами. Обидва глікозиди відрізняються тільки цукровими компонентами і мають одинаковий аглікон — 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавон (див. табл. 1). Про це свідчать продукти лужного розщеплення, величини Rf в різних системах, якісні реакції, частоти поглинання в ІЧ-зоні і відсутність депресії температури topлення з вірогідним зразком — кверцетином.

Глікозидну природу ТБ-3л і ТБ-5л та розташування вільних і заміщених фенольних оксигруп в молекулах цих речовин визначали на підставі якісних колючорових реакцій (1, 4—7), УФ-спектроскопії з добавками іонізуючих та комплексуттворюючих реагентів (див. табл. 2) і одержанням ацетильних похідних. Речовини ТБ-3л та ТБ-5л на відміну від відповідних їм агліконів мають при С-3 глікозильовану оксигрупу, а решта гідроксилів вільні і розташовані в положеннях 5, 7, 3' та 4'.

Хроматографією на папері в різних системах розчинників у речовині ТБ-3л як цукровий компонент виявлено L-арабінозу, а в речовині ТБ-5л — L-рамнозу.

Щоб довести конфігурацію глікозидного зв'язку, ми порівняли молекулярне обертання досліджуваних речовин з молекулярним обертан-

Таблиця 2

Спектральна характеристика речовин ТБ-Зл і ТБ-5л в УФ-зоні спектра

Речовини	Смуги поглинання	$2 \cdot 10^{-5}$ мол розчин в метанолі	20 · 10 $^{-5}$ мол розчин в метанолі							
			+ борна кислота + ацетат натрію				+ ацетат натрію			
			λ	λ	$\Delta\lambda$	λ	$\Delta\lambda$	λ	$\Delta\lambda$	λ
ТБ-3 л	I	352	370	18	373 320 ⁺⁺	21	433 335 ⁺⁺	81	400 325 ⁺⁺	48
	II	265 ⁺ 258	263	5	273	15	302 ⁺ 273	15	271	13
ТБ-5 л	I	349	367	18	369 316 ⁺⁺	20	431 331 ⁺⁺	82	390 327 ⁺⁺	41
	II	264 ⁺ 256	260	4	272	16	303 ⁺ 274	18	303 ⁺⁺ 269	13

Примітка. Один плюс (+) — плече; два плюси (++) — смуга поглинання малої інтенсивності.

ням відповідних їм фенолглікозидів, що дало можливість встановити в обох речовинах α -глікозидний зв'язок. Високе негативне значення молекулярного обертання глікозидів ТБ-Зл і ТБ-5л дає підставу припустити, що їх сахари знаходяться у фуранозній формі. Для підтвердження цього припущення ми зняли ІЧ-спектри ($1073, 1047 \text{ см}^{-1}$ — для L-арабінози і $1082, 1062 \text{ см}^{-1}$ — для L-рамнози), смуги поглинання яких свідчать про фуранозний цикл окисного кільца в сахарах.

Отже, структуру ізольованих нами моноглікозидів можна представити так: ТБ-Зл — 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавон-3-O- α -L-арабофуранозид; ТБ-5л — 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавон-3-O- α -L-рамнофуранозид.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

50 г суми флавоноїдів з листя таволги Бумальда розчиняли в 100 мл гарячої води й наносили на колонку з поліамідним сорбентом — капроном ($h = 100 \text{ см}$, $d = 4 \text{ см}$). Колонку промивали спочатку дистильованою водою, а далі етанолом різної концентрації (від 10 до 50%). Поділ флавоноїдних речовин на колонці контролювали у фільтрованому УФ-світлі, хроматографією на папері відібраних фракцій. Водноспиртові елюати збирали по 200 мл. Фракції, що мали одинаковий склад, об'єднували й упарювали під вакуумом. В результаті виділено в невеликих кількостях 4 флавоноїди, умовно названі нами ТБ-Зл, ТБ-4л, ТБ-5л, ТБ-6л. За даним методом переважно одержано двокомпонентні суміші цих речовин: перша пара — ТБ-Зл і ТБ-4л; друга — ТБ-5л і ТБ-6л.

Суміші поділяли на поліамідному сорбенті; розчинниками для елюювання були суміші хлороформу з етанолом у співвідношеннях від 95 : 5 до 70 : 30.

Під час промивання колонок сумішшю хлороформу з етанолом (85 : 15) спочатку елюювалася речовина ТБ-4л з першої пари двокомпонентної суміші, потім ТБ-6л з другої пари.

Елююванням колонок сумішшю хлороформу з етанолом (70 : 30) вимивалися речовина ТБ-Зл з першої пари і ТБ-5л з другої.

Виділені в кристалічному стані речовини ТБ-Зл і ТБ-5л висушували у високому вакуумі й піддавали дальшому хімічному дослідження.

Речовина ТБ-Зл (кверцетин-3-О- α -L-арабофуранозид)

Речовину ТБ-Зл кристалізували в суміші 96° спирту з дистильованою водою (1 : 2). Утворювалися жовті кристали, добре розчинні в метанолі, етанолі та ацетоні; важко — у воді; практично нерозчинні в хлороформі, бензолі та петролейному ефірі. При розчиненні ТБ-Зл у концентрованій сірчаній кислоті з'являється інтенсивне оранжеве забарвлення. У розчинах лугів ця речовина лекго розчиняється, утворюючи розчини жовтого кольору.

Фізико-хімічні властивості речовини ТБ-Зл наведені в таблиці 1.

Кількісний кислотний гідроліз. 53,8 мг речовини ТБ-Зл (точна належка) нагрівали 1 годину в 20 мл 1% сірчаної кислоти на киплячому водяному огрівнику із зворотним холодильником. Гідроліз контролювали хроматографією на папері в системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2). Реакційну суміш після закінчення гідролізу вміщували на добу в холодильник. Осад аглікону, що випав під час стояння, відфільтровували, промивали водою і висушували до постійної ваги у високому вакуумі при 120°.

Вихід аглікону — 37,1 мг, що становить 69,1%. На цій підставі глікозид можна віднести до монозиду.

Елементарний склад.

2,250 мг речовини ТБ-Зл дають 4,582 мг CO₂ і 1,006 мг H₂O.
1,648 мг речовини ТБ-Зл дають 3,318 мг CO₂ і 0,728 мг H₂O.

Знайдено (в %): C 56,01, 54,88; H 5,00, 5,00.

Вираховано (в %): C 55,29; H 4,14. М.в. 434. C₂₀H₁₈O₁₁.

Ацетильне похідне ТБ-Зл має т. топл. 78—81°; C₂₀H₁₁O₁₁ · (COCH₃)₇ (2).

Спектральну характеристику речовини ТБ-Зл з добавками іонізуючих та комплексоутворюючих реагентів наведено в табл. 2.

Аглікон речовини ТБ-Зл (3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавон) являє собою жовтий кристалічний порошок, добре розчинний в метанолі, етанолі, ацетоні; практично нерозчинний у воді, хлороформі, бензолі та петролейному ефірі. При розчиненні в концентрованій сірчаній кислоті з'являється жовто-оранжеве забарвлення, а в розчинах лугів — оранжеве. Фізико-хімічні властивості аглікону наведено в таблиці 1.

Лужне розщеплення. 21 мг аглікону речовини ТБ-Зл розчиняли в 20 мл водного розчину ідкого натру, вміщували в ампулу, запаювали й кип'ятили 2 години на киплячому водяному огрівнику. Реакційну суміш охолоджували, підкислювали хлористоводневою кислотою до pH 4 і добували продукти розщеплення дієтиловим ефіром (4 рази по 15 мл).

Ефірні витяжки дещо упарювали, хроматографували на папері в системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) і порівнювали з вірогідними зразками: флороглюцином та 3,4-діоксибензойною кислотою. Хроматографічне дослідження показало, що Rf продуктів розщеплення збігається з Rf флороглюцину (0,76) і 3,4-діоксибензойної кислоти (0,83).

На підставі фізико-хімічних властивостей (див. табл. 1), ІЧ-спектра (1659—1663 см⁻¹), відсутності депресії температури топлення проб змішання продуктів лужного розщеплення аглікон речовини ТБ-Зл ідентифіковано з кверцетином.

Цукровий компонент. Фільтрат після відділення аглікону нейтрализували карбонатом барію, осад барієвих солей, що випав, відділяли, а розчин упарювали до сиропоподібного стану і хроматографували на папері в двох різних системах розчинників з вірогідними свідками сахарів. Rf цукрового компоненту речовини ТБ-Зл в системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) збігається з Rf вірогідного зразка — L-арабі-

нози (0,21) і плями їх не відрізнялися забарвленням. У системі н-бутилол — піridин — вода (6 : 4 : 3) Rf досліджуваного цукру і зразок L-арабінози не відрізнялися один від одного за рухомістю (0,33) і забарвленням на хроматограмі.

Речовина ТБ-бл (кверцетин-3-O- α -L-рамнофуранозид)

Речовину ТБ-бл кристалізували з суміші 96° спирту з дистильованою водою (1 : 2). Утворювалися жовті голки, які добре розчинялися в метанолі, етанолі та ацетоні; важко — у воді; практично не розчинялися в хлороформі, бензолі та петролейному ефірі. При розчиненні в концентрованій сірчаній кислоті та в розчинах лугів ТБ-бл поводить себе аналогічно речовині ТБ-Зл.

Фізико-хімічні властивості речовини ТБ-бл наведено в табл. 1.

Кількісний кислотний гідроліз. 243 мг речовини ТБ-бл (точна наявка) суспендували в 30 мл 1% водного розчину сірчаної кислоти і гідролізували в умовах, аналогічних для речовини ТБ-Зл. Повноту гідролізу контролювали методом хроматографії на папері, а потім виділяли аглікон.

Вихід аглікону — 177,8 мг, що становить 70,1 %.

Елементарний склад.

1,573 мг речовини ТБ-бл дають 3,283 мг CO₂ і 0,762 мг H₂O.

1,820 мг речовини ТБ-бл дають 3,763 мг CO₂ і 0,890 мг H₂O.

Знайдено (в %): C 56,96, 56,42; H 5,42, 5,47.

Вирахувано (в %): C 56,47; H 4,82. М.в. 448. C₂₁H₂₀O₁₁.

Ацетильне похідне ТБ-бл має т. топл. 107—109°; C₂₁H₁₃O₁₁. (COC₂H₅)₇.

Спектральна характеристика речовини ТБ-бл з добавками іонізуючих та комплексоутворюючих реагентів наведена в табл. 2.

Аглікон речовини ТБ-бл (3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлавон) ідентифіковано аналогічно аглікону речовини ТБ-Зл з кверцетином. Фізико-хімічні властивості його наведені в табл. 1.

Цукровий компонент. Виділяли його і визначали тим самим методом, що і для речовини ТБ-Зл.

Хроматографічне дослідження показало, що Rf цукрового компоненту речовини ТБ-бл в системі н-бутилол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) збігається з Rf вірогідного свідка — L-рамнози (0,34). У системі н-бутилол — піridин — вода (6 : 4 : 3) Rf досліджуваного цукру і зразка L-рамнози не відрізнялися один від одного за рухомістю (0,48) і забарвленням плям на хроматограмі.

ВИСНОВКИ

1. З листя таволги Бумальда виділено два флавоноловових глікозиди: ТБ-Зл і ТБ-бл.

2. Встановлено, що речовина ТБ-Зл є кверцетин-3-O- α -L-аррабофуранозид, а речовина ТБ-бл — кверцетин-3-O- α -L-рамнофуранозид.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимические методы анализа растений, М., ИЛ, 1960.—2. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфельда, М., ИЛ, 1954, 2, 291.—3. Сеников Г. А., Макарова Г. В., Фармацевтический журнал, 1969, № 1.

4. Bryant E. T., J. Am. Pharm. Assoc., 1950, 39, 481.—5. Crippenberг I., Flavone. В кн.: Geissman «The Chemistry of Flavonoid Compounds» Pergamon Press, 1962, N—I, 407.—6. Höglhammer L., Müller K. H., Arch. Pharm., 1954, 287, 316.—7. Höglhammer L., Müller K. H., Zur Analytik der Flavone. V. Arch. Pharm., 1954, 287, 376.—8. Wagner H., Höglhammer, Kircher N., Arch. Pharm., 1963, 293, 1053.

POLYPHENOL COMPOUNDS OF SPIREA BUMALDA BURV.

G. A. SENNIKOV, G. V. MAKAROVA and N. F. KOMISSARENKO
Kharkov Pharmaceutical Institute

SUMMARY

Two individual flavonoids have been isolated for the first time from leaves of *Spiraea Bumalda Burv.*:

1. Quercetin-3-O- α -L-arabofuranoside.
2. Quercetin-3-O- α -L-rhamnofuranoside.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Інфекундин. В хімічному відношенні препарат являє собою комбінацію норетинодрелу з метоксіетинілестрадіолом.

Інфекундин має властивості пригнічувати овуляції.

Застосовується препарат для попередження небажаної або протипоказаної загітності, розладах менструації — функціональній дисменореї, гіперменореї, аменореї, гіпоплазії статевих органів, ендометріозі. Овуляція стимулюється при припиненні застосування препаратору, внаслідок чого він з успіхом може призначатися і у випадках функціональної неплідності. Протипоказаннями для вживання інфекундину є пухлини, при яких не можна призначати естрогенні препарати.

Приймають інфекундин на п'ятий день після першого дня менструації по одній таблетці щоденно увечері протягом 21 дня, бажано в одні і ті ж години. Якщо в якийсь день таблетка не була прийнята, на другий день необхідно прийняти дві таблетки з таким розрахунком, щоб перерва між вживанням цих двох таблеток була не більш як 36 годин. Менструація з'являється через 1—4 дні після приймання останньої 21 таблетки. Якщо менструація почалася в період курсу приймання препаратору, роблять перерву і новий курс розпочинають знову на 5 день. У випадках відсутності менструації через 1—4 дні після закінчення 21-денного курсу вживання препаратору через 5 днів після закінчення попереднього курсу розпочинають новий 21-денний курс приймання інфекундину.

Слід відмітити, що контрацептивний ефект забезпечується виключно точним і систематичним вживанням препаратору і його протизаплідна дія поширяється і на ті 7 днів, коли приймання інфекундину було тимчасово припинено.

Мінімальна ефективна доза інфекундину — 1 таблетка на день.

Випускається препарат підприємствами Угорської Народної Республіки в таблетках.

Фурсемід (Fursemid). Синоніми: лазикс, фурезис.

В хімічному відношенні це 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамілантранілова кислота.

За фармакологічними властивостями фурсемід активний сечогінний і гіпотензивний засіб, який значно підвищує діурез і зменшує явища недостатності кровообігу. Діурез супроводжується збільшенням виділення іонів натрію з сечею до 6,5—9,8 г на добу. Збільшення виділення калію з сечею незначне, в той час як концентрація його в сечі зменшується. Вміст калію в сироватці крові майже не змінюється. У хворих на гіпертонію відмічається зниження артеріального тиску.

Застосовують фурсемід як сечогінний засіб при набряках, що спостерігаються при захворюванні серця, нирок, цирозах печінки, які супроводжуються асцитом і т. ін.

Призначають препарат всередину, а також внутрішньовено.

В легких випадках вживають фурсемід по 40 мг, в більш тяжких — 80—120 мг щоденно або через день. Інколи в залежності від показань доза може бути збільшена.

Внутрішньовеноно препарат вводять по 20 мг через день, а в більш тяжких випадках — до двох раз на день.

Препарат малотоксичний і добре переноситься хворими. В окремих випадках можуть виникати слабість і головокруження, які проходять при зменшенні дози препаратору.

Інколи відмічаються неприємні відчуття в області сечового міхура через часті поїви на сечовипускання.

Протипоказано призначати фурсемід при гострому гломерулонефриті, гострій нирковій недостатності, при прекоматозних цирозах печінки, передозуванні препараторів дигіталісу і гіпокаліємії. З обережністю слід застосовувати фурсемід, як і інші сечогінні препарати, при тяжкій серцевій декомпенсації і порушеннях сечовипускання.

Випускається препарат фармацевтичними підприємствами Польської Народної Республіки в таблетках по 0,04 г.

Зберігається фурсемід з обережністю (спісок Б).

ЗАОЧНА КОНСУЛЬТАЦІЯ

УДК 615.417+615.412

ВИГОТОВЛЕННЯ ДЕЯКИХ СКЛАДНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Запитання. Як приготувати каплі нижчепереліченого складу?

Настойки строфанту 6 мл
Настойки конвалії
Настойки валеріани
Настойки беладонни по 10 мл
Натрію броміду
Теоброміну натрію з саліцилатом натрію
Анестезину по 5 г
Анальгіну
Натрію нітрату по 0,1 г
Ментолу 0,1 г

Відповідь. Інгредієнти у цьому лікарському пропису несумісні. Натрію нітрату у присутності органічних кислот, що містяться в настоїках, розкладається з виділенням окисів азоту; в присутності лужнореагуючих речовин (анальгіну, теоброміну натрію з саліцилатом натрію) може відбуватись омилення анестезину в розчині. Крім того, теобромін натрію з саліцилатом натрію, анальгін і анестезин в зазначеній кількості настоїок не розчиняються.

Цей пропис можна рекомендувати для вживання, відокремивши теобромін натрію з саліцилатом натрію, анестезин і анальгін у дозовані порошки. У суміші настоїок послідовно розчиняють 0,05 г натрію гідрокарбонату для нейтралізації кислотності настоїок, нітрат натрію, ментол, натрію бромід. На сигнатурці зазначають, що вживати каплі слід одночасно з порошками.

Введення у пропис натрію гідрокарбонату слід попередньо погодити з лікарем.
Запитання. Чи сумісна лікарська форма нижчепереліченого складу?

Відварту листя мучници 15 г — 200 мл
Натрію саліцилату 4 г
Кодеїну фосфату 0,2 г

Відповідь. Зазначена лікарська форма нерациональна і відпуску не підлягає у зв'язку з тим, що при взаємодії арбутину (відварту мучници) з фосфатом кодеїну останній випадає в осад. Цю лікарську форму можна вживати, якщо відокремити кодеїну фосfat у вигляді дозованих порошків і змішати його з цукром або іншою індиферентною речовою. На сигнатурці потрібно зазначити, що слід одночасно вживати дозу відварту і дозу порошків.

Запитання. Чи додають стабілізатор соляну кислоту для приготування ін'екційного розчину нижчепереліченого складу?

Розчину глукози 5% 100 мл
Глютамінової кислоти 1 г

Відповідь. У цьому випадку додавати соляну кислоту не слід, тому що глутамінова кислота створює потрібну концентрацію водневих іонів розчину глукози (рН 3,1—3,2).

Запитання. Як приготувати розчин для ін'екцій нижчепереліченого складу?

Натрію броміду 1 г
Глюкози 50 г
Спирту 96° 40 мл
Води для ін'екцій 450 мл

Відповідь: У воді для ін'екцій розчиняють натрію бромід, глукозу, доводять водою для ін'екції до 450 мл. Далі додають спирт. Після фільтрування розчин герметично укупорюють, щоб не випарився спирт, і стерилізують текучою парою при 100° протягом 6 хв.

Запитання. Чому при виготовленні розчину для ін'екцій за нижчепереліченим прописом випадає осад?

Натрію хлориду 8 г
Кальцію хлориду 2 г
Глюкози 50 г
Метиленового синього 0,002 г
Спирту 96° 50 г
Барбамілу 0,8 г

Відповідь. Розчин барбамілу має лужну реакцію (рН 8,5—9), а метиленовий синій несумісний з речовинами лужного характеру. У зв'язку з цим в осад випадає основа метиленової синьки (тетраметилтіонін). Барбаміл слід готовувати аспептично перед вживанням.

Використати ці ліки можна, відокремивши барбаміл. У воді для ін'екцій послідовно розчиняють кальцію хлорид, натрію хлорид, глюкозу, додають 10 мл 0,2% розчину метиленового синього, який розчиняють спочатку у воді для ін'екцій. Розчин доводять водою для ін'екцій до 950 мл і стерилізують текучою парою при 100° протягом 60 хв. Барбаміл розчиняють у спирті і доводять спиртом до 50 мл. Приготування аспептичне. Перед вживанням обидва розчини можна змішати в шприці.

Запитання. Як приготувати розчин для ін'екцій нижчезгадованого складу?

Натрію хлориду 0,7 г
Розчину магнію сульфату 25% 1 мл
Сульфацилу розчинного 0,15 г
Фурациліну 0,01 г
Левоміцетину 0,007 г
Води для ін'екцій до 100 мл

Відповідь. Розчин, виготовлений за цим прописом, нестійкий, тому що левоміцетин інактивується в лужному середовищі, а фурацилін взаємодіє з лужнореагуючими речовинами (сульфацилом розчинним) і дає солеподібні сполуки. Вживати ці ліки можна, якщо відокремити левоміцетин і фурацилін. Для цього аспептично готують 2 такі розчини:

- | | |
|---|---|
| 1. Натрію хлориду 0,7 г
Розчину магнію сульфату 25% 1 мл
Сульфацилу розчинного 0,15 г
Води для ін'екцій до 50 мл | 2. Левоміцетину 0,007 г
Фурациліну 0,01 г
Води для ін'екцій 50 мл |
|---|---|

Перший стерилізують текучою парою при 100° протягом 30 хв. Перед вживанням обидва розчини можна змішати в шприці.

M. M. ЯМПОЛЬСЬКА

Запитання. Як виготовити каплі Смирнова нижчезгадованого складу?

Кальцію хлориду 0,6 АТФ натрію 0,2 Кислоти борної 4,0 Цистеїну 0,6 Глютатіону 0,02 Тіаміну (вітаміну B ₁) 0,4	Рибофлавіну (вітаміну B ₂) 0,04 Піридоксину (вітаміну B ₆) Нікотинової кислоти (вітаміну PP) Аскорбінової кислоти (вітаміну C) по 0,4 Ніпагіну 0,2 Розчину метилцелюлози 1% 200,0
--	--

Відповідь. Виготовлення капель провадиться в умовах аспептики з медикаментів, які відповідають всім вимогам Державної фармакопеї СРСР IX видання.

Для одержання 200 мл капель в 100 мл апірогеноної води розчиняють при нагріванні до кипіння 0,04 г рибофлавіну та 0,2 г ніпагіну. Потім розчин охолоджують до 50—60° і поступово розчиняють в ньому по 0,4 г нікотинової кислоти, тіаміну, піридоксину.

До зовсім холодного розчину додають послідовно 0,5 г аскорбінової кислоти, 0,6 г цистеїну, 0,02 г глютатіону, 1,2 г кальцію хлориду з 50% концентрованого розчину, 2 мл натрієвої солі, АТФ (з ампульованого розчину). Розчин фільтрують і змішують з 100 мл заздалегідь виготовленого 2% розчину метилцелюлози.

Для одержання 2% розчину метилцелюлози відважену кількість препарату висипають на поверхню води і залишають на 4—5 днів для набухання. Після цього розчин поступово доводять до кипіння, охолоджують і проціджають через чотири шари марлі.

Виготовлені очні каплі розфасовують в стерильні пляшки з темного скла по 15 та 20 г. Посуд з каплями слід наповнювати до корка так, щоб не лишалося повітря.

Зберігають розчин в темному прохолодному місці, але не слід допускати заморожування.

Завдяки тому, що до складу капель додано ніпагін, вони досить стійкі і зберігаються майже рік.

G. F. ПОНОМАРЕНКО

ДО ВИХОДУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР X ВИДАННЯ

УДК 615.11

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ СРСР X ВИДАННЯ І ЗМІНИ, ЩО ВНЕСЕНІ ДО НЕЇ

Г. А. ВАЙСМАН

Київський інститут удосконалення лікарів

Державна фармакопея СРСР X видання (ДФ X), яка вийшла наприкінці 1968 року, є четвертим виданням фармакопеї за роки Радянської влади.

З того часу як вийшла у світ ДФ IX (1961 рік), медична та фармацевтична наука досягла значних успіхів. Було затверджено багато високоефективних лікарських засобів, в тому числі нові антибіотики, протитуберкульозні й антибактеріальні препарати, цінні препарати для лікування деяких форм злюкисних новоутворень (тіофосфамід, циклофосфан, хлорбутан, міелосан, меркаптопурин та ін.) і захворювань серцево-судинної системи (дигітоксин, оліторизид, целанід, хлорацизин, діетифен, ганглерон та ін.). Разом з тим було розроблено і впроваджено у фармацевтичну практику нові методи контролю лікарських речовин, підвищились вимоги до їх якості з тим, щоб вітчизняні препарати не тільки не поступалися імпортним, а були б кращі за них. У зв'язку з цим ДФ X доповнена рядом нових статей на загальні методи виготовлення ліків та аналізу. Багато статей після відповідних редакційних, номенклатурних та інших змін та уточнень переднесені у нове видання фармакопеї з ДФ IX.

Статті, що уперше були включені у ДФ X, підлягали експериментальному дослідженняю, а статті, які перейшли з ДФ IX, були уточнені на основі експериментальної перевірки. Уточнені також і таблиці вищих разових та добових доз отруйних та сильнодіючих речовин для дорослих і дітей.

Х видання Державної фармакопеї СРСР було складено Фармакопейним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР за участю багатьох науково-дослідних інститутів, лабораторій Міністерства охорони здоров'я СРСР та інших відомств, кафедр фармацевтичних інститутів і факультетів, значної кількості підприємств та окремих висококваліфікованих спеціалістів в галузях фармацевтичних, медичних, біологічних, технічних, хімічних, філологічних наук.

Як і попереднє видання, ДФ X має законодавчий характер і її вимоги є обов'язковими для всіх підприємств та установ СРСР, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують лікарські засоби.

Державна фармакопея СРСР X видання складається з вступної частини, двох основних розділів і додатку.

До першого розділу входять окремі статті, які визначають вимоги щодо якості окремих лікарських засобів та групові статті на розчини для ін'єкцій, настої і відвари, очні каплі, таблетки, екстракти, настойки тощо.

У другій частині фармакопеї наведені фізико-хімічні, хімічні та біологічні методи дослідження, а також описання реактивів та індикаторів.

До розділу «Додаток» входять таблиці атомних вагів, алкогольеметричні таблиці, таблиці капель та ін., а також вищі разові та добові дози отруйних і сильнодіючих лікарських засобів для дорослих та ді-

тей і одноразові дози лікарських засобів, що найбільш часто застосовуються для тварин.

У Державну фармакопею СРСР Х видання входять 708 окремих статей (замість 753 статей ДФ IX) на різні лікарські засоби і 31 групова стаття (замість 27).

Більш ніж $\frac{1}{3}$ статей ДФ IX (235) на окремі препарати і 28 на вакцини та сироватки для тварин у ДФ Х не ввійшли.

Вперше до ДФ Х включені 219 окремих і 4 групові статті на нові препарати, більшість з яких розроблена в СРСР. Вперше також у склад фармакопеї введені радіоактивні препарати хрому, фосфору та йоду, що мають застосування у вигляді ін'єкційних розчинів.

Статті на 95°, 90°, 70° та 40° етиловий спирт, як і дві статті на сірку очищеної осаджену, об'єднані у ДФ Х в одну статтю.

Значних змін і уточнень зазнала також таблиця капель, зокрема, для кожного з вміщених у таблицю препаратів вказується вага однієї каплі в міліграмах. Вперше в неї включені дигален, лантозид, розчин неріюліну 0,022%, розчин ретинолу ацетату в маслі та ін. і виключені гіркомигдалева вода, амілнітрат, конвазид, гітален, фенол рідкий та етиловий спирт різної концентрації, які входили в таблицю капель ДФ IX. Для багатьох препаратів в таблиці змінена кількість крапель в 1 г та в 1 мл.

Статті першого розділу ДФ Х «Препарати» розміщені в алфавітному порядку у відповідності з їх латинськими назвами, за винятком статей на лікарські форми (розчини для ін'єкцій, таблетки, мазі тощо), які знаходяться після статті на вихідну сировину.

В заголовках статей прийнята така послідовність: латинська назва, російська назва препарату, а потім різні синоніми. Латинські назви, які були у ДФ IX основними, включені у ДФ Х як синоніми. В назвах солей на першому місці стоїть катіон в родовому відмінку, на другому — аніон, що є іменником, в називному відмінку.

Новим у ДФ Х у порівнянні з ДФ IX є й і те, що в кінці більшості статей на препарати введена рубрика з зазначенням основної фармакологічної дії препарату.

У ДФ Х значно підвищенні вимоги до якості лікарських засобів щодо їх чистоти і кількісного визначення. Наприклад, за ДФ Х до кальцію хлориду кристалічного для ін'єкцій ставилися вищі вимоги, ніж до цього ж препарату для внутрішнього вживання, а саме: препарат для ін'єкцій повинен був повністю розчинятися в 95° етиловому спирті і не утримувати домішок заліза більш як 0,0005%.

За ДФ Х кальцію хлорид кристалічний незалежно від способу його застосування повинен повністю розчинятися в 95° спирті, а домішок заліза допускається значно менше — не більше ніж 0,0002%.

У розділі «Зберігання» наводяться стислі відомості про умови, в яких повинен зберігатися препарат (температура, тара, вологість тощо). Сроки зберігання препаратів у ДФ Х не наводяться, за винятком ефіру та хлороформу для наркозу, а також для глікозидовмісних препаратів, для яких зазначені строки переконтролю.

У ДФ Х вміщено загальну статтю, в якій наведені реакції ідентичності на 25 іонів і функціональних груп, а також такі хімічні і фізико-хімічні методи аналізу, як спектрофотометрія, полярографія, нітритометрія, хроматографія та багато інших.

В статтю «Настої і відвари» включена таблиця «Коефіцієнти водопоглинання для 20 різних видів лікарської рослинної сировини». При виготовленні настоїв у фарфорових інфундирках останні прогріваються спочатку на киплячому водяному огрівнику.

У ДФ Х вперше наводиться методика виготовлення водних витяжок з лікарської рослинної сировини об'ємом в 1—3 л. При цьому рекомендується продовжити час настоювання до 25 хв замість 15 хв

в разі виготовлення настоїв та до 40 хв замість 30 хв при виготовленні відварів.

У ДФ Х наводиться формула розрахунку при виготовленні настоїв з глікозидо- або алкалоїдовмісної сировини з підвищеною біологічною активністю або з більшим вмістом алкалоїдів. Сировину з меншою біологічною активністю або з меншим вмістом алкалоїдів за ДФ Х вживати для виготовлення настоїв не дозволяється. У новому виданні фармакопеї уточнений розрахунок додавання хлоридної кислоти при виготовленні настоїв з алкалоїдовмісної рослинної сировини.

Значних змін у ДФ Х зазнала технологія виготовлення ін'екційних розчинів. Зокрема, ін'екційні розчини повинні бути стерильні, стійкі при зберіганні та апірогенні, до того ж в них не повинно бути механічних домішок. До деяких ін'екційних розчинів ставляться вимоги ізотонічності. З цією метою у ДФ Х наводиться таблиця ізотонічних еквівалентів лікарських речовин за натрію хлоридом.

Розчинниками для ін'екційних розчинів є вода для ін'екцій і стерильні олії — персикова або мигдалева. Препарати, розчинники та інші речовини, які застосовуються для ін'екцій, повинні відповідати вимогам ДФ Х, ТУ або ГОСТам.

Для підвищення стійкості деяких ін'екційних розчинів до них дозволяється додавати стабілізатори, які наводяться у відповідних статтях. Для консервування розчинів термолабільних речовин додають консерванти (фенол, хлорбутанолгідрат, ніпагін та ін.) у кількостях, зазначених у відповідних статтях ДФ Х. Уперше для підвищення розчинності препаратів ДФ Х дозволила додавати бензил-бензоат та інші.

Суспензії та емульсії для ін'екцій готуються асептично. Стерилізації вони не підлягають.

З 66 статей ДФ IX на ін'екційні розчини у ДФ Х включено лише 56. Крім них, уперше включені 25 нових статей на ін'екційні розчини.

Неважаючи на те, що стерилізація текучою парою поступається стерилізації в автоклаві, більш ніж 50% ін'екційних розчинів ДФ Х рекомендує стерилізувати текучою парою і лише близько 10% в автоклаві. Це пояснюється, мабуть, тим, що досі не досліджені умови широкого застосування стерилізації ін'екційних розчинів в автоклаві, які забезпечили б стійкість лікарських речовин.

У Державній фармакопеї СРСР Х видання на відміну від ДФ IX для більшої кількості препаратів, що використовуються для виготовлення ін'екційних розчинів, наведені додаткові вимоги. Так, гексаметилентетрамін не повинен містити амінів, солей амонію і параформу; сульфат магнію — домішок солей марганцю; ін'екційні розчини глюкози, желатину, натрію хлориду, а також вода для ін'екцій — пірогенних речовин. Від желатину медичного, кофеїну-бензоату натрію і натрію гідрокарбонату вимагається, щоб вони утворювали безбарвні прозорі розчини, від камфори, — щоб вона була оптично активною. Еуфілін за ДФ Х повинен містити 75—82% теофіліну і 18—22% етилендіаміну.

У статті «Стерилізація» ДФ Х рекомендує п'ять методів стерилізації: 1. Нагрівання гарячим повітрям в сушильній шафі; 2. Нагрівання насиченою водяною парою в автоклаві; 3. Одноразове нагрівання текучою парою в паровому стерилізаторі або автоклаві; 4. Тиндалізація; 5. Бактеріальне фільтрування в асептичних умовах через мікропористі стерильні фільтри.

В статті наведено відповідні температурні режими і зазначено час стерилізації в залежності від виду і властивості об'єктів.

Для стерилізації розчинів та очних капель, які розкладаються при нагріванні, їх тиндалізують або застосовують бактеріальне фільтрування. При виготовленні розчинів з речовин, які розкладаються під час стерилізації, їх готують асептично з додаванням 0,5% фенолу або 0,3% трикрезолу чи на насиченому розчині хлорбутанолгідрату.

Враховуючи велике значення очних капель в офтальмології, у ДФ Х вперше за багатовікову історію фармакопей в нашій країні включена загальна стаття «Очні каплі», яка регламентує основні положення та вимоги до їх технології виготовлення, контролю і зберігання. Зокрема, очні каплі слід виготовляти ваго-об'ємним методом в асептичних умовах. Необхідно, щоб вони були стерильними і стабільними при зберіганні і не мали механічних забруднень. Осмотичний тиск очних капель повинен відповідати осмотичному тиску 0,9% розчину натрію хлориду ($\pm 0,2\%$).

Для ізотонування очних капель дозволяється додавати натрію хлорид, натрію сульфат або натрію нітрат в потрібних кількостях, враховуючи сумісність їх з лікарськими речовинами, що входять у склад очних капель.

Для виготовлення очних капель ДФ Х зобов'язує брати воду для ін'екцій або стерильні жирні олії, які застосовуються для виготовлення ін'екційних розчинів.

З метою одержання очних капель тривалої дії ДФ Х рекомендує додавати пролонгатори: метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт. Посуд для очних капель, а також пробки не повинні впливати на якість цих розчинів.

У загальну статтю ДФ Х «Супозиторії» також внесені зміни.

Вага ректальних супозиторіїв повинна бути в межах від 1,1 до 4 г (замість від 1,4 до 4 г), а вагінальних від 1,5 до 6 г (замість від 2 до 6 г). Якщо лікар не зазначив у рецепті їх вагу, то ректальні супозиторії повинні готовуватися вагою до 3 г, а вагінальні не менш 4 г.

Асортимент основ для супозиторіїв доповнений ланолем. Для виготовлення супозиторіїв на тривалий час ДФ Х рекомендує додавання антиоксидантів.

Уперше для визначення повної деформації супозиторіїв ДФ Х рекомендує спеціальний прилад. Час повної деформації у ДФ Х продовжено до 15 хв замість 3—4 хв за ДФ IX.

Статті ДФ Х «Порошки» та «Емульсії» майже не змінились у порівнянні з ДФ IX.

У загальній статті ДФ Х «Таблетки» значно розширено асортимент допоміжних речовин при виготовленні таблеток, головним чином, за рахунок синтетичних: натрій-карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, полівінілового спирту та твіну-80.

У ДФ Х введені так звані «кишковорозчинні таблетки». Розпадання або розчинення таблеток без оболонок продовжено до 15 хв замість 10 хв за ДФ IX. Для визначення розпадання таблеток у Державній фармакопеї Х видання наводиться два прописи: кислий розчин пепсину та лужний розчин панкреатину.

Незважаючи на те, що у ДФ Х включені таблетовані лікарські форми, які на відміну від ДФ IX містять лише один препарат, кількість статей цієї групи збільшена з 114 до 163.

У загальній статті «Мазі», крім мазевих основ, що були у ДФ IX, включені знесмоляній озокерит, церезин, ефіри целюлози, полісиликсанові сполуки та різні комбінації мазевих основ.

Для виготовлення мазей з лікарськими речовинами, які є електролітами, не слід застосовувати бентонітові основи, оскільки вони будуть коагулювати і виділиться вода, що входить до їх складу. Уперше у ДФ Х наводиться методика визначення однорідності мазей.

Вихід у світ Державної фармакопеї СРСР Х видання є справою великого державного значення. За своїм змістом і структурою ДФ Х значно перевершує не тільки ДФ IX, але й кращі зарубіжні фармакопеї останніх видань.

ДФ Х дає уяву не лише про досягнення фармацевтичної науки

і практики в нашій країні за 50 років Радянської влади, але й про науковий рівень суміжних галузей науки.

Державна фармакопея СРСР X видання сприятиме дальшому підвищенню якості лікарських засобів та поліпшенню лікарського обслуговування населення нашої країни.

УДК 615.11

ПРО МЕТОДИ АНАЛІЗУ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ СРСР X ВИДАННЯ

Ф. Є. КАГАН

Київський інститут удосконалення лікарів

За 7 років, які пройшли з часу видання Державної фармакопеї СРСР IX видання (1961 р.) вітчизняна фармацевтична і медична наука, а також фармацевтична промисловість досягли значних успіхів у справі синтезу і промислового випуску нових ефективних лікарських препаратів, у справі підвищення їхньої якості, удосконалення методів аналізу. Всі ці досягнення знайшли втілення в X виданні Державної фармакопеї СРСР (ДФ X).

У ДФ X включено 219 статей на нові лікарські засоби — вітчизняні високоефективні лікарські препарати з групи антибіотиків, вітамінів, глікоозидів, гормонів, а також нові синтетичні препарати різних терапевтичних груп — сульфаниламіди, барбітурати, похідні фенотіазину, нітрофурану та ін. Не ввійшли у ДФ X 235 статей на лікарські препарати з попереднього IX видання фармакопеї. Це перш за все статті на застарілі і зняті з виробництва препарати, а також статті на препарати, що мають обмежене вживання і методи аналізу яких за останні роки майже не змінилися (наприклад, амонію бромід, амонію хлорид, бензонафтол, кальцію карбонат, кальцію гліцерофосфат, іктіол, коларгол та багато інших). Аналіз цих препаратів і в дальшому провадитиметься за ДФ IX або за МРТУ.

У відповідності з удосконаленням синтезу та очистки фармацевтичних препаратів у ДФ X значно підвищені вимоги щодо якості лікарських речовин. Це перш за все виявляється у введенні додаткових реакцій чистоти для деяких препаратів. Наприклад, в ацетилсаліциловій кислоті ДФ X допускає не більше 0,05% вільної саліцилової кислоти замість 0,1% за ДФ IX. ДФ X також обмежує вміст вільної саліцилової кислоти в таблетках ацетилсаліцилової кислоти, в той час як у ДФ IX таке визначення не вимагалось. Реакції чистоти на аскорбінову кислоту доповнені пробою з концентрованою сульфатною кислотою на вміст органічних домішок, а також визначенням питомого обертання. У статтю на бензойну кислоту введено нові реакції чистоти на відновлюючі речовини з перманганатом калію і на домішки, що легко звуглуються з концентрованою сульфатною кислотою та інше. Велику увагу в ДФ X приділено також зниженню вмісту домішок. Якщо за ДФ IX у борній кислоті допускалося 0,0025% домішок хлоридів, в глутаміновій кислоті — 0,0002% миш'яку, в хлоридній кислоті — 0,0003% заліза, в етаміналі натрію — 0,04% хлоридів і 0,05% сульфатів, в броміді калію — 0,02% сульфатів і 0,006% заліза, то за ДФ X домішки, що допускаються в цих препаратах, становлять відповідно 0,002, 0,0001, 0,0001, 0,02, 0,02, 0,01, 0,001%.

У ДФ X дуже вдало продовжено роботу щодо поліпшення методів ідентифікації лікарських речовин і введення в окремі статті поруч з груповими також специфічних реакцій ідентичності. Зокрема, у ДФ X включені нові реакції ідентичності для

барбітуратів, саліцилової кислоти, анестезину і багатьох інших препаратів.

Дуже вдалим є включення у ДФ Х нової статті «Общие реакции на подлинность», в якій наведено методи ідентифікації 25 іонів та функціональних груп. Це дозволило провести значну роботу з уніфікації реакцій ідентичності, а також скоротити текст окремих статей. Позитивним є також включення ряду нових чутливих реакцій ідентичності, як, наприклад, реакції на вісмут з калію йодидом, на калій — з кобальтінітритом натрію, на цинк — з фероціанідом калію, на натрій — з цинкуранілацетатом, а також реакції, яка дає змогу відрізняти карбонати від гідрокарбонатів.

Однак ця стаття, на наш погляд, має і деякі незначні недоліки, а саме: 1) для реакції на броміди бажано було б дати (як це зроблено для йодидів) і другий окислювач, наприклад, калію перманганат.

2) Для визначення калію з кобальтінітритом натрію ДФ Х рекомендує взяти «2 мл розчину солі калію, попередньо прожареної для видалення солей амонію». Це формулювання не досить вдале. Очевидно, доцільніше було б лише звернути увагу на те, що присутність солей амонію заважає проведенню реакції на калій і що при наявності солей амонію сіль калію слід прожарити.

3) Для реакції ідентичності на ароматичну аміногрупу зручніше було б користуватися 0,5—1% розчином натрію нітрату, враховуючи, що вимога вживати титрований (0,1 мол) розчин створює додаткові труднощі, наприклад, в умовах аптеки.

Значних змін і удосконалень зазнав також кількісний аналіз лікарських препаратів.

У ДФ IX для значної кількості препаратів було наведено два методи кількісного визначення: для сульфаніламідів пропонувались методи нітратометрії та титрування в неводних розчинниках, для барбітуратів — метод нейтралізації і також титрування в неводних розчинниках, для рентгеноконтрастних препаратів — окислювальний і відновний методи мінералізації йоду з наступним йодометричним або аргентометричним визначенням тощо.

У ДФ Х два методи кількісного визначення наведено тільки тоді, коли вони є обов'язковими і дозволяють визначати складові частини речовини. Наприклад, у кофеїні-бензоаті натрію вимагається кількісне визначення кофеїну йодометричним методом і бензоату натрію ацидометричним, в діуретині (темісал) — алкаліметричним методом визначають теобромін, після чого титрують кислотою саліцилат натрію. Для більшості ж інших препаратів наводиться тільки один метод кількісного визначення, який найбільше виправдав себе. Так, для кількісного визначення рентгеноконтрастних препаратів (білігност у препараті і в розчинах для ін'єкцій, білітраст, кардіотраст, сергозин), а також для тиреоїдину в порошку і таблетках (для мінералізації яких вживався трудомісткий метод спікання) ДФ Х пропонує окислювальний метод мінералізації з наступним визначенням йоду методом йодометрії.

Умови мінералізації у порівнянні з ДФ IX значно зручніші: замість окислення 1% розчином калію перманганату при нагріванні за ДФ Х окислення проводять 5% розчином при кімнатній температурі, а після розкладу надлишку калію перманганату розчином натрію нітрату останній видаляється не калію перманганатом, як раніше за ДФ IX, а додаванням сечовини, що є досить вдалою зміною.

Для визначення йодогносту та деяких інших органічних йодпохідних (бетазин, дийодтирозин) вживається відновний метод мінералізації (цинк в лужному середовищі) з наступним аргентометричним визначенням йодиду.

Сполуки, що являють собою ароматичні аміни (сульфаніламіди, но-вокайн, анестезин, дикаїн), кількісно визначають методом нітратометрії.

Для барбітуратів ДФ X пропонує також один метод кількісного визначення, причому всі сольові форми визначаються титруванням кислотою у водному середовищі, а всі кислотні форми титрують в нейтральних розчинниках.

З задоволенням слід відзначити, що за ДФ X солі алкалоїдів та інших азотистих основ кількісно визначають за фізіологічно активною частиною молекули (основою), а не за кислотою, зв'язаною з основою, як це було прийнято у ДФ IX. При цьому більшість солей алкалоїдів і азотовмісних основ як у препаратах, так і в лікарських формах (таблетки, розчини для ін'єкцій) визначають титруванням хлорною кислотою в нейтральних розчинниках і лише для деяких препаратів цієї групи прийняті інші методи кількісного визначення. Наприклад, солі хініну визначають шляхом вилучення основи хініну з лужного середовища та зважування її, акрихін — за допомогою калію біхромату, аміазин і пропазин у драже — спектрофотометричним методом, атропіну сульфат в 0,1% розчині — фотоколориметричним методом.

Утішним є факт більш широкого використання у ДФ X фізико-хімічних методів аналізу і в тому числі методу спектрофотометрії для кількісного визначення органічних препаратів. Спектрофотометрію рекомендовано для кількісного визначення вітамінів (B_{12} , рибофлавіну в таблетках, ретинолацетату), антибіотиків (гризофульвіну, феноксиметилпеніциліну), гормональних препаратів (кортизону ацетату, прогніну у препаратах і таблетках), а також деяких синтетичних препаратів (драже аміазину і пропазину, таблеток дипрофіліну та ін.).

Продовжено роботу з уніфікації методів аналізу препаратів та їх лікарських форм. Так, наприклад, за ДФ IX аскорбінову кислоту в препараті титрували калієм йодатом, а в таблетках і в розчині для ін'єкцій визначали йодометрично. За ДФ X аскорбінову кислоту та її лікарські форми кількісно визначають титруванням калію йодатом. Акрихін у препараті за ДФ IX титрували 0,1 н. розчином лугу, а в таблетках визначали аргентометричним методом. За ДФ X і препарат, і таблетки акрихіну визначають біхроматометричним методом. Уніфіковано також реакції ідентичності на ацетилсаліцилову кислоту в препараті і в таблетках та ін.

У зв'язку з використанням у ДФ X нових методів аналізу стаття «Титровані розчини» дополнена деякими новими титрованими розчинами, наприклад, 0,1 н. розчином хлорної кислоти, виготовленим на метанолі, 0,1 н. розчином метилату натрію, 0,05 мол розчином свинцю нітрату, 0,001 н. розчином 2,6-дихлорфеноліндофенолу та іншими.

Значно розширено також статтю «Реактиви» за рахунок включення відомостей приблизно про 100 нових реактивів, в тому числі реактив ван-Урка, реактив Фоліна, окис алюмінію тощо.

На жаль, поруч із значним удосконаленням методів аналізу у ДФ X є і деякі неточності, невдалі методи кількісного визначення, які без усяких змін перейшли з ДФ IX або МРТУ.

1. У статті 343 («Мазь ртутна жовта») не вказано, який індикатор треба взяти для титрування. Бажано було б також підкреслити необхідність використання для розчинення основи ефіру для наркозу (тобто ефіру без домішки перекисів) через те, що виділення йоду з калію йодиду заважає титруванню кислотою.

2. Сказане стосується також і мазі ртутної білої. У цій статті, крім того, необхідно врахувати розчинність метилового червоного в ефірі і рекомендувати титрувати після відокремлення від ефіру або використати для титрування замість метилового червоного метиловий оранжевий.

3. У статті 337 («Ртутні амідохлориди») невдале співвідношення наважки (блізько 0,25 г) і надлишку 0,1 н. розчину соляної кислоти (24 мл). Надлишок 0,1 н. розчину соляної кислоти дуже малий (усього 4 мл) і тому бажано було б або рекомендувати меншу наважку, або

збільшити кількість 0,1 н. розчину соляної кислоти, що додається.

4. У статті 355 («Розчин йоду спиртовий 5%»), як і в ДФ IX, на-водиться лише реакція ідентичності на йод і відсутня реакція на калію йодид. Останню бажано було б включити до статті, особливо в зв'язку з затвердженням ТУ на 5% розчин йоду, виготовлений за допомогою калію броміду.

Можна вказати і на те, що для визначення деяких препаратів у ДФ X використовуються досить трудомісткі методи аналізу при наявності більш простих і точних методів. Це стосується, наприклад, визначення дихлориду ртуті *, феніліну ** та ін.

На жаль, у ДФ X трапляються також деякі (іх небагато) неточні формулювання та друкарські помилки. Наприклад, у статті на етакрідину лактат зазначено молекулярну вагу 361,4 замість 343,3. У статті на хлоралгідрат замість «аміачний розчин срібла оксиду» написано «аміачний розчин срібла». Невдало також описана реакція на барій у статті «Дегідрохолева кислота».

В деяких статтях («Бромівал», «Карбромал», «Дегідрохолева кислота») проводиться реакція з срібла нітратом на відсутність іонів галогенів. Цю пробу названо «галогени» замість «галоген-іони» або «галогеніди».

До статті «Ефедрину гідрохлорид» включено нову, чутливу реакцію ідентичності з ферицианідом калію, але не вказано, що для цієї реакції необхідно додати луг, без чого бензальдегід не утворюється.

Для реакції ідентичності на нікотинову кислоту за ДФ X замість ацетату міді чомусь рекомендують вживати сульфат міді, який не дає осаду з нікотиновою кислотою. Невдало також змінена реакція на визначення межі кислотності і лужності в дистильованій воді з індикатором метиловим червоним. За ДФ IX ця реакція провадилася з свіжо-прокип'яченою водою, а за ДФ X кип'ятіння води не вимагається. При додаванні метилового червоного до води, яку щойно не кип'ятили, часто з'являється не живте (як вимагає фармакопея), а рожеве забарвлення, що відповідає забарвленню метилового червоного при pH, близько-му до 5.

Необхідно також вказати, що у ДФ IX у статті «Кислота хлористоводнева» була допущена неточність, а саме: в реакції на домішки сульфітної кислоти при додаванні до 50 мл води 0,1 мл 0,01 н. розчину йоду та розчину крохмалю сине забарвлення не утворюється. Це забарвлення з'являється лише в присутності 0,2 г калію йодиду (див. ДФ VIII, стаття «Хлористоводнева кислота»). На жаль, ДФ X без зміни передрукувала цю реакцію з ДФ IX, не врахувавши помилки.

У ДФ X замінено раціональні назви деяких препаратів. Наприклад, для етаміналу натрію (стор. 28) замість назви 5-(1-метилбутил)-5-етилбарбітурат натрію та для тіопенталу натрію (стор. 677) замість 5-(1-метилбутил)-5-етилтіобарбітурат натрію у ДФ X прийнято назви відповідно: 5-етил-5-(2-аміл)-барбітурат натрію та 5-етил-5-(2-аміл)-2 тіобарбітурат натрію. У назвах, на наш погляд, правильним було б замість 2-аміл писати 2'-аміл, оскільки мається на увазі нумерація атомів не кільця, а бокового ланцюга. Крім того, в тексті статті бажано додержуватись тих самих назв, а не наводити старі назви, як це зроблено при виділенні кислотних форм цих препаратів для визначення температури топлення, а для тіопенталу натрію також в розділі кількісне визначення.

Якщо Фармакопейний комітет знайде можливим, бажано було б якнайшвидше виправити ті незначні недоліки, що є у Державній фармакопеї СРСР X видання.

* Фармацевтичний журнал, 1961 р., № 3, с. 20.

** Фармацевтичний журнал, 1966 р., № 1, с. 23.

НАУКОВЕ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ТОВАРИСТВО

УДК 614.27(063)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ РОВЕНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

В. П. ЧИКАТОВИЧ

Ровенське відділення Наукового фармацевтичного товариства

15 жовтня 1968 р. в м. Ровно відбулася VI ювілейна науково-практична конференція аптечних працівників області. У роботі конференції взяло участь 150 фармацевтів, наукові працівники інститутів, представники Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР, делегації аптечних працівників інших областей. Усього було заслушано 11 доповідей.

З доповідю про досягнення аптечної справи на Україні за 50 років Радянської влади виступив начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я УРСР В. А. Ткачук, який на яскравих прикладах показав весь шлях розвитку аптечної справи від земської до сучасної аптеки. Доповідач визначив роль аптечної мережі в справі поліпшення охорони здоров'я населення, виходячи з рішень ХХIII з'їзду КПРС, і поставив перед аптечними працівниками конкретні завдання по дальньому поліпшенню роботи аптечних установ. Чимало уваги в доповіді було відведено центральним районним аптекам, як основним методичним і керівним центрами організації лікарського обслуговування населення. В. А. Ткачук також вказав на необхідність широкого впровадження в практику аптечної мережі республіки досвіду роботи аптек — шкіл передового досвіду і закликав посилити ідейно-виховну роботу в кожному аптечному колективі.

На конференції були заслушані доповіді кандидата фармацевтичних наук І. М. Губського «Аптечна справа в Радянському Союзі і за кордоном», доцента І. Р. Гнідця «Умови доброкісності стерильних розчинів», керуючого аптекоуправлінням Ровенського обласного відділу охорони здоров'я Ф. К. Доманюк «Розвиток аптечної справи області за роки Радянської влади».

У своїй доповіді Ф. К. Доманюк на конкретному матеріалі показав зростання аптечної мережі Ровенщини, розповів про кращі колективи аптек — центральну районну аптеку № 2, аптеки № 18, 21, детально зупинився на питаннях економіки аптечної справи, ролі центральних районних аптек. Закінчути доповідь, Ф. К. Доманюк відмітив, що, готовуючись гідно зустріти 100-річчя з дня народження В. І. Леніна, аптечні працівники області взяли на себе підвищені зобов'язання, виконання яких сприятиме дальньому поліпшенню медикаментозного обслуговування населення області, впровадженню в практику аптечних установ передових, прогресивних методів роботи.

З цікавістю заслушали присутні доповіді завідуючої контрольно-аналітичною лабораторією Ровенщини О. В. Велігоцької про роль контролю якості виготовлених в аптекі ліків та нові методи аналізу і керуючої

базовою районною аптекою Н. П. Старчевської про роботу районної аптеки.

У своїй доповіді Н. П. Старчевська розповіла про досвід районної аптеки з організації навчання фармацевтів району по підвищенню ділової кваліфікації, з організації роботи аптечної ради району і зупинилась на труднощах в роботі районної аптеки, зв'язаних з відсутністю автотранспорту, утрудненнями в укомплектуванні аптек сучасними аптечними меблями. Доповідач відмітила, що досить актуальним питанням при будівництві аптек є правильне розміщення виробничих кімнат, вдале оформлення інтер'єрів аптек, а також зазначила, що необхідно поліпшити аптечну рекламу, яка часто і за змістом, і за оформленням відстae від сучасних вимог життя. На думку Н. П. Старчевської це питання слід було б розв'язувати централізовано.

Своїм досвідом роботи з організації медикаментозної допомоги на селі поділилась завідуюча аптечним пунктом с. Колоденки Ровенського району М. М. Павелко. З цікавими доповідями на конференції виступили також провізори м. Ровна Т. Ф. Корнілова (заступник керуючого аптеки № 43), А. І. Саковська (заступник керуючого аптеки № 1), Р. П. Хорхолюк (керуючий аптеки № 1) та інші.

Досить цікаві пристрої для фільтрування рідин, їх автоматичного дозування, переливання і т. д. були представлені на конференції міжлікарняною аптекою м. Ровна. Провізори М. Годлевський та Ю. Явтушенко охоче демонстрували їх роботу і розповідали про економічність та вигідність їх застосування.

Учасники конференції заслухали також звіт голови правління обласного відділення Наукового фармацевтичного товариства О. В. Велігоцької про роботу відділення на протязі 1967—1968 років і переобрали нове правління НФТ та його ревізійну комісію.

Проведена науково-практична конференція принесла значну користь аптечним працівникам і сприяла дальшому поширенню передового досвіду роботи аптечних установ.

НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Біцилін-5 (Bicillinum-5). До складу препарату входить дібензилетилендіамінова сіль бензилпеніциліну (1 200 000 ОД) і новокаїнова сіль бензилпеніциліну (300 000 ОД).

Це білий порошок, без запаху, гіркуватий на смак. При додаванні води, фізіологічного розчину або 0,25—0,5% розчину новокаїну біцилін-5 утворює гомогенну сусpenзію молочної мутності. При довгому контакті з водою або іншими вищезгаданими розчинами фізичні і колоїдні властивості препарату змінюються, внаслідок чого сусpenзія стає нерівномірною і погано проходить через голку шприца.

За спектром дії біцилін-5 аналогічний пеніциліну. При введенні біцилін-5 високий рівень його концентрації досягається вже в перші години після ін'єкції і зберігається протягом 6 і більше годин з поступовим зниженням в кінці першої доби.

Терапевтична концентрація пеніциліну в більшості хворих дітей і дорослих виявляється в крові на протязі 28 днів і більше після введення 1 200 000—1 500 000 ОД.

Застосовують біцилін-5 для лікування інфекційних захворювань, викликаних чутливими до пеніциліну мікроорганізмами. Особливо доцільно застосовувати біцилін-5 для цілодобової профілактики рецидивів ревматизму дорослих і дітей.

Вводять біцилін-5 у вигляді сусpenзії, яку готують в аспетичних умовах безпосередньо перед введеннем. Для її виготовлення у флакон, що вміщує 1 500 000 ОД, вводять 5—6 мл стерильної дистильованої води, 0,85% розчину хлориду натрію або 0,25—0,5% розчину новокаїну. Суміш у флаконі перемішують круговими рухами до утворення гомогенної сусpenзії і швидко вводять внутрішньом'язово.

Доза для дорослих — 1 500 000 ОД один раз на 4 тижні. Дошкільнятам біцилін-5 призначають по 600 000 ОД 1 раз на 3 тижні, дітям після 8 років — 1 200 000—1 500 000 ОД раз в 4 тижні.

Протипоказано призначати препарат при підвищений чутливості до пеніциліну і новокаїну. При вживанні біцилін-5 можуть виникати алергічні явища, аналогічні тим, що виникають після введення пеніциліну.

Випускається біцилін-5 в герметично закритих флаконах по 1 500 000 ОД.

Зберігається препарат в сухому місці при температурі не вище 20°.

Хроніка та інформація

У жовтні 1968 р. в м. Києві відбувся семінар завідуючих оргінспекторськими відділами та контрольно-аналітичними лабораторіями аптечних управлінь Української республіки. На семінарі обговорювалися питання якості медикаментозного обслуговування населення.

В роботі семінару взяли участь начальник Головного аптечного управління Міністерства охорони здоров'я В. А. Ткачук, завідуюча оргінспекторським відділом Головного аптечного управління М. С. Родіна, керівник аптечного відділу Кіївського науково-дослідного інституту фармакології та токсикології кандидат фармацевтичних наук М. М. Бушкова, наукові працівники аптечного відділу, викладачі та слухачі циклу завідуючих контрольно-аналітичними лабораторіями Кіївського інституту удосконалення лікарів.

З доповідю про роботу обласних аптечних управлін виступив начальник Головного аптечного управління МОЗ УРСР В. А. Ткачук. Детально зупинившись на питанні розширення аптечної мережі, доповідач вказав на незадовільну роботу Дніпропетровського, Запорізького, Кіївського та інших аптечних управлін щодо виконання плану відкриття нових аптек, а також на те, що приміщення деяких аптек, які відкриваються, не відповідають санітарним нормам. У своїй доповіді В. А. Ткачук також торкнувся питань необґрунтованіх відмовень населеню в медикаментах. З метою кращого забезпечення населення ліками він закликав поліпшити роботу відділів інформації аптечних управлін, а також вказав на необхідність перерозподілу лиšíків медикаментів.

Завідуюча оргінспекторським відділом Головного аптечного управління МОЗ УРСР М. С. Родіна доповіла присутнім про роботу оргінспекторських відділів аптечних управлін. Вона показала, що завдяки поліпшенню організаторської роботи апаратів аптечних управлін досягнуті позитивні результати в медикаментозному обслуговуванні населення. Доповідач зупинилась на недоліках в забезпеченні аптечної мережі новим обладнанням, у проведенні санітарно-освітньої роботи, у виконанні наказів про відпуск ліків з аптек тощо.

Привернула увагу слухачів доповідь керівника аптечним відділом Кіївського науково-дослідного інституту фармакології та токсикології кандидата фармацевтичних наук М. М. Бушкової про стан контролю медикаментів та ліків, що виготовляються в аптеках і в галено-фармацевтичних підприємствах республіки. Тов. Бушкова зробила аналіз роботи контрольно-аналітичних лабораторій України за 1967 р. та за перше півріччя 1968 р. і відмітила, що процент браку ліків з кожним роком зменшується і в даний час становить 0,07%. Це

свідчить про велику роботу та роль контролю-аналітичної служби у підвищенні якості ліків та поліпшенні фармацевтичного порядку. Проте в роботі контрольно-аналітичних лабораторій є ще недоліки, зокрема, необхідно посилити роботу по проведенню бактеріологічного та біологічного контролю. Цілком слушно М. М. Бушкова вважає, що впровадження в аптечних установах елементів наукової організації праці значно поліпшить їх роботу. Більш широко про значення НОП в роботі аптечних установ доповідь науковий працівник аптечного відділу КНДІФТ Ф. І. Григоренко.

З великою увагою заслухали присутні доповідь доктора фармацевтичних наук, професора Г. А. Вайсмана про Х видання Державної фармакопеї СРСР. Доповідач докладно висвітлив ті зміни в номенклатурі, термінології, аналізі і технології, що внесені в нове видання фармакопеї.

Дослідження несумісності деяких ліків було темою доповіді наукового працівника аптечного відділу КНДІФТ кандидата фармацевтичних наук М. М. Ямпольської.

Привернули увагу слухачів доповіді керуючого Сімферопольською аптекою № 9 по. Залепухіна про роботу міжлікарняних аптек, А. Г. Блажен (м. Луганськ) і Л. Т. Коломієць (м. Львів) про роботу міських центральних районних аптек, завідуючої Артемівською контролю-аналітичною лабораторією А. О. Ненько і заступника завідуючого Кіївської контролю-аналітичної лабораторії Е. Г. Саде про підвищення ділової кваліфікації фармацевтів, а також доповіді керуючих Черченською аптекою № 9 М. А. Кагана, Кіївською аптекою № 278 І. М. Карпової, Куп'янською аптекою № 63 М. К. Чаплигіної та ін. по обміну досвідом роботи аптек — шкіл передового досвіду.

Після пленарного засідання були проведені одноденні семінари з завідуючими організаційно-інспекторськими відділами аптечних управлін і керуючими аптек та завідуючими контролю-аналітичними лабораторіями.

Працівники контролю-аналітичної служби на засіданні заслухали доповіді про нові та досконалі методи контролю, які прочитали наукові працівники аптечного відділу кандидати фармацевтичних наук Ц. І. Шах і Т. В. Ковальчук, А. О. Медведовський, а також завідуючий Кам'янець-Подільською контролю-аналітичною лабораторією Г. Д. Шамотієнко.

В обговоренні доповідей взяли участь ряд завідуючих контролю-аналітичними лабораторіями. У своїх виступах вони вказували на необхідність розробки положень про права і обов'язки хіміка-аналітика центральних районних аптек, про уніфікацію записів результатів аналізу ліків, про плавнення тощо.

Проведений семінар принесе значну користь аптечним працівникам контролю-аналітичних лабораторій і сприятиме дальнішому підвищенню якості ліків в республіці.

М. М. БУШКОВА, Ц. І. ШАХ,
Т. В. КОВАЛЬЧУК

РЕФЕРАТИ СТАТЕЙ, ВМІЩЕНІХ У ЖУРНАЛІ

УДК 615.739-012

Синтез производных азолидина с возможным гипогликемическим действием. VII. Аминометилирование 2-тиогидантоина и его 1-ацильных производных. Зубенико В. Г. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 18

Изучена реакция аминометилирования по Маннину 2-тиогидантоина и его 1,5-производных. Установлено, что 2-тиогидантоин и его 1-ацилпроизводные, а также 1-ацил-5-алкил- и 1-ацил-5,5-дифенилпроизводные легко реагируют уже при комнатной температуре в спиртовой среде с формальдегидом и первичными или вторичными аминами с образованием соответствующих №³-оснований Маннинха. Получено 32 неописанных в литературе производных 2-тиогидантоина, замещенных в положении 3 субstituentами основного характера и приведена их УФ-спектральная характеристика.

Табл. 3, библиогр. 14.

УДК 615.724.8+615.779:543.422.6

Сравнительное изучение УФ-спектров поглощения тиосемикарбазонов и семикарбазонов. Владими尔斯кая Е. В., Пашкевич Ю. М. «Фармацевтический журнал», 1969, № 1, стр. 23

Изучены УФ-спектры поглощения семикарбазида, тиосемикарбазида и их продуктов конденсации с ацетоном, глюкозой, ацетофеном, а также бензойным, коричным, *n*-нитробензойным и салициловым альдегидом. Максимум поглощения семикарбазида находится при 224—227 мкм, причем при переходе к тиосемикарбазиду он перемещается до 239 мкм. Вследствие удлинения цепи сопряжения максимумы семикарбазонов и тиосемикарбазонов алифатического ряда перемещаются батохромно на 1—10 мкм, а ароматического ряда на 55—56 мкм; одновременно увеличивается интенсивность поглощения. Максимумы цинамиденпроизводных перемещены батохромно на 20—30 мкм по отношению к бензиденпроизводным. Для салицилиден- и *n*-нитробензиденпроизводных характерны два максимума поглощения.

Рис. 4, библиогр. 5.

УДК 615.361.45:535.651

Фотоколориметрическое определение кортизона ацетата по сложноэфирной группе. Коваленко Л. И., Солодова А. Ф., Сенов П. Л. «Фармацевтический журнал», 1969, № 1, стр. 26

Разработаны методики фотоколориметрического количественного определения кортизона ацетата в порошке, таблетках и суспензии для инъекций, основанные на реакции препарата со щелочным раствором гидроксиамина с образованием гидрокса-

мовой кислоты, которая дает окрашенный комплекс с катионом трехвалентного железа.

В качестве растворителя для порошка и суспензии и для извлечения из таблеток использовались 95° этиловым спиртом. Для образования устойчивого окрашенного комплекса предложено применять раствор железо-аммонийных квасцов в азотной кислоте.

Расчет количественного содержания кортизона ацетата в порошке и лекарственных формах проводили при помощи калибровочной кривой. Относительная ошибка метода составляет 1,5% при анализе порошка, 1,6% при анализе таблеток и суспензии.

Рис. 1, табл. 3, библиогр. 2.

УДК 615.717:543.257.5

Кондуктометрическое определение тифена. Артамонов Б. П., Майофис С. Л. «Фармацевтический журнал», 1959, № 1, стр. 29

В работе представлена методика кондуктометрического определения тифена с кондуктометром ММЗЧ-59. Концентрацию тифена выбирали с таким расчетом, чтобы величина измеряемого сопротивления лежала в конце диапазона, где кондуктометр ММЗЧ-59 обладает максимальной чувствительностью. На навеску около 0,28 г требовалось 110—120 мл воды и 1 мл раствора кongo-красного концентрации 15 мг/мл. Эквивалентную точку титрования определяли графически.

Статистическая обработка 20 титрований препарата одной серии дает для средней квадратичной ошибки отдельного определения $\pm 0,20\%$, ряда определений $\pm 0,046\%$, а для 95% доверительного интервала — 0,10%. С 95% вероятностью содержание тифена в препарате исследованной серии составляет $99,50 \pm 0,10\%$.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 7.

УДК 615.724.8-07.535.24

Цветные качественные реакции на параминоасилилат натрия и его количественное определение методом пламенной фотометрии. Шамотиенко Г. Д. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 31

Разработаны цветные качественные реакции на параминоасилилат натрия с гексаметилетрамином, 1% спиртовым раствором ванилина или *n*-диметиламиноbenзальдегида и с хлорамином в ледяной уксусной кислоте.

Разработаны условия и метод количественного определения параминоасилилата натрия в препарате по натрию методом пламенной фотометрии, изучено влияние некоторых фармацевтических препаратов на эмиссию натрия в газовом пламени.

Предложен метод количественного опре-

деления пара-аминосалицилата натрия по натрию в смеси с тубазидом, эуфиллином, эфедрином, глицерином, тиамина бромидом, аскорбиновой и никотиновой кислотами, бутадионом без его предварительного отделения, а также в таблетках.

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 14.

УДК 615.43:548.05.35

Микрокристаллоскопические реакции на апрофен, тифен, спазмолитин и эуфиллин и применение их при исследовании лекарственных форм. Позднякова В. Т., Чапинская М. Г., Ушбаев К. У. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 37

В работе предлагаются восемь новых микрокристаллоскопических реакций, из которых четыре на апрофен (с калия бромидом, с калия йодидом, с золотохлористоводородной кислотой) и с реагентом: золотохлористоводородная кислота, ацетон, хлористоводородная кислота, кристаллик бромида калия), одна реакция на тифен (с калия бромидом); одна — на спазмолигин (с калия феррицианидом); две реакции на эуфиллин (с хлоридом кадмия и с роданидным комплексом кобальта).

Определены кристаллоскопические константы продуктов этих реакций: показатели треломления, угол погасания, знак удлинения.

Разработан микрокристаллоскопический анализ указанных препаратов в сложных лекарственных композициях.

Рис. 7, табл. 1, библиогр. 12.

УДК 615.857.06-014.4

Новый метод стабилизации раствора тиамина бромида для инъекций. Ружицкий Д. М., Бартков Я. Ф., Матвийкин З. Г. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 42

Авторами предложено использование триона Б в качестве стабилизатора раствора тиамина бромида для инъекций.

Применение стабилизатора трилона Б и вытеснение азотом примеси растворимого хлориода из препарата путем барботирования с последующим приготовлением его в атмосфере азота позволяет продлить срок хранения раствора тиамина бромида до двух лет.

Рис. 2, табл. 2, библиогр. 4.

УДК 615.711.5

Применение псевдоожижения для получения таблеточного гранулята. Сообщение II. Грануляция и сушка. Гандель В. Г., Грозовский А. С. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 45

В работе приводятся данные по получению в псевдоожженном слое гранулятов, содержащих в качестве разбавителей основой карбонат магния, сульфат кальция и идрофосфат кальция. В качестве гранулирующих агентов использовались различные сединения: лучшим из них оказалась смесь % водного раствора метилцеллюлозы и % крахмального клейстера (1:1). Установлено, что эффективная грануляция проекает лишь при определенном соотношении между скоростью газа и скоростью пульве-

ризации. В процессе сушки гранулята отмечено уменьшение размера гранул в результате истирания и увеличение содержания в грануляте мелких фракций.

На основе разработанной технологии были получены таблетки, содержащие промедол, кодеин, кодеина фосфат, морфина гидрохлорид, гидрокодона фосфат, дикасол, фенобарбитал, папаверина гидрохлорид, хлоридин. Таблетки отличались хорошим качеством и не изменялись при хранении в течение года в обычных условиях.

Рис. 3, библиогр. 8.

УДК 615.412.5

Оксипропилметилцеллюлоза в качестве связывающего средства в таблеточном производстве. Борисенко Ю. Б., Борзунов Е. Е., Дехтяренко В. М. «Фармацевтический журнал», 1969, № 1, стр. 51

Изучена возможность применения производного целлюлозы — оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ) в качестве связывающего средства в производстве таблеток. Эффективность геля ОПМЦ как связывающего средства изучалась в сравнении с крахмальным клейстером при получении таблеток из растворимых, ограниченно растворимых и нерастворимых в воде веществ. Способность ОПМЦ к гелеобразованию в воде позволяет применять ее коллоидные растворы в качестве увлажнителя при влажной грануляции лекарственных порошков.

Показано, что связывающая способность ОПМЦ, косвенно характеризуемая прочностью и распадаемостью таблеток, увеличивается с увеличением концентрации и вязкости растворов полимера. При всех прочих равных условиях 3% раствор ОПМЦ эффективнее 10% крахмального клейстера. Таблетки с ОПМЦ отвечали требованиям Государственной фармакопеи IX издания по прочности, распадаемости и внешнему виду как непосредственно после приготовления, так и после хранения в течение 1 года в обычных условиях.

Табл. 2, библиогр. 9.

УДК 615.777.25-099.07

Условия экстракции хлорофоса из водных растворов органическими растворителями в зависимости от pH среды. Швидкий Б. И., Крамаренко В. Ф. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 54

Разработана методика количественного определения хлорофоса фотоэлектроколориметрическим путем. Для получения окрашенного раствора была использована реакция хлорофоса с раствором едкого натра и пиридином. Изучены оптимальные условия экстракции хлорофоса из водных растворов в зависимости от pH среды и природы органического растворителя. Показано, что он лучше всего экстрагируется из водных растворов изобутиловым и изоамиловым спиртами, хуже — хлороформом, дихлорэтаном и эфиром и меньше всего — бензолом, петролейным эфиром и четыреххлористым углеродом. Установлено, что максимально хлорофос экстрагируется из водных растворов

ров органическими растворителями в границах рН от 3,9 до 7,33.

Рис. 1, табл. 3, библиогр. 12.

УДК 615.711.6-07:543.432

Условия экстракции кофеина органическими растворителями в зависимости от рН среды. Акопян О. А., Долотова Т. М. «Фармацевтический журнал», 1969 № 2, стр. 57

Изучены условия экстракции кофеина из водных растворов в зависимости от рН среды и природы органического растворителя. Установлено, что рН среды и природа органического растворителя существенно влияют на экстракцию кофеина из водных растворов. Максимальное количество его экстрагируется при рН 4,0—7,0. Лучше всего экстрагируется в этих условиях кофеин хлороформом, затем дихлорэтаном и бензолом. Эфир практически не экстрагирует кофеин.

Рис. 1, табл. 1, библиогр. 9.

УДК 615.786-079.6

Обнаружение мепротана в трупном материале. Фартушный А. Ф. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 60

Авторами предложено пять качественных реакций на мепротан (андаксин, мепробамат) и методика изолирования его из внутренних органов. Наиболее специфическими реакциями являются реакция с реагентом Толленса и микрокристаллоскопические: реакция перекристаллизации и реакция с реагентом Несслера. Чувствительность методики в целом 2 мг в 100 г объекта. Предлагаемые качественные реакции можно использовать как для идентификации чистого препарата, так и для исследования трупного материала.

Рис. 2, табл. 1, библиогр. 12.

УДК 615.742+615.784

О комбинированном действии желчегонных и спазмолитических средств на внешнесекреторную функцию печени. Сакакун Н. П., Олейник А. Н., Романчак М. Н. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 63

Изучались закономерности действия хологона и оксафенамида при комбинированном их использовании, а также хологона и оксафенамида со спазмолитиками — атропином, бензацином или метацином.

Результаты опытов показали, что истинные желчегонные средства — хологон (10 мг/100) и оксафенамид (25 мг/100) при их совместном введении оказывают потенцирующее действие на желчеотделение.

Спазмолитические средства — метацин и бензацин — не оказывают существенного влияния на желчеотделительную функцию, атропин вызывает заметное угнетение этого процесса.

Бензацин и метацин не подавляют холерической активности хологона, в то время как атропин заметно угнетает хологоновую гиперсекрецию.

При лечении некоторых заболеваний печени и желчных путей рационально комбинировать хологон и оксафенамид благодаря

их потенцирующему влиянию. Наиболее целесообразным является сочетание их с метацином и бензацином. Применение атропина в гепатологии следует несколько ограничить, ввиду ряда побочных отрицательных реакций на организм.

Библиогр. 15.

УДК 615.432

Фитохимическое изучение блошицы дизентерийной. Клеветенко Г. И., Голубятникова Н. Т. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 66

Изучен химический состав травы блошицы дизентерийной. Установлено в ней наличие флавоноидов (0,55%), дубильных веществ (7,33%), эфирного масла (0,16%) и следов алкалоидов. В экстрактах, полученных из разных частей растения методом хроматографии на бумаге, установлено наличие до 7 веществ, из которых 4 являются веществами флавоноидной природы.

Табл. 2, библиогр. 16.

УДК 615.432

Сесквитерпеновые лактоны дурнишника берегового и их микробиологическая активность. Пащенко М. М., Пивненко Г. П., Чуйко О. В., Холупяк И. Ю. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 70

Исследовалась цветущая трава дурнишника берегового на наличие в ней сесквитерпеновых лактонов. Методом водного экстракции из нее выделено впервые кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{18}O_3$ т. пл. 109—110°, $[\alpha]_D^{20}$ — 13,70°. На основании химического и спектрального анализа охарактеризовано как сесквитерпеновый лактон ксантигин (4-кето-ксанта-1 (5), 2,11-триен-8,12-олид).

Эфирной экстракцией получено кристаллическое вещество состава $C_{17}H_{22}O_5$ с т. пл. 119—120°, $[\alpha]_D^{20}$ — 47,3°, идентифицированное как ксантигин.

Микробиологические исследования показали, что ксантигин обладал ясно выраженным фунгицидными свойствами, проявляя активность по отношению к возбудителям дерматомикозов в разведениях 1 : 4000 и 1 : 8000, а рост плесневых грибков (пенициллиума, мукора, аспергиллуса) подавлялся препаратом в разведениях 1 : 2000 и 1 : 3000.

Рис. 4, табл. 1, библиогр. 11.

УДК 615.432

Полифенольные соединения спиреи Бумальда. Сеникова Г. А., Макарова Г. В., Комиссаренко Н. Ф. «Фармацевтический журнал», 1969, № 2, стр. 75

Из листьев спиреи Бумальда выделены индивидуальном состоянии путем разделения на полиамидном сорбенте с применением в качестве элюирующих растворителей водно-спиртовых и спирто-хлороформных смесей два флавоноидных гликозида (СБ-3л и СБ-5л). Эти вещества идентифицированы как кверцетин-3-O- α -L-арабофuranозид и кверцетин-3-O- α -L-рамнофуранозид соответственно.

Табл. 2, библиогр. 8.

ШАНОВНІ ЧИТАЧІ!

Якщо у Вас закінчується передплата на «Фармацевтичний журнал», не забудьте поновити її на друге півріччя 1969 року. Передплатна ціна на півріччя 1 крб. 20 коп.

Передплату приймають необмежено «Союздрук», контори і відділення зв'язку, листоноші, пункти передплати і громадські розповсюджувачі преси.

Не забудьте передплатити «Фармацевтичний журнал» на друге півріччя 1969 року!

РЕДАКЦІЯ

ВІТАМІНИ

КОРИСНІ І НЕОБХІДНІ

ВСІМ!

Для підтримки найважливіших життєвих функцій організму найбільш необхідні вітаміни А, В₁, В₂ і С. Вони відіграють роль каталізаторів обміну речовин, мають тонізуючу дію, підвищують життєдіяльність і працевдатність організму.

Вітамін А — сприяє росту і розвитку клітин організму;

Вітамін В₁ — позитивно впливає на нервову систему;

Вітамін В₂ — сприяє засвоєнню їжі і відновленню тканин організму;

Вітамін С — поліпшує загальний стан організму.

Вітаміни А, В₁, В₂ і С дуже корисні для здоров'я і вживаються як окремо, так і в комплексі під назвою ПОЛІВІТАМІНИ.

Вітчизняна промисловість випускає вітамінні препарати у вигляді драже. Придбати їх можна в усіх аптеках республіки.

Вживайте полівітаміни!

ГОЛОВНЕ АПТЕЧНЕ УПРАВЛІННЯ
МОЗ УРСР

КІЇВСЬКА ОБЛАСНА ДРУКАРНЯ